

# ¿Es efectivo el tratamiento con células madre en la enfermedad de Parkinson?

Matías Rocco <sup>a,b</sup>, Carlos Juri <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

\*Autor corresponsal [cjuri@med.puc.cl](mailto:cjuri@med.puc.cl)

**Citación** Rocco M, Juri C. Is treatment with stem cells effective in Parkinson's disease?. *Medwave* 2018;18(4):e7241

**Doi** 10.5867/medwave.2018.05.7241

**Fecha de envío** 1/4/2018

**Fecha de aceptación** 14/8/2018

**Fecha de publicación** 12/9/2018

**Origen** Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

**Tipo de revisión** Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

**Declaración de conflictos de intereses** Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

**Palabras clave:** Células madre, enfermedad de Parkinson, Epistemonikos, GRADE

## Resumen

### Introducción

Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson tienen una respuesta limitada con el tratamiento farmacológico convencional. Se ha postulado el uso de células madre como una alternativa, aunque su efectividad sigue siendo un tema de controversia.

### Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

### Resultados y conclusiones

Identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 21 estudios primarios, de los cuales tres corresponden a ensayos aleatorizados. Concluimos que no está claro si las células madre podrían tener algún efecto sobre la sintomatología de la enfermedad de Parkinson porque la certeza de la evidencia disponible es muy baja.

## Problema

La enfermedad de Parkinson es una condición progresiva y degenerativa caracterizada por la destrucción de neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia nigra, específicamente en la vía nigroestriatal, lo cual lleva a una disminución progresiva de los niveles de dopamina. No obstante, en la enfermedad de Parkinson también se produce pérdida de otros grupos neuronales (serotoninérgicos, noradrenérgicos, etc) lo que afecta los niveles de otros neurotransmisores a medida que la enfermedad progresa. Lo anterior determina que con el avance de la enfermedad de Parkinson se produzca un descenso en el número de neuronas dopaminérgicas y no dopaminérgicas funcionales, resultando en una disminución de los beneficios terapéuticos<sup>1</sup>.

El tratamiento farmacológico ha logrado grandes avances en la enfermedad de Parkinson, siendo principalmente la levodopa la droga más utilizada para controlar los síntomas de esta enfermedad. A pesar de esto, muchos pacientes siguen sintomáticos, incluso con complicaciones significativas secundarias al tratamiento como discinesias, acinesia y el deterioro de fin de dosis, por ejemplo. Por otro lado la enfermedad de Parkinson es progresiva y presenta otras manifestaciones adicionales como el deterioro cognitivo, que implica un desafío para el tratante<sup>2</sup>.

Frente a este problema, se están investigando nuevas alternativas de tratamiento como el uso de factores neuroprotectores y el implante de células madre, cuyo potencial terapéutico podría ser de gran utilidad.

Las células madre están definidas como células precursoras que tienen la capacidad de autorrenovarse y generar múltiples tipos celulares maduros. Es necesario distinguir las células madre embrionarias de las adultas. Las primeras resultan del aislamiento y cultivo de células del blastocisto, que se forma 5 días después de la fertilización. Dentro de éstas, las células pluripotenciales pueden producir todos los tipos celulares del organismo adulto, lo cual les otorga una ventaja sobre las del adulto. Las células madre adultas o somáticas se mantienen quiescentes con capacidad de autorrenovación y de diferenciación limitadas. Se han aislado numerosos tipos de células precursoras desde tejidos adultos, llevando al concepto que todos los tejidos tienen su propio compartimento de células madres, responsables de repletar las células que mueren dentro de un órgano. Las células mesenquimáticas, por ejemplo, son de origen estromal y pueden ser aisladas virtualmente de cualquier tejido del organismo. El potencial más obvio de las células madre adultas es utilizarlas para restaurar o reemplazar tejidos que han sido dañados por enfermedades o heridas y evitar el problema ético que significa usar células derivadas de embrión, sin embargo el verdadero potencial terapéutico para tejidos no hematológicos sigue siendo motivo de investigación<sup>3</sup>.

El trasplante de células madre constituye una alternativa novedosa en la enfermedad de Parkinson. Mediante su injerto en las regiones afectadas, busca desarrollar nuevas sinapsis y restaurar los niveles de dopamina en la vía nigroestriada. Sin embargo, la técnica requiere de neurocirugía estereotáctica para injertarlas directamente en las zonas requeridas, lo que no está exento de riesgos, por lo que aún existe controversia sobre el rol de esta intervención en la enfermedad de Parkinson.

## Mensajes clave

- No está claro si el uso de células madres podría tener o no beneficios en la enfermedad de Parkinson porque la certeza de evidencia es muy baja, y por otra parte, se trata de una intervención que acarrea riesgos y costos.

## Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos dos revisiones sistemáticas<sup>1,4</sup>, que incluyeron 21 estudios primarios<sup>5-21,23-25</sup>, de los cuales tres corresponden a ensayos aleatorizados<sup>5,7,19</sup>. En uno de los ensayos<sup>19</sup> la intervención fue injerto fetal de origen porcino, por lo cual se excluyó del análisis. Esta tabla y el resumen en general se basan en los otros dos ensayos [5,7] dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Ambos ensayos incluyeron pacientes con enfermedad de Parkinson con al menos dos de los siguientes síntomas: bradicinesia, rigidez, temblor en reposo y estabilidad en su medicación. El rango de edad fue de 34 a 75 años.</p> <p>Un ensayo incluyó a pacientes con enfermedad de Parkinson por más de 7 años (duración promedio de 14 años)<sup>5</sup>, mientras que el otros ensayo incluyó a pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, sin mencionar la duración de su enfermedad<sup>7</sup>.</p> <p>Ambos ensayos excluyeron a pacientes con neurocirugía previa o antecedente de enfermedad psiquiátrica.</p>

## Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

	Un ensayo <sup>5</sup> excluyó a pacientes con puntaje de minimental (MMSE) menor a 24, alucinaciones con levodopa, epilepsia o accidente cerebrovascular, mientras que otro ensayo <sup>7</sup> excluyó el parkinsonismo atípico.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	<p>Todos los ensayos utilizaron como intervención el injerto de células de tejido mesencefálico de origen embrionario mediante cirugía estereotáctica.</p> <p>Todos los ensayos compararon contra placebo, que consistió en una cirugía simulada sin injerto de células fetales.</p> <p>Ningún ensayo reportó la dosis de levodopa administrada en caso de ser necesaria.</p>
Qué tipo de desenlaces midieron	<p>Todos los ensayos evaluaron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Severidad de la enfermedad evaluada mediante UPDRS total (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) y mediante Schwab and England Activities of Daily Living Scale.</li> <li>• Necesidad de uso de levodopa u otro tratamiento</li> <li>• Efectos adversos no severos: discinesia</li> </ul> <p>Un ensayo<sup>5</sup> reportó desenlaces al primer año luego de la cirugía mientras que el segundo<sup>7</sup> los reportó a los dos años luego del procedimiento.</p>

\* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del trasplante de células madre en pacientes con enfermedad de Parkinson está basada en dos ensayos aleatorizados<sup>5,7</sup> que incluyeron a 74 pacientes en total.

Ninguna de las revisiones sistemáticas presentó metanálisis ni información que permitiera el reanálisis de los ensayos, por lo que la información presentada a continuación corresponde a una síntesis narrativa de la información obtenida desde las revisiones.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si el uso de células madres podría tener algún efecto sobre la severidad de la enfermedad de Parkinson porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si el uso de células madre podría tener algún efecto en reducir la necesidad de levodopa u otro tratamiento porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si el uso de células madre podría tener efectos adversos porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Células madre en pacientes con enfermedad de Parkinson		
Pacientes	Pacientes con enfermedad de Parkinson	
Intervención	Células madre	
Comparación	Placebo (cirugía simulada)	
Desenlaces	Efecto absoluto estimado	Certeza de la evidencia (GRADE)
Severidad de la enfermedad Medida en UPDRS total* y en Schwab and England Scale**	Un ensayo <sup>5</sup> reportó un cambio significativo en la escala Schwab and England basal, pero ninguno reportó mejoría en la escala UPDRS total <sup>5,7</sup> .	⊕○○○ <sup>1,2,3</sup> Muy baja
Necesidad de levodopa u otro tratamiento	Ningún ensayo reportó cambios en la necesidad de modificar dosis de levodopa <sup>5,7</sup> .	⊕○○○ <sup>1,2,3</sup> Muy baja
Efectos adversos Discinesia	Un ensayo <sup>7</sup> reportó un 56% más de discinesia en el grupo de pacientes trasplantados con células fetales vs 18% en el grupo placebo.	⊕○○○ <sup>1,2,3</sup> Muy baja
<p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p>* UPDRS total (<i>Unified Parkinson's Disease Scale</i>) corresponde a la escala utilizada para medir la severidad de la enfermedad de Parkinson. Un valor mayor denota gran deterioro.</p> <p>** <i>Schwab and England Scale</i> evalúa la debilidad funcional en la escala de 0% (vegetal) a 100% (completamente independiente, es decir hábil para hacer todos los quehaceres sin lentitud, dificultad o impedimento).</p> <p><sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que el seguimiento de un ensayo fue muy corto.</p> <p><sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por tratarse de evidencia indirecta ya que no se especificaba ni se diferenciaba por subtipo de enfermedad de Parkinson. Además, se utilizaron procedimientos que no pueden ser generalizables o que no reflejan la práctica utilizada (almacenamiento de los tejidos, duración del tiempo antes del trasplante del tejido, dosis de levodopa utilizada).</p> <p><sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza puede conllevar a una decisión diferente.</p>		

## Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

---

\*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

## Otras consideraciones para la toma de decisión

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Los resultados de este resumen se aplican a personas con enfermedad de Parkinson de todas las edades. Un ensayo<sup>5</sup> incluyó una población de pacientes con más de 7 años de enfermedad, por lo que los resultados podrían extrapolarse a personas con larga data de esta patología.

Las limitaciones de la evidencia existente, tanto de las revisiones sistemáticas como de los estudios primarios, no permite establecer si existe algún subconjunto de pacientes en los que pudiese existir un efecto diferente, como algún subtipo de enfermedad de Parkinson, o pacientes con compromiso cognitivo o con otras manifestaciones no motoras.

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces presentados en la tabla de resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este artículo.

Podrían existir efectos sobre otros desenlaces, sin embargo, estos no fueron reportados en las revisiones sistemáticas identificadas.

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

Debido a que la certeza de evidencia es muy baja, no se puede aseverar con seguridad si el tratamiento con células madre en la enfermedad de Parkinson tiene beneficios aplicables y tampoco está claro si presenta efectos adversos serios, por lo que no se puede evaluar el balance riesgo/beneficio de esta intervención.

En caso de considerarse su uso, también se debe tener en cuenta que, si bien la evidencia sobre efectos adversos es limitada, es razonable pensar que estos podrían ser aún mayores en pacientes de más edad y con mayor riesgo quirúrgico.

### Consideraciones de recursos

Es conocido que tanto el almacenamiento como la mantención de los centros de almacenamiento de células madres son en general de alto costo.

El costo asociado a regular la producción, buen uso y comercialización muy probable-

mente es sustantivo.

El balance costo-beneficio es desfavorable, por tratarse de una intervención costosa en la que no queda claro si existen beneficios y que no está exenta de riesgos.

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Frente a la evidencia presentada en este resumen, la mayoría de los pacientes y tratantes debiera inclinarse en contra de la utilización de células madre en la enfermedad de Parkinson, ya que no existen beneficios probados y acarrea riesgos y costos.

Actualmente existe una percepción positiva sobre los efectos terapéuticos de las células madres, tanto en la ciudadanía como en muchos profesionales de la salud, lo cual pone dificultades adicionales en la toma de decisiones informadas por evidencia en este contexto.

### Factibilidad

Ambos ensayos mencionan que se utilizaron células embrionarias humanas de abortos electivos voluntarios, lo que implica un procedimiento que no está exento de riesgos para las madres que realizan las donaciones. No se encontraron ensayos que utilizaran otras fuentes de células embrionarias, ya que existen otros métodos de obtención de este tipo de tejidos que pueden ser menos invasivos pero acarrear mayores costos económicos.

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

En general los resultados de este resumen se asemejan a los resultados presentados por las diferentes revisiones sistemáticas.

Las principales guías clínicas, como la guía de la *Movement Disorders Society*<sup>26</sup>, Sociedad Canadiense<sup>27</sup>, la guía NICE<sup>28</sup> y la guía de la *European Federation of the Neurological Societies*<sup>29</sup> no mencionan el uso de células madre como opción terapéutica, ni mencionan que sea una alternativa en estudio.

Actualmente no existe ninguna terapia basada en células madres que se encuentre aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

La probabilidad de que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen sobre los beneficios de las células madre en enfermedad de Parkinson es muy alta.

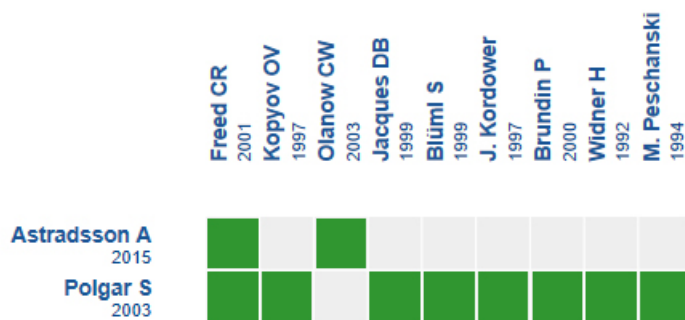
Actualmente existen cuatro ensayos publicados<sup>30-33</sup> no incluidos en las revisiones identificadas, que profundizan sobre el trasplante de células madre en pacientes con Parkinson y su efectividad clínica, y al menos tres ensayos en curso<sup>34-36</sup> en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.

Existen fundaciones como *The Michael J. Fox Foundation* que se encuentran investigando activamente sobre el uso de células madres en personas con Parkinson.

La elaboración de una revisión sistemática que incluya los nuevos ensayos es fundamental, y podría entregar nuevas luces sobre este tema. Actualmente existe una revisión sistemática en curso según el registro *International prospective register of systematic review* PROSPERO<sup>37</sup>.

## Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Células madre para la enfermedad de Parkinson](#)

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

[www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)

## Referencias

1. Polgar S, Morris ME, Reilly S, Bilney B, Sanberg PR. Reconstructive neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review and preliminary meta-analysis. *Brain Res Bull.* 2003 Apr 15;60(1-2):1-24. Review. | PubMed |
2. Jankovic J, Aguilar LG. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Aug;4(4):743-57. | PubMed | PMC |
3. Chagastelles PC, Nardi NB. Biology of stem cells: an overview. *Kidney Int Suppl* (2011). 2011 Sep;1(3):63-67. | PubMed | PMC |
4. Astradsson A, Aziz TZ. Parkinson's disease: fetal cell or stem cell-derived treatments. *BMJ Clin Evid.* 2015 Apr 21;2015. pii: 1203. | PubMed | PMC |
5. 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. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):710-9. | PubMed |

6. Kopyov OV, Jacques DS, Lieberman A, Duma CM, Rogers RL. Outcome following intrastratial fetal mesencephalic grafts for Parkinson's patients is directly related to the volume of grafted tissue. *Exp Neurol*. 1997 Aug;146(2):536-45. | PubMed |
7. 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. *Ann Neurol*. 2003 Sep;54(3):403-14. | PubMed |
8. Jacques DB, Kopyov OV, Eagle KS, Carter T, Lieberman A. Outcomes and complications of fetal tissue transplantation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;72(2-4):219-24. | PubMed |
9. Blüml S, Kopyov O, Jacques S, Ross BD. Activation of neurotransplants in humans. *Exp Neurol*. 1999 Jul;158(1):121-5. | PubMed |
10. Kordower J., Goetz C., Freeman T., Olanow C. Dopaminergic transplants in patients with Parkinson's disease: neuroanatomical correlates of clinical recovery. *Exp. Neurol*. 1997;144:41-46. | Link |
11. 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, Rehnrcrona S, Lindvall O. Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with lazarooids in Parkinson's disease. *Brain*. 2000 Jul;123 ( Pt 7):1380-90. | PubMed |
12. Widner H, Tetrud J, Rehnrcrona 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). *N Engl J Med*. 1992 Nov 26;327(22):1556-63. | PubMed |
13. Peschanski M, Defer G, N'Guyen J, Ricolfi F, Monfort J, Remy P. Bilateral motor improvement and alteration of l-Dopa effect in two patients with Parkinson's disease following intrastratial transplantation of foetal ventral mesencephalon. *Brain*. 1994;117:487-499. | Link |
14. Kordower J, Rosenstein J, Collier T, Burke M, Chen E, Li J, Martel L, Levey A, Mufson E, Freeman T, Olanow C. Functional fetal nigral grafts in a patient with Parkinson's disease: chemoanatomic, ultrastructural, and metabolic studies. *J. Comp. Neurol*. 1996;37:203-230. | Link |
15. Kopyov O, Jacques D, Lieberman A, Duma C, Rogers R. Clinical study of fetal mesencephalic intracerebral transplants for the treatment of Parkinson's disease. *Cell Transplant*. 1996;5(2):327-337. | Link |
16. Hagell P, Schrag A, Piccini P, Jahanshahi M, Brown R, Rehnrcrona 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*. 1999 Jun;122 (Pt 6):1121-32. | PubMed |
17. Freed CR, Breeze RE, Schneck SA. Transplantation of fetal mesencephalic tissue in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1995 Sep 14;333(11):730-1. | PubMed |
18. 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 Mar 14;54(5):1042-50. | PubMed |
19. 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 intrastratial transplantation of fetal porcine ventral mesencephalic tissue (neurocellPD) in subjects with Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2002;175(2):426. | Link |
20. Defer GL, Geny C, Ricolfi F, Fenelon G, Monfort JC, Remy P, Vilafane 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*. 1996 Feb;119 ( Pt 1):41-50. | PubMed |
21. Remy P, Samson Y, Hantraye P, Fontaine A, Defer G, Mangin J. Neural grafting in five parkinsonian patients: correlations between PET and clinical evolution. *Ann. Neurol*. 1995;38:580-588. | Link |
22. Wenning GK, Odin P, Morrish P, Rehnrcrona 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 intrastratial dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1997 Jul;42(1):95-107. | PubMed |
23. Freeman TB, Olanow CW, Hauser RA, Nauert GM, Smith DA, Borlongan CV, Sanberg PR, Holt DA, Kordower JH, Vingerhoets FJ, et al. Bilateral fetal nigral transplantation into the postcommissural putamen in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995 Sep;38(3):379-88. | PubMed |
24. Lindvall O, Rehnrcrona S, Brundin P, Gustavii B, Astedt B, Widner H, Lindholm T, Björklund A, Leenders K, Rothwell J, Frackowiak R, Marsden C, Johnels B, Steg G, Freedman R, Hoffer B, Seiger A, Bygdeman M, Stromberg I, Olson L. 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. | Link |
25. 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. *Arch Neurol*. 1999 Feb;56(2):179-87. | PubMed |
26. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M et al. (2011). The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(S3), S2-S41.
27. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, et al. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. The Canadian journal of neurological sciences. *Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2012. Jul;39 (4 Suppl 4):S1-30. | PubMed |
28. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. | PubMed |
29. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010 Oct;17(10):1236-48. | PubMed |
30. Lige L, Zengmin T. Transplantation of Neural Precursor Cells in the Treatment of Parkinson Disease: An Efficacy and Safety Analysis. *Turk Neurosurg*. 2016;26(3):378-83. | CrossRef | PubMed |
31. Yin F, Tian ZM, Liu S, Zhao QJ, Wang RM, Shen L, Wieman J, Yan Y. Transplantation of human retinal pigment epithelium cells in the treatment for Parkinson disease. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Dec;18(12):1012-20. | CrossRef | PubMed |
32. Brazzini A, Cantella R, De la Cruz A, Yupanqui J, León C, Jorquiera T, Brazzini M, Ortega M, Saenz LN. Intraarterial autologous implantation of adult stem cells for patients with Parkinson disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Apr;21(4):443-51. Erratum in: *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Jul;21(7):1141. | CrossRef | PubMed |
33. Venkataramana NK, Kumar SK, Balaraju S, Radhakrishnan RC, Bansal A, Dixit A, Rao DK, Das M, Jan M, Gupta PK, Totey SM. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived

mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease. Transl Res. 2010 Feb;155(2):62-70. | CrossRef | PubMed |

34. Hayek M, A Study to Evaluate the Safety of Neural Stem Cells in Patients With Parkinson's Disease, NCT02452723. | Link |
35. Kopyov O, Parkinsonian Brain Repair Using Human Stem Cells HSCPD, NCT02780895. | Link |

36. Lie J, A Study To Evaluate the Safety and Efficacy of Human Neural Stem Cells for Parkinson's Disease Patient hNSCPD, NCT03128450. | Link |
37. Santos V, Pacheco C, Ferreira P. Clinical trials of stem-cell based therapy used in central nervous system disease a systematic review. | Link |

#### **Correspondencia a**

Centro Evidencia UC  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Centro de Innovación UC Anacleto Angelini  
Avda. Vicuña Mackenna 4860  
Macul  
Santiago  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.