

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Enfermedad de Parkinson tratamiento farmacológico
y quirúrgico 2017

**Pregunta 6.- Tratamiento con células madre versus tratamiento farmacológico
para enfermedad de Parkinson**

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson, ¿Se debe indicar tratamiento con células madres en comparación con tratamiento médico estándar (farmacológico)?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Parkinson's disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

SINTESIS DE EVIDENCIA

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson

INTERVENCIÓN

Células madres

COMPARACIÓN

Tratamiento médico estándar (farmacológico)

DESENLACE (OUTCOME)

UPDRS total (on), UPDRS total (off)

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron dos revisiones sistemáticas [1-2] que incluyen 21 estudios primarios, de los cuales tres corresponden a ensayos controlados aleatorizados.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	1 [1-2]
Estudios primarios	21 [3-23] (3 ensayos aleatorizados [3-5])

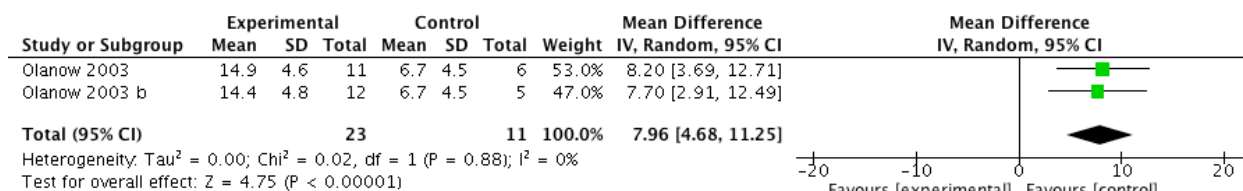
[Link a la pregunta en LOVE](#)

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia [Células madre para la enfermedad de Parkinson](#). En uno de los ensayos incluidos [5] la intervención fue injerto fetal de origen porcino, por lo cual fue excluido del análisis. Además, no fue posible metanalizar los dos ensayos restantes, debido a diferentes modos de reportar los desenlaces, por lo que se seleccionaron desenlaces clínicamente relevantes. Además, en un ensayo [3] se aleatorizó a tres grupos (un donante, cuatro donantes y placebo), por lo que se metanalizaron los grupos un donante y cuatro donantes.

Metanálisis

UPDRS total en periodo con medicación



UPDRS total en periodo sin medicación

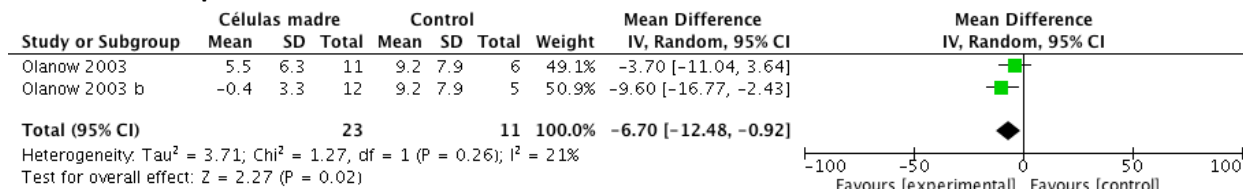


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Células madre para pacientes con enfermedad de Parkinson						
Pacientes	Pacientes con enfermedad de Parkinson					
Intervención	Uso de células madre					
Comparación	Tratamiento farmacológico					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Células madre	CON Células madre	Diferencia** (IC 95%)		
UPDRS total en periodo con medicación (0-160)	-- (1 estudio/34 pacientes) [3]	6,7 puntos	14,7 puntos	DM: 7,96 más (4,68 a 11,25 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	El uso de células madre podría tener algún efecto sobre el UPDRS total con medicación, pero la certeza de la evidencia es baja.
UPDRS total en periodo sin medicación (0-160)	-- (1 estudio/34 pacientes) [3]	9,2	2,5	DM: 6,7 menos (12,48 menos a 0,92 menos)	⊕⊕○○ ¹ Baja	El uso de células madre podría tener algún efecto sobre el UPDRS total sin medicación, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos	No reportados				--	Los efectos adversos del uso de células madre en enfermedad de Parkinson no fue reportado.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*El promedio en el grupo **SIN células madre** están basado en grupo control del ensayo clínico. El promedio en el grupo **CON células madre** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión ya que se trata de un único estudio, con un tamaño muestral pequeño. El intervalo de confianza es amplio.

**Se considera que clínicamente un cambio en la escala UPDRS de 4,1 a 4,5 puntos es mínimo y entre 8,5 y 10,3 puntos es moderado. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. Archives of neurology. 2010;67(1):64-70.

Fecha de elaboración de la tabla: 11/01/2017

El panel consideró que existe considerable incertidumbre respecto a los potenciales beneficios de la terapia con células madres, dado que la evidencia proviene de un único estudio aleatorizado realizado en con una muestra muy pequeña.

Referencias

1. Astradsson A, Aziz TZ. Parkinson's disease: fetal cell or stem cell-derived treatments. *BMJ clinical evidence*. 2015;2015.
2. Polgar S, Morris ME, Reilly S, Bilney B, Sanberg PR. Reconstructive neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review and preliminary meta-analysis. *Brain research bulletin*. 2003;60(1-2):1-24.
3. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2003;54(3):403-14.
4. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2001;344(10):710-9.
5. Freeman T, Watts R, Hauser R, Bakay R, Elias S, Stoessl A, Eidelberg D, Dinsmore J, Fink S. A prospective, randomized, double-blind, surgical placebo-controlled trial of intrastriatal transplantation of fetal porcine ventral mesencephalic tissue (neurocellPD) in subjects with Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2002;175(2):426.
6. Blüml S, Kopyov O, Jacques S, Ross BD. Activation of neurotransplants in humans. *Experimental neurology*. 1999;158(1):121-5.
7. Hagell P, Schrag A, Piccini P, Jahanshahi M, Brown R, Rehncrona S, Widner H, Brundin P, Rothwell JC, Odin P, Wenning GK, Morrish P, Gustavii B, Björklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Quinn NP, Lindvall O. Sequential bilateral transplantation in Parkinson's disease: effects of the second graft. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 (Pt 6):1121-32.
8. Hauser RA, Freeman TB, Snow BJ, Nauert M, Gauger L, Kordower JH, Olanow CW. Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 1999;56(2):179-87.
9. O. Kopyov, D. Jacques, A. Lieberman, C. Duma, R. Rogers. Clinical study of fetal mesencephalic intracerebral transplants for the treatment of Parkinson's disease. *Cell Transplant*. 1996;5(2):327–337.
10. J. Kordower, J. Rosenstein, T. Collier, M. Burke, E. Chen, J. Li, L. Martel, A. Levey, E. Mufson, T. Freeman, C. Olanow. Functional fetal nigral grafts in a patient with Parkinson's disease: chemoanatomic, ultrastructural, and metabolic studies. *J. Comp. Neurol*. 1996;37:203–230.
11. J. Kordower, C. Goetz, T. Freeman, C. Olanow, . Dopaminergic transplants in patients with Parkinson's disease: neuroanatomical correlates of clinical recovery. *Exp. Neurol*. 1997;144:41–46.
12. P. Remy, Y. Samson, P. Hantraye, A. Fontaine, G. Defer, J. Mangin. Neural grafting in five parkinsonian patients: correlations between PET and clinical evolution. *Ann. Neurol*. 1995;38:580–588.
13. Jacques DB, Kopyov OV, Eagle KS, Carter T, Lieberman A. Outcomes and complications of fetal tissue transplantation in Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1999;72(2-4):219-24.

14. Kopyov OV, Jacques DS, Lieberman A, Duma CM, Rogers RL. Outcome following intrastriatal fetal mesencephalic grafts for Parkinson's patients is directly related to the volume of grafted tissue. *Experimental neurology*. 1997;146(2):536-45.
15. Defer GL, Geny C, Ricolfi F, Fenelon G, Monfort JC, Remy P, Villafane G, Jeny R, Samson Y, Keravel Y, Gaston A, Degos JD, Peschanski M, Cesaro P, Nguyen JP. Long-term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients. I. Clinical approach. *Brain : a journal of neurology*. 1996;119 (Pt 1):41-50.
16. Wenning GK, Odin P, Morrish P, Rehncrona S, Widner H, Brundin P, Rothwell JC, Brown R, Gustavii B, Hagell P, Jahanshahi M, Sawle G, Björklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Quinn NP, Lindvall O. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 1997;42(1):95-107.
17. M. Peschanski, G. Defer, J. N'Guyen, F. Ricolfi, J. Monfort, P. Remy. Bilateral motor improvement and alteration of L-Dopa effect in two patients with Parkinson's disease following intrastriatal transplantation of foetal ventral mesencephalon. *Brain*. 1994;117:487-499.
18. O. Lindvall, S. Rehncrona, P. Brundin, B. Gustavii, B. Astedt, H. Widner, T. Lindholm, A. Björklund, K. Leenders, J. Rothwell, R. Frackowiak, C. Marsden, B. Johnels, G. Steg, R. Freedman, B. Hoffer, A. Seiger, M. Bygdeman, I. Stromberg, L. Olson. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease: a detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch. Neurol*. 1990;46:615-631.
19. Brundin P, Pogarell O, Hagell P, Piccini P, Widner H, Schrag A, Kupsch A, Crabb L, Odin P, Gustavii B, Björklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Oertel WH, Quinn NP, Rehncrona S, Lindvall O. Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with lazaroids in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 (Pt 7):1380-90.
20. Freed CR, Breeze RE, Schneck SA. Transplantation of fetal mesencephalic tissue in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 1995;333(11):730-1.
21. Schumacher JM, Ellias SA, Palmer EP, Kott HS, Dinsmore J, Dempsey PK, Fischman AJ, Thomas C, Feldman RG, Kassissieh S, Raineri R, Manhart C, Penney D, Fink JS, Isacson O. Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology*. 2000;54(5):1042-50.
22. Freeman TB, Olanow CW, Hauser RA, Nauert GM, Smith DA, Borlongan CV, Sanberg PR, Holt DA, Kordower JH, Vingerhoets FJ. Bilateral fetal nigral transplantation into the postcommissural putamen in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 1995;38(3):379-88.
23. Widner H, Tetud J, Rehncrona S, Snow B, Brundin P, Gustavii B, Björklund A, Lindvall O, Langston JW. Bilateral fetal mesencephalic grafting in two patients with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *The New England journal of medicine*. 1992;327(22):1556-63.