

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e investigación

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco

Suárez

Estudio Epidemiológico de Brote Relacionado a Embarazo y

Puerperio en Esclerosis Múltiple

Tesis

Para obtener el Título de Neurología Clínica

Investigador Principal

Vanesa Alatraste Booth

Coinvestigadores :

Dr José de Jesús Flores Rivera

Dr Alberto González Aguilar

Asesor Responsable de la Investigación

Dra. Teresa Corona Vázquez

México DF marzo 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco
Suárez**

Dra. Teresa Corona Vázquez

Directora General

Dr. Ricardo Colín Piana

Director de Enseñanza

Dr. Fernando Zermeño Pohls

Subdirector de Neurología

ÍNDICE

Introducción.....	pag.5
Pacientes y Métodos.....	pag.9
Objetivos.....	pag.10
Justificación.....	pag.10
Metodología.....	pag.11
Tamaño de Muestra.....	pag.11
Criterios de Selección.....	pag.11
Análisis Estadístico.....	pag.12
Consideraciones Éticas.....	pag.12
Consideraciones Financieras.....	pag.13
Resultados.....	pag.14
Discusión.....	pag.21

Conclusión.....pag.23

Apéndices.....pag.25

Referencias.....pag.34

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica que afecta al sistema nervioso central y es la enfermedad neurológica más común en jóvenes en algunos países. A pesar de los esfuerzos en la investigación básica y clínica para dilucidar la etiología de la misma, aún se encuentra pendiente. A la fecha los estudios histopatológicos parecen involucrar a la autoinmunidad en conjunto con algún agente infeccioso que resulta en una subsecuente activación de células T cooperadoras que median el ataque a las proteínas de la mielina.

(1)

Se piensa que las células T cooperadoras median el ataque, y el modelo de encefalomielitis alérgica experimental sugiere este hallazgo pues las células T inician la cascada inflamatoria que culmina en la destrucción de la mielina

(2)

Existe evidencia que sugiere una modificación de la respuesta inmune de ser TH1 a TH2 durante el embarazo, promoviendo la supervivencia fetal al disminuir la respuesta TH1 involucrada en la respuesta contra el feto. De tal manera las enfermedades de naturaleza autoinmune, mejoran durante el embarazo, específicamente la Esclerosis Múltiple, artritis reumatoide y lupus eritematoso diseminado entre otras. En modelos animales se demostró que el tratamiento con estríol disminuye los efectos deletéreos de dicha enfermedad por inmunomodulación. En el estudio de Sicotte et al dicho tratamiento mostró una mejoría importante en el número de lesiones

medidas por Resonancia Magnética. Sin embargo al suspender el mismo, las lesiones se incrementaron nuevamente a los niveles pretratamiento. (11)

La influencia de la Esclerosis Múltiple durante el embarazo ha sido tema controversial desde hace varios años. Las primeras investigaciones realizadas en Esclerosis Múltiple durante el embarazo datan de 1913 por Beck dónde es considerado como factor de mal pronóstico e incluso recomendando el aborto terapéutico. (3)

Entre los años de 1959-1966 se determinó que la frecuencia de los brotes era ligeramente en el grupo de las mujeres embarazadas en comparación con las nulíparas. Liebowitz en 1967 propuso que el embarazo precipitó en un año la aparición de la enfermedad en mujeres sin diagnóstico previo. (5)

En la actualidad el estudio PRIMIS fue el primer estudio prospectivo que incluyó 227 mujeres embarazadas determinado una posible influencia entre el embarazo y periodo posparto en el curso de la enfermedad. (6) De acuerdo a dicho estudio el riesgo de brote disminuye de manera significativa durante el embarazo., especialmente en el tercer trimestre para nuevamente incrementarse posteriormente en los primeros tres meses posparto. Posterior a dicho periodo el riesgo es el mismo al del año previo del embarazo, lo cual ha sido soportado hasta fechas recientes. (7)

Existen tres diferentes indicadores pronósticos de brote durante el periodo posparto los cuales son :

- a) Incremento en el número de brotes en el año previo al embarazo
- b) Incremento en el número de brotes durante el embarazo
- c) Una mayor calificación en la escala de discapacidad medida por EDSS al inicio del embarazo

De tal manera que los pacientes con una mayor actividad de la enfermedad durante el año previo al embarazo además de mayor actividad durante el embarazo tienen mayores posibilidades de presentar un incremento en los brotes durante los tres meses posparto. (8)

Es importante mencionar que otras investigaciones concluyen que no existe influencia de la enfermedad sobre la fertilidad ni en el curso del embarazo, malformaciones fetales o abortos espontáneos. De la misma manera se ha demostrado que el embarazo no es causante de Esclerosis Múltiple ni tampoco precipita su inicio. (9)

En un estudio realizado por Aqbramski en la población Israeli se calculó un índice de 0.28 exacerbaciones por paciente por año en pacientes no embarazadas al compararlo con pacientes embarazadas. (10)

En este estudio planteamos describir el fenotipo clínico de brote durante el embarazo y periodo puerperal así como su gravedad (medido por EDSS) y compararlo con el fenotipo de brote presentado por los mismos pacientes

en los años previos al embarazo, de la misma manera calcularemos el índice de progresión para cada paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Describir el tipo clínico de brotes durante el embarazo y periodo puerperal en pacientes con Esclerosis Múltiple con por lo menos dos años de diagnóstico de la enfermedad y comparar su impacto en la progresión de la de la discapacidad medida con The expanded Disability Status Scale (EDSS).

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos una revisión de expedientes clínicos que identificamos con diagnóstico de EM según criterios de Poser en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) entre enero de 1993 y enero del 2005, de los anteriores seleccionamos a los sujetos sólo del género femenino con y sin embarazos previos de acuerdo a la historia clínica del expediente. Estos pacientes fueron citados para obtener los datos específicos de la hoja de recolección de datos (anexos) y realizamos un estudio descriptivo de las características clínicas y epidemiológicas de nuestras pacientes antes, durante y posterior al embarazo.

OBJETIVOS

Determinar La presentación clínica más frecuente en nuestra población de los brotes durante el embarazo y periodo puerperal en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

Identificar el grado de discapacidad previo al embarazo y en la última visita a la consulta externa y comparar su impacto con la progresión de la discapacidad.

Describir, además como objetivo secundario el impacto de la enfermedad en la planificación familiar , es decir en número de embarazos por paciente y por año en comparación con aquellas mujeres sin enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

En nuestra población no existe un estudio epidemiológico encaminado para describir el tipo de brote clínico en pacientes con EM embarazadas y en el periodo puerperal; es importante pues se han mostrado diferencias en las prevalencias en las diferentes partes del mundo en las que se implican factores genéticos y ambientales que influyen tanto en la presentación clínica como en el tipo de progresión. De la misma manera se presume diferencias entre poblaciones de embarazadas las cuales no se han estudiado en nuestro país y es importante generar los datos epidemiológicos específicos de esta poblaciones tomando en cuenta que la EM es una causa de discapacidad importante en genete joven y en nuestro país se ha mostrado un aumento en la frecuencia de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Diseño descriptivo, serie de casos.

Población y muestra: Se incluirán pacientes con EM definida según los criterios de Poser y antecedente o no de embarazo, con expediente activo en el INNN de 1993 a 2006.

Se revisarán los expedientes de dichas pacientes y se vaciarán los datos en la hoja correspondiente. (Ver anexo de hoja de recolección de datos).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todas las pacientes del género femenino que cumplan con los criterios establecidos en la base de datos de EM recolectados de los pacientes del INNN en el periodo comprendido entre 1993 a 2006.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes Con expediente en el INNN diagnosticadas entre 1993-20006 del género femenino que se hayan embarazado y que cumplan con los criterios de Poser para EM.

Diagnóstico de EM realizado por un Neurólogo siguiendo los criterios de Poser.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No cumplir con los criterios diagnósticos de Poser.

Enfermedades concomitantes (neoplasias intracraneales, enfermedades autoinmunes asociadas) al momento del diagnóstico.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 100 pacientes en el presente estudio, dividiendo a dichos pacientes en dos grupos. El primero conformado por 40 pacientes, aquellos con EM antes de presentar el primer embarazo, mientras que el segundo grupo se encuentra conformado por 60 pacientes con diagnóstico de EM después de haber presentado el primer embarazo. En las tablas subsecuentes se presentarán las variables demográficas de cada grupo, además del número de embarazo, tipo clínico de EM, síndromes neurológicos más frecuentes, además de medidas de progresión y no progresión.

VARIABLE	MEDIA
Edad	37.8 años
Evolución de la Enfermedad	9.1 años
Edad del Diagnóstico	29.0 años
Edad 1er Embarazo	24.4 años
Edad 2do Embarazo	25.6 años
Edad 3er Embarazo	27.3 años
EDSS Inicial	2.5 años
EDSS Actual	3.4 años

Tabla1.- Variables demográficas de nuestra población incluyendo los dos grupos de embarazo antes y después del diagnóstico

EMBARAZO	PACIENTES
Antes del Diagnóstico	60
Después del Diagnóstico	40
Total	100

Tabla 2.- Total de los pacientes incluidos en el estudio 60 de los cuales se embarazaron antes del diagnóstico y 40 después del diagnóstico para un total de 100 pacientes

NÚMERO DE EMBARAZOS	PACIENTES
1 Embarazo	44
2 Embarazos	34
3 Embarazos	22

Tabla 3.- Número de embarazos por paciente

Tipo clínico			
		frecuencia	porcentaje
TIPO CLÍNICO	br	74	74.0
	pp	13	13.0
	sp	11	11.0
	pr	2	2.0
	Total	100	100.0

Tabla 4.- Tipo clínico para cada paciente siendo más común la de brote remisión

Tipo clínico

Brote embarazo		frecuencia	%
si	br	7	100.0
no	br	24	68.6
	pp	5	14.3
	sp	5	14.3
	pr	1	2.9
	Total	35	100.0

Tabla 5.-Pacientes con embarazo después del Dx de EM y número de brotes durante el embarazo, con un total de 7 brotes, todos siendo brote-remisión

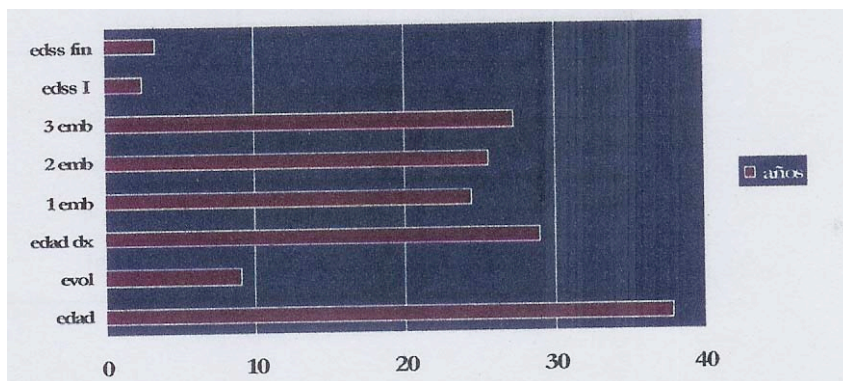


Tabla 6.- Variables demográficas de la población incluyendo el promedio de la calificación de EDSS tanto inicial como final.

Brote embarazo		Frecuencia	Porcentaje
si	medular	3	42.9
	NO	2	28.6
	motor	1	14.3
	sensitivo	1	14.3
	objetivo		
	Total	7	100.0
	no	medular	7
	NO	4	11.4
	motor	9	20.0
	sensitivo	3	8.6
	objetivo		
	sensitivo	2	5.7
	subjetivo		
	cerebeloso	6	20.0
	sensitivo-motor	2	5.7
	Total	33	100.0
embarazo antes	medular	14	24.1
	NO	4	6.9
	motor	24	39.7
	sensitivo	5	8.6
	objetivo		
	cerebeloso	3	5.2
	sensitivo-motor	10	15.5
	Total	60	100.0

Tabla 7.- Correlación del principal síntoma neurológico en pacientes con y sin brote durante el embarazo, con un predominio medular vde los pacientes que presentaron brote durante el embarazo y motor en el resto de los pacientes.

Brote embarazo

		Progresión dicotómica	
		si progresión	no progresión
brote en el embarazo	si	3	4
	no	16	19

P= 0.553

Tabla 8.- Número de pacientes con progresión de la enfermedad con y sin brote considerando como progresión el empeoramiento del EDSS en más de un punto.

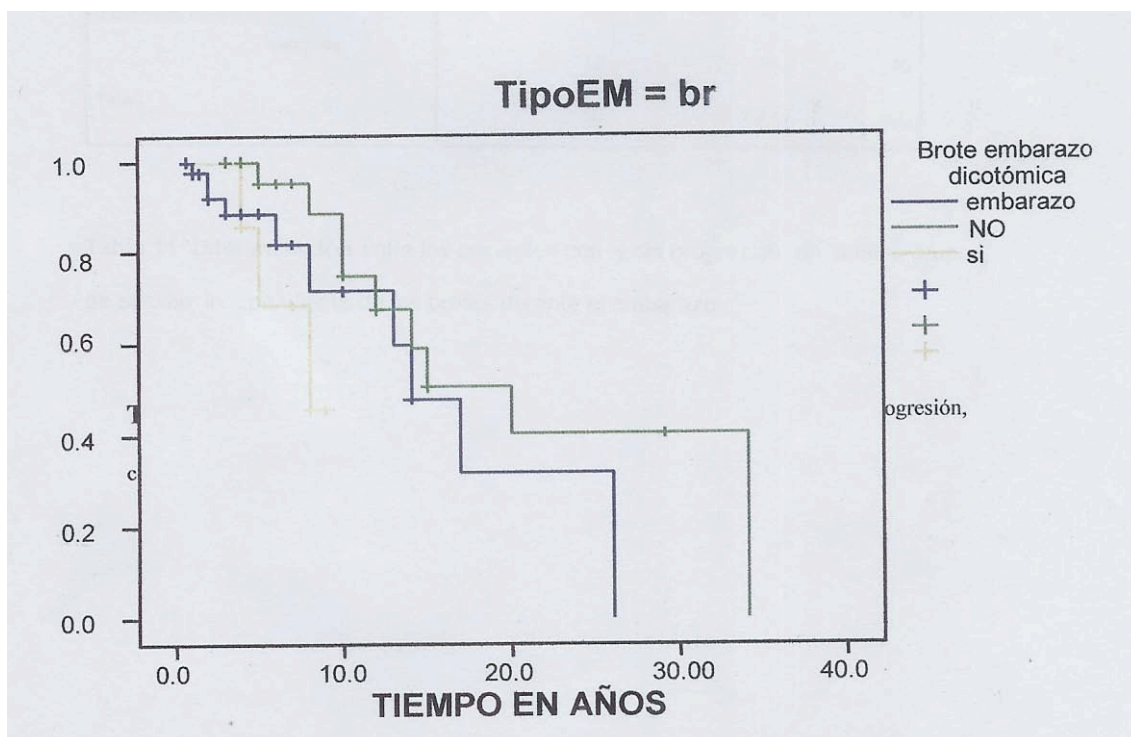


Tabla 9.- Curva de Kaplan –Meir con variables dicotómicas de progresión, no progresión en mujeres con y sin brote durante el embarazo.

Embarazo antes o después del Dx

		Progresión dicotómica		Total
		progresión	no progresión	
Embarazo antes o después del Dx	antes	21	39	60
	después	18	22	40
Total		39	61	100

Tabla 10.- Diferenciación entre los pacientes con y sin progresión en ambos grupos de estudio independiente de brote durante el embarazo.

DISCUSIÓN

Se incluyeron 100 pacientes en el presente estudio entre los cuales 60 presentaron embarazo antes del diagnóstico de Esclerosis Múltiple y 40 tuvieron embarazo después del diagnóstico de EM para un total de 100 pacientes.

La presentación clínica más frecuente fue la de brote- remisión en el 74% de los pacientes de ambos grupos que concuerda con lo reportado en la literatura mundial. Únicamente 7 pacientes presentaron brote durante el embarazo, siendo importante mencionar que el tipo clínico de todas estas pacientes fue la de brote-remisión.

Este hecho representa al 17.1% de las pacientes que `presentaron brote durante el embarazo.

Los brotes se presentaron durante el primer y tercer trimestre del embarazo, sin la presencia de brotes durante el segundo trimestre del embarazo.

La clínica de brote más frecuente fue la medular, seguida de neuromielitis óptica, motor y sensitivo objetivo.

El brote durante el embarazo parece no impactar en la escala de discapacidad (EDSS) aunque parece haber una tendencia de progresión más rápida como se puede ejemplificar en la curva de Kaplan-Meier entendiendo como progresión el empeoramiento en la escala de EDSS mayor a un punto.

En el análisis de medias de discapacidad avanza más rápido en pacientes con embarazo después del diagnóstico independientemente de la presencia de brotes durante el embarazo.

La tasa de fecundidad global (TFG) en nuestras pacientes fue de 1.78 embarazos por paciente, mientras que la tasa de fecundidad global en México es de 2.55.

La tasa de fecundidad para el grupo de embarazo antes del diagnóstico es de 2 embarazos por paciente. Mientras que la tasa de fecundidad para el grupo de diagnóstico de la enfermedad después del embarazo es de 1.5.

CONCLUSIONES:

Entre los hallazgos más significativos del presente estudio destacan en primer lugar el porcentaje de brotes durante el embarazo que fue de 17.1% siendo importante ya que en el estudio PRIMIS el porcentaje de brotes durante el mismo periodo que comprendió los 12 meses incluyendo los 3 meses posparto fue de hasta el 28%. Dicha diferencia puede ser atribuida a las diferencias tanto genéticas como ambientales de nuestra población que como ya se ha mencionado en diversos estudios ejercen cierta influencia tanto en la presentación clínica como en la progresión.

Existe además cierta tendencia hacia una progresión de la enfermedad más rápida de las pacientes que se embarazaron al compararlas entre ambos grupos siendo estos completamente independientes de la presencia de brotes. Dicha diferencias encontradas en nuestro estudio pudieran deberse en que nuestra medida de discapacidad utilizada fue la escala de EDSS la cual en gran medida puede ser definida como observador dependiente, por lo que pudiera considerarse una debilidad de nuestro estudio.

Una característica más importante de nuestro estudio es la predominancia medular de los brotes de las pacientes embarazadas después del diagnóstico de Esclerosis Múltiple lo que pudiera ser relevante en estudios posteriores para intentar demostrar una asociación entre la expresión de la NMO -IgG en paciente embarazadas como factor predictor de brote. La NMO-IgG es un anticuerpo que se une selectivamente a la acuaporina 4 la cual se encuentra incrementada durante el embarazo y en mayores concentraciones en el nervio óptico y médula espinal .

Finalmente es de señalar el impacto de dicha enfermedad sobre la planificación familiar ya que encontramos un global entre ambos grupos de 1.78 embarazos por paciente mientras que la tasa de fecundidad global en México es de 2.55 lo que implica un mayor temor de las pacientes con Esclerosis Múltiple para embarazarse a pesar de que otros estudios no han demostrado a excepción de este un impacto del embarazo sobre la progresión de la enfermedad.

APÉNDICES

CARTA DE CONSETIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

CONFIDENCIALIDAD

Los registros de su participación en este estudio se mantendrán confidenciales tanto como lo permita la ley, su doctor responsable del estudio o una persona designada por él. <el comité de ética y bajo ciertas circunstancias de la secretaría de salud serán capaces de tener acceso a los datos confidenciales que lo identifiquen a usted por su nombre. Su nombre no aparecerá en ningún reporte o publicación. Al firmar esta forma usted o su representante legal autorizan el acceso a la información.

DECLARACIÓN DEL PACIENTE O SU REPRESENTANTE

Se me ha dado la oportunidad de realizar todas las preguntas respecto a este estudio de investigación. Estas preguntas han sido comentadas a mi entera satisfacción. Mi participación en el estudio es voluntaria. Estoy enterado (a) que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin perder los beneficios a los que tengo derecho. También entiendo que el investigador a cargo puede decidir en cualquier momento mi no participación. Recibí una copia de este consentimiento informado firmada y fechada para mis propios registros. A continuación se le pedirá que escriba

sus iniciales en cada hoja de este informe con el fin de demostrar que cada una de ellas fue leída y comprendida correctamente.

Firma del paciente

Fecha

Nombre del Paciente

Fecha

Nombre y Firma del representante legal

Nombre del investigador_____

Firma_____

Fecha dd/mm/aa_____

Nombre y firma testigo I_____

Fecha_____

Dirección testigo I_____

Relación con el paciente_____

Nombre y firma del testigo 2_____

Fecha_____

Dirección testigo 2_____

Relación con el paciente_____

Anexos

Hoja de recolección de datos

Folio: _____

Nombre _____ Registro _____

Edad _____ Estado Civil _____ Lugar de nacimiento _____ Lugar de residencia _____

Antecedentes heredofamiliares de importancia _____

Antecedentes Personales Patológicos de Importancia _____

Fecha de diagnóstico _____

Poser _____ Mc Donald _____

Cuadro clínico al diagnóstico _____

Forma clínica y fecha al diagnóstico cuando iniciom (historia) del brote (s)
relacionado (s) con el embarazo o
puerperio_____

Estudios de imagen realizados en relación al brote (s) mencionados
arriba_____

Número de exacerbaciones fechas y forma clínica de las mismas recibidos
en relación con él embarazo
opuerperio._____

Fecha de la última exacerbación_____



Enfermedades concomitantes y tratamientos recibidos desarrollados y/o diagnosticados en el curso del embarazo_____

EDSS inicial_____ EDSS en la última visita_____

Tratamientos recibidos modificadores de la enfermedad, fecha de inicio, tiempo de recibirlo , motivos de suspensión y dosis_____

Exploración neurológica en la última visita_____

**De preferencia utilizar diagnósticos sindromáticos y/o características clínicas objetivas de la exploración física.

EDSS Expanded Disability Status Scale

0= Exámen neurológico normal (todos los items del FS son de cero)

1= ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente un apartado de la FS

1.5: ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS

2.0: incapacidad mínima en un apartado en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2.

2.5 incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2)

3.0 Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1. El paciente deambula sin dificultad

3.5: deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS(una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que opuntua en grado 2 o bien dos FS puntuan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto entre 0 y 1

4.0 deambula sin limitaciones , es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo a un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar si n ayuda o descansa unos 500 metros.

4.5: deambula plenamente sin ayuda va de un lado para el otro gran parte del día capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena o bien requiere u n mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados.

5.0: camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros : su incapacidad es suficiente para afectarle en las funciones de la vida diaria PE trabajar todo el día sin medidas especiales: Los equivalentes de los FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por ,lo general superiores a 4.

5.5: camina sin ayuda o descanso por espacios de unos 100 metrees: La incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente del FS habitual es de un solo grado de 5 otros 0 y 1 o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6: Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón muleta o abrazadera para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3..

6.5: ayuda bilateral constante (bastrones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+

7.0 Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos ó más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

7.5: Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas . Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.

8: Básicamente limitado a cama o a una silla, puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

8.5: Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos , capaz de realizar actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de un grado 4+

9.0 : Paciente invalido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4 * para la mayor parte de los apartados.

10: Muerte por Esclerosis Múltiple

REFERENCIAS:

- 1)) Corona T, Roman GC (2006) Multiple Sclerosis in Latin America
Neuroepidemiology 26(1):1-3.
- 2) Swing C, Barnard CCA. (1998) Insights into the aetiology and
pathogenesis of multiple sclerosis. Immunol Cell Biol 76; 47-52
- 3) Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. (1995) TH1 and TH2 CD4+T cells in
the pathogenesis of organ specific autoimmune diseases .
Immunol Today 16;34-38
- 4) Abramski O, Pregnancy and Multiple Sclerosis (1994). Arch Neurology
S38-S41
- 5) Birk K, Ford C, Smetzler S: (1990) The Clinical Course of Multiple
Sclerosis During Pregnancy and Puerperium. Arch Neurology 738-742
- 6) Hutchinson M ; Pregnancy in Multiple Sclerosis . J Neurol, Neurosurg,
Psychiatry . 1043-1045
- 7) Confavreux C, Vukusik S, Hours M ; (2004)Pregnancy and Multiple
Sclerosis (The PRIMS Study) : Clinical Predictors of Postpartum Relapse.
Brain 1353-1360
- 8) Roullete MH, Taillefer V; (1995) Pregnancy and Multiple Sclerosis: A
Longitudinal Study of 125 Remittent Patients . J Neurol, Neurosurg and
Psychiatry . 1062-1065

- 9) Sicotte N, Liva S, Klutch R, Pfeiffer P (2002); Treatment of Multiple Sclerosis with Pregnancy Hormone Estriol Ann, Neurol

- 10) Kurtzke JF (1983) Rating Neurological Impairment in Multiple Sclerosis : An expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 33 1444-52

- 11) Quick AM, Cipolla MJ(2005) Pregnancy Induced Up Regulation of aquaporin-4 Protein in Brain and its role in Preeclampsia. FASEB J 19(2) 170-5 Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Información (National Institute of Geographical Statistics and General Information.

- 12) <http://www.inegi.gob.mx/inegi/default.aspx>

