

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía**

Informe de evaluación

**EVALUACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS
QUIRÚRGICOS DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Sevilla, diciembre 1999



**Luis Montoto 89, 4ªPlanta
41071 Sevilla
Teléfono 954558832, Fax 954558853
Email: aetsa@cica.es**

Este proyecto de evaluación surge del “Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudio de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud”, para el desarrollo del Proyecto de Investigación STPY 1202/99 a desarrollar en la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). El tema fue seleccionado por el grupo de Evaluación de Tecnologías del CIT por el elevado grado de incertidumbre y su rápida difusión en el sistema sanitario español

ELABORACIÓN: Víctor Sarmiento González-Nieto.

DIRECCIÓN: Mercedes Loscertales Abril

COLABORACIÓN: Carlos Martínez Quesada, Eduardo Briones Pérez de la Blanca, María José Pérez Lozano

DOCUMENTACIÓN: Antonio Romero Tabares, M^a Jesús Pérez Díaz

AETSA (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía)

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Víctor Sarmiento, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, c/ Avda. Luis Montoto, 89. 4^a Planta, 41071 Sevilla.

e-mail: aetsa@cica.es

ÍNDICE

RESUMEN	5
1) INTRODUCCION Y OBJETIVO DEL INFORME	7
1.1) INTRODUCCIÓN.....	7
1.2) OBJETIVO DEL INFORME	9
1.3) FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS	9
1.4) DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA	10
A) PROCEDIMIENTOS ABLATIVOS	10
B) PROCEDIMIENTOS NEUROESTIMULADORES (ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA, ECP)	11
C) TRASPLANTES NEURONALES	12
1.5) FINALIDAD DE LAS INTERVENCIONES	12
1.6) TÉRMINOS FRECUENTEMENTE EMPLEADOS	13
2) MÉTODO	15
2.1) ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA	15
2.2) CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	17
3) ESTADO DEL CONOCIMIENTO SOBRE SU SEGURIDAD, EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA RELATIVA	19
3.1) VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
3.2) EFICACIA.....	21
3.2.1) PALIDOTOMÍA	21
3.2.2) ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA CRÓNICA	22
3.2.3) TRASPLANTES	23
3.2.4) TÉCNICAS COMBINADAS.....	25
3.2.5) EFICACIA LIGADA A LA TÉCNICA	25
3.2.6) INTERVENCIÓN BILATERAL VERSUS UNILATERAL.....	26
3.2.6) DURACIÓN DEL EFECTO	27
3.3) SEGURIDAD	28
COMPLICACIONES	29
EFECTOS SECUNDARIOS.....	31
3.4) EFICACIA RELATIVA	33
3.4) FACTORES CONDICIONANTES DE LA EFECTIVIDAD	35
4. ESTIMACION DE LA IMPLANTACION	37
5. REPERCUSIONES	39
5.1) SOBRE LA SALUD DE LA POBLACIÓN	39
5.2) SOBRE LA ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA SANITARIO	39
5.3) REPERCUSIONES ETICAS, LEGALES Y SOCIALES	39
5.4) IMPACTO ECONÓMICO	40
6. CONCLUSIONES	41
7. RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS	46
ANEXO 1. RESÚMENES, RESULTADOS Y BIBLIOGRAFIA DE LOS TRABAJOS SELECCIONADOS.	57
TABLA 1. RESUMEN DE TRABAJOS SELECCIONADOS: PALIDOTOMÍA.....	57

TABLA 2. RESUMEN DE RESULTADOS: PALIDOTOMIA.....	60
TABLA 3. RESUMEN DE TRABAJOS SELECCIONADOS: ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA	62
TABLA 4. RESUMEN DE RESULTADOS: NEUROESTIMULACIÓN.....	65
TABLA 5. RESUMEN DE TRABAJOS SELECCIONADOS: TRANSPLANTES.....	67
TABLA 6. RESUMEN DE RESULTADOS: TRANSPLANTES.....	71
TABLA 7. RESUMEN DE TRABAJOS SELECCIONADOS: ESTUDIOS COMPARATIVOS.....	73

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson se caracteriza fundamentalmente por un deterioro de las funciones motoras, consistente en rigidez articular, enlentecimiento de los movimientos y temblor, que se debe a la pérdida de la influencia del sistema estriado (putamen y núcleo caudado) sobre otros núcleos de la base (núcleo subtalámico y globo pálido) secundariamente a un deterioro celular en la sustancia reticular compacta que conlleva una pérdida de la capacidad de producir dopamina. Sobre la base de una prevalencia estimada de 1.600 afectados por cada 100.000 habitantes mayores de 64 años, 102.457 personas padecerían la enfermedad en España.

Los tratamientos quirúrgicos de la enfermedad de Parkinson se desarrollan a consecuencia del insuficiente control de los síntomas con la medicación existente y por las complicaciones a que da lugar el uso prolongado de levodopa, todo lo cual ocurre más a menudo a medida que aumenta el tiempo bajo tratamiento. Estas mismas son las circunstancias que indican la alternativa quirúrgica en la actualidad. Considerando plausible que el 10% de las personas con enfermedad de Parkinson se encuentre en esa situación, 10.245 personas en España serían candidatas a beneficiarse de un tratamiento quirúrgico de su enfermedad.

La palidotomía consiste en la destrucción localizada de la porción posteroventral del globo pálido. La estimulación cerebral profunda crónica consiste en la introducción de un electrodo que transmite a las neuronas circundantes una corriente eléctrica desde un generador implantado en la región subclavicular. Con ambos procedimientos se interrumpe, irreversible o reversiblemente, una actividad neuronal incontrolada que se relaciona con la presencia de los síntomas de la enfermedad. La estimulación cerebral profunda puede ser aplicada al tálamo, al pálido o al núcleo subtalámico.

Los trasplantes celulares consisten en la introducción en el putamen y en el núcleo caudado de células de la propia persona (médula adrenal con nervio periférico, glomo carotídeo) o de procedencia externa (mesencéfalo fetal, tejidos cultivados). Con ello se pretende aportar un tejido que produce dopamina y/o induce la regeneración celular en el huésped.

La literatura que recoge los resultados de la aplicación en humanos de la palidotomía y de la estimulación cerebral profunda es mayoritariamente coincidente en que se trata de procedimientos eficaces en reducir parte del espectro sintomático de la enfermedad. Valorando los diseños y el rigor metodológico de los estudios, la fuerza de la evidencia ha sido considerada baja. Si bien existe una reciente publicación prospectiva, bien controlada y de poder adecuado, se necesitan más evidencias de esta índole y con periodo de seguimiento más amplio. Los efectos adversos de la palidotomía son de una importancia suficiente como para que la cirugía deba meditarse, aun estando indicada. El alto precio de los aparatos y la dependencia del correcto funcionamiento de los mismos deben contrapesar la indicación de la estimulación cerebral profunda.

Según los trabajos publicados, los trasplantes de mesencéfalo fetal y de los coimplantes de médula adrenal y de nervio periférico se muestran eficaces también en la reducción de los síntomas. Hasta la fecha no existe ningún ensayo clínico prospectivo, con grupo control, de suficiente poder y seguimiento, por lo que la fuerza de la evidencia que demuestra tal eficacia es baja. Los efectos adversos relacionados con la adrenectomía hacen que sea difícil justificar su práctica. La inmunosupresión que suele acompañar a los trasplantes de células fetales también es origen de frecuentes efectos no deseados. Recientes experimentos con animales de laboratorio abren la posibilidad de que los trasplantes autólogos de glomo carotídeo constituyan una alternativa más segura en esta modalidad de tratamiento.

El impacto sobre la capacidad funcional y la calidad de vida de las personas tratadas por estos procedimientos ha sido insuficientemente estudiado hasta la fecha.

En las recomendaciones se señala: que este tipo de intervenciones sólo debería ser realizada en centros altamente especializados, con profesionales con experiencia; la necesidad de nuevos ensayos clínicos controlados, que incluyan resultados en términos de capacidad funcional y de calidad de vida; así como la conveniencia de establecer un registro que recoja información de calidad y a largo plazo, que idealmente podría plasmarse en un uso tutelado de estos procedimientos.

1) INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO DEL INFORME

1.1) INTRODUCCIÓN

Este informe consiste en una revisión de la literatura sobre el estado del conocimiento de tres alternativas quirúrgicas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: la palidotomía, la estimulación cerebral profunda crónica y los trasplantes de células dopaminérgicas. Estos procedimientos y el método empleado para llevar a cabo la revisión se describen brevemente más adelante. Los aspectos que serán atendidos con más detalle serán los relativos a la seguridad y a la eficacia.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa cuyos síntomas más característicos consisten en movimientos lentificados (bradicinesia) que tardan en iniciarse o incluso llegan a no iniciarse (acinesia), dificultad para los movimientos articulares (rigidez), temblor de reposo y reflejos posturales alterados. El diagnóstico básico de esta enfermedad requiere la presencia de dos de estos síntomas más la buena respuesta al tratamiento con levodopa. La etiología de la forma predominante es desconocida y de su compleja fisiopatología lo más señalado es la pérdida de células dopaminérgicas en la sustancia reticular compacta y de su acción sobre el estriado (núcleo caudado –NC- y putamen –NP-) y la hiperactividad neuronal en el núcleo subtalámico –NST- y la zona interna del globo pálido –GPI- que condicionan la inhibición del tálamo y de ciertas áreas motoras de la corteza cerebral a través de vías tálamo corticales.

Se trata de un problema de salud que afecta de 100 a 300 de cada 100.000 personas en los países desarrollados¹, predominantemente en el tercio de edad más alto de la vida (1.600 de cada 100.000 personas mayores de 64 años)². Si bien el pico de incidencia se sitúa en torno a los 67 años en los varones y a los 72 años en las mujeres³, pueden desarrollarla personas mucho más jóvenes. Otras características de la enfermedad son la asimetría de los síntomas, la progresión hacia la discapacidad y la muerte y el ritmo impredecible de esa progresión. La mortalidad en el grupo de pacientes afectados es algo mayor a la de la población general (2 a 5 veces el riesgo relativo⁴), y, aunque no hay datos, los años libres de discapacidad deben verse reducidos de forma muy importante. Síntomas que también son frecuentes a medida que avanza la enfermedad son: alteración del equilibrio, disfagia, hipofonía, distonías dolorosas y alteración del sueño. Además, la demencia y la depresión son más comunes entre los pacientes con la enfermedad de Parkinson que entre la población general de la misma edad.

Hasta el momento no existe tratamiento alguno que revierta ni detenga la enfermedad de Parkinson, aunque sí existen tratamientos que reducen la sintomatología. En los años 30 comenzó a actuarse quirúrgicamente sobre el GP de forma esporádica, en 1945 la palidotomía clásica queda identificada como un pro-

cedimiento capaz de reducir la rigidez con resultados irregulares sobre el temblor y la bradicinesia. En 1952 la talamotomía comenzó a sustituir a la palidotomía por sus resultados más constantes en la reducción del temblor. A final de los años 60 comenzó a emplearse levodopa, llegando a conseguirse la mejoría sintomática de gran número de pacientes (hasta el 90%), por lo que la palidotomía cayó en desuso, aun cuando en 1960 los colaboradores de Leksell⁵ publicaron que se producían mejores resultados actuando selectivamente sobre la porción posteroventral del pálido. La talamotomía continuó indicándose en el temblor incapacitante refractario al tratamiento.

Con el paso de algunos años, se comprobó que a medida que se prolonga el tiempo de tratamiento con levodopa, éste pierde eficacia y pueden presentarse complicaciones, como movimientos anormales no controlados (disquinesias) y pérdida parcial de relación entre presencia de síntomas y toma de medicación (fluctuaciones), en el sentido de que se presentan síntomas propios de los periodos sin medicación (OFF) antes de lo que deberían presentarse o incluso durante el periodo en que la medicación debería estar haciendo un efecto beneficioso (ON). Suele citarse que por cada año que pasa desde el inicio del tratamiento con levodopa un 10% de los pacientes deja de tener un buen control de los síntomas con la medicación, con lo que a los 5 años el 50% de los pacientes no tendrían una respuesta satisfactoria al tratamiento (datos no contrastados). A pesar de que se dispone de otros medicamentos para ampliar y completar el tratamiento con levodopa, cierto número de pacientes sufre importante discapacidad debido a uno o más síntomas propios de la enfermedad de Parkinson y/o a discinesias y a fluctuaciones en respuesta a la medicación y por ello vuelve a recurrirse al tratamiento quirúrgico.

Desde que en 1992 Laitinen publicase buenos resultados de la palidotomía posteroventral (PPV) sobre pacientes en los que la terapia convencional fracasaba⁶, numerosos centros en todo el mundo han incorporado esta técnica de tratamiento. En pocos años se ha ido perfeccionando la técnica quirúrgica y el procedimiento de la estimulación crónica, que había comenzado a aplicarse al tálamo⁷, pasó a utilizarse en el NST y el GP. Los trasplantes de tejidos al estriado empezaron a hacerse sobre personas en 1987, en primer lugar los de médula adrenal y poco después los de mesencéfalo fetal, con la aspiración de constituir un tratamiento reparador. Hoy en día se siguen buscando nuevas fuentes de tejidos donantes, al tiempo que se abandona el uso de médula adrenal.

Los procedimientos quirúrgicos para tratar la enfermedad de Parkinson incluyen, pues, tres alternativas: **ablación, neuroestimulación y trasplante**. Cada una de ellas puede ser aplicada de diferentes formas, en relación con las distintas zonas sobre las que puede actuarse y a particulares detalles técnicos.

1.2) OBJETIVO DEL INFORME

Proporcionar información al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud sobre el estado actual del conocimiento sobre los tratamientos quirúrgicos de la enfermedad de Parkinson y sintetizar las evidencias sobre su seguridad, eficacia y efectividad.

1.3) FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

Las técnicas ablativas y neuroestimuladoras (inhibidoras realmente), actúan sobre los primeros núcleos cerebrales que sufren las consecuencias de la pérdida de las neuronas dopaminérgicas del estriado. La detección de un patrón de actividad neuronal pulsátil en el núcleo ventral intermedio del tálamo, que queda silenciada con la destrucción circunscrita o la estimulación eléctrica, permite una aceptable explicación del mecanismo de acción de las técnicas quirúrgicas que detienen el temblor actuando sobre el tálamo. En cambio, ni las técnicas que actúan sobre el pálido ni las que actúan sobre el núcleo subtalámico cuentan con una explicación de su mecanismo de acción suficientemente completa. La opinión común es que se consigue detener la hiperactividad de unos núcleos que intervienen en la inhibición del tálamo y de las áreas motoras corticales, a través de las vías tálamo-corticales. Esto explicaría parcialmente el resultado sobre la bradicinesia-hipocinesia, aunque se trata de unos síntomas cuya respuesta a la intervención es aún discutida. Para responder a la cuestión de cómo se produce la mejoría de la rigidez y de las disquinesias existen numerosas hipótesis. Lo mismo ocurre cuando se plantea la explicación de cómo una destrucción tan extensa del pálido mejora más que empeora el funcionamiento motor. Los estudios con tomografía de emisión de positrones ("PET"), aunque no proporcionan una mejor explicación, contribuyen a demostrar que se producen cambios en la actividad metabólica neuronal en el tálamo y en la corteza cerebral (área motora suplementaria especialmente) con una posible relación con los cambios motores que se producen.

Los trasplantes neuronales se pretende que actúen directamente sobre el origen del problema: la degeneración y muerte de las células que producen dopamina en la sustancia reticular compacta y la carencia del transmisor en el estriado (núcleo caudado y putamen). El planteamiento inicial es que el tejido transplantado aportaría su producción propia de dopamina y otros neurotransmisores, lo cual ya sólo se piensa que pueda ocurrir con los trasplantes de células mesencefálicas fetales. En la actualidad la hipótesis más en boga para explicar los resultados de la intervención y los incrementos en la actividad neuronal en el putamen que se observan con PET, es que el implante actúa como factor trófico sobre el tejido del huésped, prolongando su vida, favoreciendo su capacidad de producción de dopamina y restableciendo las conexiones neuronales.

1.4) DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

A) PROCEDIMIENTOS ABLATIVOS

Tienen como dianas el globo pálido medial (zona posteroventral) y los núcleos ventral intermedio y ventrolateral del tálamo. Generalmente de forma unilateral, aunque hay también numerosas experiencias de su empleo bilateral. Sobre el núcleo subtalámico comienza recientemente a practicarse, pues el temor a producir hemibalismo ha limitado su elección como diana.

1) Localización de la diana: como mínimo se emplea un marco estereotáxico y unas referencias estereotáxicas contenidas en Atlas. Generalmente se recurre también a técnicas de neuroimagen, TAC y/o RNM, aunque con ambos procedimientos hay que admitir inexactitudes de entre 2 y 3 mm. Hay centros que aún emplean la ventriculografía, que es considerada obsoleta e innecesariamente agresiva por algunos neurocirujanos⁸. La adecuada posición del electrodo se comprueba aplicando estimulación eléctrica y observando el efecto sobre los síntomas parkinsonianos y la provocación de síntomas que indican la proximidad a zonas adyacentes (ej. cintilla óptica). Aunque esto puede hacerse con el electrodo que producirá la lesión (macroestimulación), numerosos autores defienden que para conseguir mayor precisión en la localización de la diana es necesaria la evaluación electrofisiológica intraoperatoria, que consiste en el registro y la estimulación con un microelectrodo explorador de la actividad neuronal, identificando el área neuronal por sus características específicas. Tanto las estimulaciones como el registro requieren que el paciente esté despierto durante la intervención. El registro con microelectrodo suele requerir la exploración de 3-4 trayectorias, lo que prolonga el sufrimiento del paciente. La observación de los efectos de la estimulación y del proceso de lesión se hace con la monitorización de una serie de síntomas y de signos por un neurólogo. Complementariamente pueden emplearse otros controles electroneurofisiológicos, p.ej. potenciales evocados.

2) La lesión se puede llevar a cabo por distintos procedimientos: la lesión por calor generado por radiofrecuencia, es la más empleada. El tiempo de coagulación suele ser de 60-80 segundos a 60-90°C. Generalmente tras una prueba de menor duración a menor temperatura, se hacen varias lesiones (2-4) distanciadas 2 mm. El tamaño de la lesión, entre 80 y 120 mm³ para el pálido, se considera de gran importancia, atribuyéndose complicaciones a las lesiones mayores y recurrencias a las menores. Otros procedimientos son la crioterapia y el bisturí gamma.

Cuando se usa el bisturí gamma la lesión se realiza mediante radiación gamma con dosis radioquirúrgicas de 120-140 Gy, la localización se basa en procedimientos exclusivamente estereotáxicos, sin introducir ningún material quirúrgico.

3) El tiempo total de la intervención de un equipo con experiencia es de 3 a 4 horas, 5 a 6 si se emplea el registro con microelectrodo, que es un procedimiento que requiere mas tiempo. Si no se presentan complicaciones, el paciente permanece hospitalizado de 2 a 4 días, a veces, el primero en UCI.

B) PROCEDIMIENTOS NEUROESTIMULADORES (ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA, ECP)

Tienen como dianas al tálamo (ventral intermedio), al núcleo subtalámico y al pálido interno. Unilateral o bilateralmente. Consisten en la introducción de un electrodo en la zona a tratar, el cual se conecta transitoriamente con un generador externo y posteriormente con un generador que se implanta subcutáneamente. Hay que aclarar que habitualmente se usa el término estimulación, aunque el efecto sobre las células diana sea realmente de inhibición.

1) La localización de la diana se realiza con los mismos procedimientos, siendo frecuente el uso de registro electrofisiológico.

2) La implantación definitiva de los electrodos se hace tras numerosos registros de la actividad neuronal y/o comprobaciones del efecto de la estimulación intraoperatoria sobre los síntomas. Una vez decidida la zona, el electrodo explorador unipolar se suele sustituir por un electrodo cuadripolar.

3) Tras comprobar su funcionamiento durante algunos días, el electrodo se conecta, mediante tunelización subcutánea, con un generador que se implanta en la zona subclavicular. Esta intervención se lleva a cabo varios días después de la primera y requiere anestesia general. Algunos centros realizan ya esta conexión pocas horas o inmediatamente después de implantar el electrodo

4) Puede elegirse una estimulación unipolar o bipolar, continua o cíclica, con una frecuencia un voltaje entre 0 – 10,5 Voltios; una frecuencia entre 2 – 185 Hertzios y una anchura de 60 – 450 microsegundos.

5) El tiempo total de la intervención suele ser de unas 10 horas. Tras ella suele ser suficiente con 24-48 horas de observación.

6) Después de la intervención lo habitual es que sean necesarias numerosas pruebas para fijar los parámetros de los impulsos eléctricos que mejor respuesta clínica producen. Esto puede ser cuestión de varios días, aunque a veces los ajustes se prolongan meses.

C) TRASPLANTES NEURONALES

Tienen al estriado como diana, bien al putamen, bien al núcleo caudado, bien a ambos.

1) Las células que se emplean pueden proceder directamente del propio individuo (médula adrenal, glomo carotídeo), de individuos de la propia especie (tejido mesencefálico fetal), de individuos de otras especies o de cultivos celulares. Consideraremos sólo los trasplantes autólogos y los de mesencéfalo fetal.

2) Las células se trasladan en forma de bloques (médula adrenal), de dispersiones o de agregados celulares, hoy día éste parece ser el mejor método. Cuando se emplea tejido cerebral fetal, se suelen necesitar de 4 a 8 fetos en cada implante; la eliminación de las meninges reduciría el riesgo de crecimiento incontrolado de tejidos.

3) El aporte de células puede realizarse con cirugía abierta, haciendo una cavidad para alojar el implante, o por infiltración estereotáxica de una suspensión de células. En ninguno de estos casos hay problemas para la localización de la diana, dado el gran tamaño de los núcleos que reciben el preparado celular.

4) La intervención abierta es traumática y requiere ingreso durante 1 semana como mínimo, la intervención estereotáxica es poco traumática y el periodo de observación suele ser de 48 - 72 horas.

1.5) FINALIDAD DE LAS INTERVENCIONES

El objetivo de todos los procedimientos es mejorar los síntomas de personas con grados avanzados de la enfermedad de Parkinson e importante discapacidad, debida ésta bien a síntomas propios de la enfermedad que dejan de poder ser controlados con medicación, bien a síntomas que son atribuidos a efectos no deseados del tratamiento con levodopa (fluctuaciones, discinesias). Para conseguirlo las técnicas ablativas y las de neuroestimulación se proponen reducir la hiperactividad neuronal de la zona sobre la que actúan y los trasplantes pretenden conseguir un aumento de la producción de dopamina y un restablecimiento de circuitos neuronales en el estriado (putamen o caudado). Cada una de estas técnicas

puede considerarse que está en fase experimental, pues no contamos en la actualidad con evidencias sólidas sobre los resultados que producen.

Los síntomas que se pretenden mejorar primariamente con la cirugía son: temblor, rigidez, acinesia, afectación axial (equilibrio, marcha), frecuencia y duración de discinesias, frecuencia y duración de fluctuaciones y distonías. Otros síntomas que pueden mejorar son congelación de movimientos (freezing), disfagia, alteraciones de la voz y mímica facial

1.6) TÉRMINOS FRECUENTEMENTE EMPLEADOS

ON: situación del paciente bajo el efecto positivo de la medicación.

OFF: situación del paciente cuando la medicación no está actuando.

Escala de Hoehn y Yahr: clasifica en 5 estadios (1 a 5) y 2 subestadios (1,5 y 2,5) la evolución de la enfermedad.

UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)⁹⁻¹¹, es la escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson, consta de 4 secciones (Sección 1: Estado mental, conducta y humor; aplicada por el observador; puntuación máxima: 16. Sección 2: Actividades de la vida diaria en ON y en OFF; a criterio del paciente o cuidador; puntuación máxima 52. Sección 3: Situación motora, en ON y en OFF; según el observador; puntuación máxima 108. Sección 4: Complicaciones de la medicación según el paciente o cuidador, parte A: Discinesias, puntuación máxima 13; parte B: Fluctuaciones), la mayor puntuación indica la peor situación del paciente.

2) MÉTODO

2.1) ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA

El método para la provisión de material bibliográfico ha consistido, en primer lugar, en localizar informes realizados por agencias de evaluación, en revisar la base de datos de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane y en una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y EMBASE (años 1990 – 1999) cuya estrategia se describe a continuación.

El planteamiento general fue el de realizar búsquedas de alta sensibilidad en las bases referenciales utilizadas: MEDLINE Express (1966 a 1999)¹ y EMBASE (Subbase Pharmacoeconomics and disease management) (1989-1999). Ambas bases fueron de SilverPlatter, exploradas mediante interfaz WinSpirs ERL.

En la exploración de la cirugía de la Enfermedad de Parkinson se trató de recuperar exhaustivamente aquellos artículos que hacían referencia a la "palidotomía" como tratamiento quirúrgico de la enfermedad.

La selección de aquellos estudios en los que pudieran recogerse ensayos clínicos controlados o revisiones se realizó mediante filtros metodológicos apropiados² para MEDLINE.

MEDLINE

La estrategia para cirugía de la Enfermedad de Parkinson fue:

1. Explode "Parkinson-disease" / surgery
2. #1 in mjme
3. pallidotomy in ti,ab
4. #2 or #3
5. #4 not ((pt=letter) or (pt=editorial))

La estrategia para la terapia por electroestimulación en la Enfermedad de Parkinson fue:

1. Explode "Parkinson-disease" / without-subheadings, physiopathology, rehabilitation, therapy
2. Explode "electrophysiology" / all subheadings
3. Explode "electric-stimulation-therapy" / all subheadings
4. #1 and (#2 or #3)
5. #4 not ((pt=letter) or (pt=editorial))

¹ MEDLINE EXPRESS estuvo disponible gracias al Centro Informático Científico de Andalucía (CICA).

² Los filtros utilizados fueron los desarrollados por Andre Tomlin, Institute of Health Sciences, University of Oxford <http://www.ihs.ox.ac.uk/library/filters.html>. El filtro para ensayos clínicos controlados fue modificado por nosotros.

Se realizó una exploración adicional sobre tratamiento quirúrgico basado en trasplante celular. La estrategia seguida fue:

1. Explode "Parkinson-disease" / surgery, therapy
2. Trasplant* in ti,ab,mesh and #1 in mjme
3. (tg=animal) not (tg=human)
4. #2 not #3
5. #4 and ai=ab

En este caso sólo se recuperaron aquellos estudios de los que se disponía de un resumen, o consistían en ensayos clínicos (sin hacer atención a la metodología), revisiones o eran estudios comparativos.

Para aumentar la exactitud de las estrategias, se prefirió utilizar el término "pallidotomy", en lenguaje natural y buscado en los campos de "Title" o "Abstract", en lugar del término MESH "Globus-pallidus / surgery", más apropiado pero que, a nuestro juicio, se relaciona con mayor sesgo de catalogación o de pericia.

EMBASE

Las características del tesoro Emtree, utilizado por Embase para describir los artículos, determinó que, en este caso, se optara por realizar estrategias simples, tratando de obtener la máxima exactitud. El número de referencias recuperadas permitió, en todos los casos, que pudieran revisarse todas ellas, por lo que no se utilizaron filtros metodológicos.

Para cirugía:

1. "Parkinson-disease" / surgery
2. Pallidotomy in ti,ab
3. #1 or #2

Para terapia por estimulación eléctrica:

1. "Parkinson-disease" / without-subheadings, disease-management, rehabilitation, therapy
2. "electrophysiology" /all subheadings
3. "on-off-phenomenon" / all subheadings
4. "electrostimulation" / all subheadings
5. #1 and (#2 or #3 or #4)

Para trasplante celular:

1. "Parkinson-disease" / all subheadings
2. transplantation in ti,de
3. #1 and #2

De esta forma se reunió un conjunto de 783 artículos. Aceptando los idiomas Inglés, Francés, Alemán y Español y excluyendo los trabajos que carecían de abstract o que no fueron juzgados de interés por tratarse de experimentación animal, editoriales y cartas al director, resultó una primera selección de 402 artículos, los cuales fueron valorados y catalogados por temas y tipos de intervención, según la información del abstract. Continuadas exploraciones con los términos "systematic reviews", "randomized controlled trial" y "utilization reviews" en las palabras clave han sido improductivas, hasta que, muy recientemente, se ha encontrado un ensayo clínico con grupo control y asignación aleatoria¹².

Las fuentes iniciales de consulta para los temas generales sobre la enfermedad de Parkinson fueron el Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson de Obeso, Tolosa, y Grandas¹³ y los recientes artículos de revisión sobre la enfermedad que publican en Lancet Lang y Lozano^{14,15}.

2.2) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se ha considerado válida la metodología seguida por los informes sobre la palidotomía elaborados por:

- Development & Evaluation Committee del Instituto Wessex de Marzo de 1996 (DEC N°51)¹⁶,
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Enero de 1997 (Alberta)¹⁷
- Centro de Investigación y Análisis de Decisión de la Oficina de Investigación y Desarrollo de la Administración de Salud de Veteranos, Febrero de 1998 (VATAP)¹⁸.

Para actualizar las evidencias sobre la palidotomía se aceptó cualquier ensayo clínico controlado y las series de casos publicados que a través de su resumen permitiese conocer que tenían posibilidad de cumplir los requisitos siguientes: 1) año de publicación 1997 o mayor no incluido en la revisión de VATAP 2) mención de los criterios de selección, 3) exposición de las complicaciones, de los efectos secundarios y de los resultados sobre todos los síntomas fundamentales de la enfermedad, 4) más de cinco casos, 5) seguimiento de 1 año o más y 6) serie mas reciente, cuando ha sido posible identificar series con casos compartidos. Para revisar la ECP se aplicaron los mismos criterios, cambiando el periodo de publicación a todo el periodo 1990 – Septiembre de 1999. Para los trasplantes

neuronales el periodo de recogida de publicaciones fue también 1990 – Septiembre de 1999, pero los requisitos tuvieron que ser menos rigurosos, incluyendo trabajos con exposición parcial de resultados.

2.3) ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Se decidió la búsqueda 146 originales con posibilidad de cumplir los requisitos o que podrían contener información de interés. Se comprobó que cumplían los requisitos establecidos 23 de ellos. El resumen, los resultados y las citas de estos artículos se incluyen en el ANEXO 1, 6 de ellos son sobre palidotomía, 8 sobre neuroestimulación (4 de tálamo, 2 de pálido y 2 de núcleo subtalámico), 8 sobre trasplantes (1 de médula adrenal, 2 de médula adrenal mas nervio periférico y 5 de mesencéfalo fetal) y 1 es un estudio comparativo. De los restantes se revisó el contenido de 85 trabajos con el objetivo de cubrir de forma más amplia la incidencia de complicaciones y efectos secundarios, ampliar el conocimiento de algún aspecto específico de alguno de los tratamientos, incluir información sobre la talamotomía o recoger estudios incompletos que pueden tener alguna información de interés, como por ejemplo los estudios comparativos. Estos trabajos se citan en el ANEXO 2 y de los que parecen más interesantes se ofrece un resumen. En los 38 casos en los que no se ha podido tener acceso a la publicación completa, el trabajo se señala con el término “abstract” y se incluye en el grupo del ANEXO 2. Aunque algunos de estos artículos podrían haber reunido los requisitos exigidos, a partir de las lecturas de sus resúmenes, pensamos que es poco probable que su exclusión pueda distorsionar sensiblemente las conclusiones del informe.

3) ESTADO DEL CONOCIMIENTO SOBRE SU SEGURIDAD, EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA RELATIVA

3.1) VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA

Con una excepción (palidotomía), sólo se cuenta con series de casos como fuente de evidencia, series que raramente tienen algún tipo de grupo de control. Solo por esto la probabilidad de sesgos se sitúa en un nivel alto. Pero además los trabajos que comunican resultados de tratamientos quirúrgicos de la enfermedad de Parkinson suelen tener problemas metodológicos que incrementan la probabilidad de sesgos, dificultan la comparabilidad de los resultados y no permiten conocer el rango de beneficio ni identificar a los mejores candidatos a los tratamientos. Estos problemas consisten fundamentalmente en:

1) Ausencia de evaluación “ciega”.

Sólo en trabajos aislados se ha empleado una evaluación enmascarada al hecho de la intervención y en éstos pueden encontrarse discrepancias en algunos resultados con la valoración no enmascarada - es lo que por ejemplo se observa con la estabilidad y la marcha en una publicación de Gross¹⁹. El grupo control, en las escasas ocasiones que puede encontrarse nunca es de asignación aleatoria.

2) Variabilidad en los procedimientos.

La selección de casos es muy heterogénea entre los trabajos e incluso dentro del mismo trabajo. Aunque la escala de Hoehn y Yahr se usa prácticamente siempre para clasificar a los pacientes, no es una escala competente para caracterizar todos los aspectos que indican la intervención. Por otro lado, no existen unos criterios comunes de lo que es enfermedad avanzada de cara a la indicación quirúrgica. En general es muy frecuente que se combinen indicaciones muy diversas en términos de grado de afectación, síntomas discapacitantes, años de evolución de la enfermedad y edad de los pacientes entre otros. Los criterios de exclusión constituyen una fuente adicional de variabilidad entre las distintas series de casos.

En la palidotomía los procedimientos de localización estereotáxica y de localización por la imagen y los parámetros de la lesión (tiempo, temperatura, número de lesiones) suelen diferir entre los centros especializados. A veces se introducen pequeñas variaciones incluso en la elección del objetivo, por ejemplo zonas del Gpi. En los trasplantes mesencefálicos existen, igualmente, numerosas variantes técnicas por ejemplo: número de donantes, edad de los fetos, manipulación de las células, lugar de implantación o método de inmunosupresión.

Las condiciones de observación son a menudo diferentes. Ocasionalmente se emplea el protocolo “CAPIT” (Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation)²⁰ en condiciones estrictas, las más de las veces se siguen sólo algunas recomendaciones, por ejemplo la medición en OFF12H (OFF de 12 horas sin medicación), y otras veces se siguen criterios individuales.

Las formas de medir los resultados suponen también una fuente importante de variabilidad a pesar de que el empleo de la escala UPDRS está muy extendido en los últimos años. Esto ocurre porque a menudo se completan las carencias de esta escala sustituyéndola por otros procedimientos, porque a veces se seleccionan sólo unos ítems o sólo unas subescalas y porque algunas veces se aplica la escala sólo unilateralmente y otras veces sólo bilateralmente

3) Variables de resultado poco precisas.

Por lo general las variables de resultado se refieren a uno de los síntomas, al estado global del paciente, al estado motor del paciente o a las actividades de la vida diaria. A menudo se emplea para todo ello la escala UPDRS pero esta es una escala que puede ser útil para valorar el grado en el que la enfermedad afecta al paciente, pero no es una herramienta específica ni para medir cada uno de los déficits (rigidez, bradicinesia, acinesia, temblor), ni para hacer una valoración funcional propiamente dicha. Esto lo subsanan, los diferentes investigadores, añadiendo otros procedimientos de medición, siendo frecuente que con ello se obje-tive mejor la bradicinesia pero no que se ofrezcan mejores métodos para el temblor, la rigidez o la valoración funcional. Por otro lado los resultados rarisísimamente se expresan en términos finalistas como: número de pacientes que mejoran hasta un nivel predefinido en calidad de vida, número de años libres de discapacidad o con discapacidad inferior a la predefinida o cambios en la morbilidad y en la mortalidad del grupo tratado respecto a un grupo de comparación. Lo que se ofrece, habitualmente, es una medida de cambio, generalmente en tanto por ciento, respecto a una puntuación obtenida en una escala antes de la intervención y que hace referencia a lo ocurrido en el conjunto de los pacientes. Ello puede contribuir a demostrar que se produce un cambio favorable, pero no a dar a conocer el significado clínico de ese cambio ni la medida en que cabe esperar que se produzca. Una excepción a lo dicho se produce para algunas intervenciones en relación con algunos síntomas en los que se produce una mejoría completa. En este caso se suele mencionar cuantos la alcanzan y cuantos no. Es el caso de la talamotomía respecto a la abolición del temblor y de la palidotomía con la abolición de las disquinesias. Afortunadamente se observa un creciente interés de los investigadores por cuidar los aspectos metodológicos y así, por ejemplo, comienza a extenderse la expresión de los resultados en términos de calidad de vida ²¹. El ensayo clínico recientemente publicado por de Bie y colaboradores¹², queda a salvo de la mayoría de estas críticas pues tiene grupo de control, asignación aleatoria a los grupos, evaluación enmascarada y muestra suficiente y, además, comunica resultados en términos de capacidad funcional y de calidad de vida, usando unas escalas específicas y aceptadas. Sin embargo el valor de sus resultados queda parcialmente limitado porque la comparación entre los grupos queda cerrada a los 6 meses, porque no hay una estrategia para minimizar diferencias debidas al efecto placebo y porque tampoco especifica cuantos pacientes intervenidos consigue alcanzar una determinada mejoría funcional. Los informes previos sobre palidotomía sólo reúnen series de casos y señalan también importantes limitaciones metodológicas.

Hay pruebas de que los trasplantes de tejidos son capaces de inducir la producción de neurotransmisores a cargo de células implantadas o locales y de modificar el metabolismo neuronal en humanos tanto en el caso de los trasplantes de células mesencefálicas fetales como en el del el trasplante conjunto de medula adrenal y nervio periférico puesto que hay estudios que han observado en necropsias lo primero y con PET lo segundo. Sin embargo, el conocimiento de las condiciones que aseguran la producción de ese efecto en las personas tratadas es muy pobre y la correlación con los resultados clínicos está limitada a observaciones aisladas, con los mismos defectos metodológicos que ya se han señalado.

3.2) EFICACIA

3.2.1) PALIDOTOMÍA

Los sucesivos informes de la Agencias de Evaluación sobre la palidotomía coinciden en que su eficacia no ha sido adecuadamente probada por lo que sólo se la considera una técnica prometedor. Con posterioridad a dichos informes se han publicado numerosos trabajos sobre el tema que aportan casos pero que no proporcionan evidencias de calidad superior ni realizan una medición del efecto en términos diferentes. En la tabla 1 del anexo1 resumimos los 5 trabajos que mejor se ajustan a nuestros criterios de selección, en la tabla 2 del anexo1 se desglosan sus resultados. A pesar de la debilidad de las evidencias sobre la eficacia de la palidotomía se llevan realizados miles de procedimientos, ya en Octubre de 1996 Favre²² documenta que en 28 centros en América del Norte se habían practicado palidotomías en 1015 pacientes(en 811 unilateral y en 204 bilateral) y el Dr. Iacono anuncia actualmente en Internet que ha realizado 1300 palidotomías.

Todos los trabajos revisados y el informe VATAP coinciden en que con esta técnica se consigue reducir las disquinesias contralaterales al hemisferio intervenido, a menudo hasta su desaparición completa. En algunas de las series, disminuyen las disquinesias axiales e ipsilaterales, si bien en un grado menor. Las observaciones son también coincidentes en que desaparece o disminuye el temblor contralateral y en que se produce una mejoría de la valoración motora global y de la capacidad funcional durante el periodo "OFF". Asimismo, suelen coincidir en que mejora la rigidez. Algunos autores documentan una ampliación del tiempo en "ON" y la disminución o la desaparición de distonías cuando están presentes. En cambio, hay discrepancias en relación con la mejoría de los síntomas en el periodo en que la medicación hace efecto ("ON"), al efecto sobre la bradicinesia, al aumento o disminución de la dosis de L-DOPA y generalmente se menciona que el efecto sobre la sintomatología axial (equilibrio, marcha) es escaso o nulo. Otros síntomas se mencionan sólo en trabajos aislados, de ellos la amimia facial parece que responde positivamente, en cambio el babeo, la hipofonía y la dificultad para tragar, no parecen responder. Aunque no es raro encontrar el dato de cuántos pacientes no encontraron ninguna mejoría, sí es poco habitual que los autores den a conocer el número de pacientes en quienes la mejoría ha resultado de poca trans-

endencia. Un ejemplo de una exposición de resultados más completa es el trabajo de Linazosoro²³, que da a conocer que el 25% de los pacientes sólo obtuvo resultados regulares, además del 11% que no obtuvo mejoría alguna. De este modo la cuestión de “cuántos mejoran cuánto” no puede ser fácilmente respondida con la literatura disponible. Los autores generalmente comunican que la mayoría de sus pacientes quedan satisfechos tras la intervención, Samuel²⁴ cifra en un 77% a aquellos que opinan que su calidad de vida queda mejorada. A pesar de las objeciones, no cabe duda de que personas concretas han encontrado una importante mejoría de sus síntomas y cabe la posibilidad que esas personas constituyan una alta proporción de las que se intervienen. El citado trabajo de de Bie, apoya la eficacia de la palidotomía en la mejoría de los síntomas motores (reducción de un 30% en la escala motora de la UPDRS) y de las disquinesias (reducción de 50%, aumento del tiempo sin disquinesias) y comunica resultados favorables sobre la discapacidad en la fase OFF y sobre la calidad de vida. Con la escala de calidad de vida que emplea (índice de Barthel) es posible conocer que el conjunto del grupo intervenido cambia de un estado de dependencia total a un estado de dependencia severa²⁵, lo cual es una información de notable utilidad.

La talamotomía parece ser un procedimiento que consigue una importante reducción del temblor parkinsoniano contralateral y una reducción de la rigidez. Unas cifras orientativas podrían ser: en 30% de los pacientes abolición completa del temblor y un 80% con buenos resultados²⁶, aunque Takahashi²⁷ recientemente comunica el cese del temblor en los 36 pacientes de su serie. Ampliamente empleada durante 40 años, su uso queda ahora reducido a los casos en que el temblor unilateral es la causa fundamental de la discapacidad y, además, va siendo relegado a medida que aumenta el empleo de la ECP del tálamo. En la actualidad está en marcha en los Países Bajos un estudio prospectivo aleatorizado que compara estas dos técnicas.

Recientemente se han comunicado experiencias en la lesión del núcleo subtalámico²⁸⁻³⁰ con buenos resultados iniciales sobre el temblor y la rigidez. Es posible que en el futuro se incremente el número de experiencias semejantes y llegue a valorarse este procedimiento como una alternativa más.

3.2.2) ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA CRÓNICA

La estimulación cerebral profunda (ECP) puede considerarse igualmente una técnica prometedora. Aplicada al tálamo, la ECP produce desaparición o reducción importante del temblor contralateral en la mayor parte de los pacientes pero modifica poco otros síntomas parkinsonianos. Su efecto sobre las disquinesias es discutido, pues algunos autores encuentran que también las reduce eficazmente³¹ pero otros no encuentran un efecto antidisquinético claro³² (ver tablas 3 y 4 del anexo 1).

La ECP produce sobre el pálido unos efectos muy semejantes a los de la palidotomía. Así, se comunican importantes reducciones de las disquinesias, de la rigidez y del temblor contralaterales. Con la estimulación, la mejoría de los síntomas parinsonianos sería muy clara en el periodo "OFF- medicación" pero no tanto durante el periodo de efecto de la L-dopa. Igualmente pueden recogerse resultados contradictorios sobre lo que ocurre con los síntomas motores³³, especialmente en lo que respecta a la bradicinesia. En relación con estos resultados contradictorios hay experiencias que van comprobando que la estimulación de zonas diferentes produce resultados diferentes. La estimulación de la porción más ventral mejoraría la rigidez y las disquinesias y empeoraría la bradiquinesia y la estimulación más dorsal mejoraría la bradiquinesia pero induciría disquinesias³⁴. Modificando los parámetros de la estimulación se conseguiría obtener todos los beneficios deseados, unos en mayor y otros en menor medida, con algún caso en el que los beneficios finales no superan el inconveniente de inhibir el efecto de la levodopa³⁵ (Tablas 3 y 4 del anexo1).

A la ECP del núcleo subtalámico se le atribuye una mejoría sintomática muy completa, con mejoría del temblor, de la rigidez, de la bradicinesia y, aplicada bilateralmente, también del equilibrio, de la marcha y de la voz. Esta mejoría es muy clara siempre que se compara la situación del paciente bajo los efectos de la estimulación con la situación sin estimulación, durante el periodo en que la medicación no está actuando (OFF). Cuando se comparan esas situaciones en un periodo de actividad de la medicación (ON), la mejoría es de poca significación. El efecto sobre las disquinesias es también positivo, desapareciendo en un porcentaje alto de casos, pero se atribuye generalmente a la disminución de la medicación que permite este procedimiento. Las fluctuaciones disminuyen en gran medida, llegando algunos pacientes a estar permanentemente en un estado "ON" (Tablas 3 y 4 del anexo1).

Aunque puede producirse un efecto rebote tras suspender la estimulación, lo que se observa más frecuentemente en la ECP del pálido y del núcleo subtalámico es una persistencia del efecto durante horas e incluso días, lo que en ocasiones permite suspender la estimulación durante el sueño y hace menos temible el momento en que el generador falle o se agote.

3.2.3) TRASPLANTES

El trasplante de médula adrenal dio lugar a numerosas publicaciones en los años 90 y 91 y luego a alguna aislada hasta 1996. Se trata de conjuntos de 1 a 20 pacientes, y de la reunión de 61 casos que realizó Goetz, con resultados contradictorios (Tabla 5 del anexo1). Si bien algunos trabajos dan cuenta de cierto número de casos con mejoría de la sintomatología parkinsoniana en general y con mejoría indirecta de las disquinesias en relación con la reducción de la dosis de L-DOPA, se suele mencionar la pérdida del efecto pasados 1-2 años. Hay referencias a algunos casos que mantuvieron la mejoría más allá de los 2 años (Fazzini calcula que debe ser un 20%). Sí se han publicado recientemente experiencias que combinan nervio periférico y médula adrenal en el trasplante, con resultados positivos (ver tablas 5 y 6 en el anexo1). Aunque son muy pocos los casos trata-

dos con este procedimiento hay que destacar que 1 paciente de Date³⁶ y 1 paciente de Lopez-Lozano³⁷ mostraron mejoría y en sus autopsias, realizadas al año, se demostró crecimiento de células dopaminérgicas del huésped alrededor del tejido implantado. Si, como preconizan algunos autores, el tejido adrenal tiene capacidad para estimular el crecimiento de células del huésped, ello dotaría de sentido la línea de investigación que desarrolla el cultivo de células adrenales. En esta línea, recientemente se ha ensayado el implante a 1 paciente de células adrenales cultivadas y diferenciadas hacia características neuronales mediante campos magnéticos de baja frecuencia³⁸.

El trasplante de células mesencefálicas fetales ha dado origen a menos publicaciones, probablemente a consecuencia de la orden presidencial que impidió durante un tiempo la financiación pública de las investigaciones en los EE.UU.AA, pero éstas se han continuando hasta la fecha. Los resultados inicialmente no eran diferentes al trasplante de médula adrenal, pero la demostración de la supervivencia de las células transplantadas en pacientes fallecidos que previamente habían mostrado una mejoría clínica y un aumento de captación de fluorodopa en el estriado en la "PET"^{39,40}, ha hecho que este tipo de trasplante mantenga expectativas de éxito. La mejoría en la que más autores coinciden sería la disminución del tiempo en OFF, una mejor puntuación global en las escalas de valoración global y una reducción de la dosis de levodopa (Tablas 5 y 6 del anexo1). Esta mejoría alcanzaría a una parte de los pacientes y sería suficiente para suspender el tratamiento con L-DOPA en algunos de ellos. No hay coincidencia sobre la reducción de las disquinesias porque la mejoría está relacionada con la reducción de la dosis de L-DOPA y algunos pacientes de los que sufren un aumento de movimientos anormales no terminan de liberarse de este efecto secundario. Aunque se muestran reducciones, a veces importantes, de la rigidez y de la bradicinesia, en conjunto, hay pocos datos claros de la medida en que disminuye cada síntoma parkinsoniano, especialmente en lo que respecta a lo que ocurre con el temblor. En todos los casos, los primeros cambios comenzarían a notarse pasados 2-3 meses y se irían haciendo más notables hasta los 12-18 meses después de la intervención, para quedar estabilizada la situación clínica posteriormente. En este tipo de trasplantes también se comunican casos que se deterioran tras una mejoría inicial y aún pueden reunirse pocos pacientes que dan prueba de mejoría mantenida más allá de los 2 años. En la actualidad está en marcha un ensayo clínico que incluye la asignación al azar a un grupo placebo⁴¹, que puede ser objeto de una extensa polémica⁴².

Hay publicados también trabajos con tejidos donantes de procedencias diferentes. Un ejemplo es la médula adrenal fetal, sola o combinada con células de Schwann⁴³ con la que se han comunicado buenos resultados y otro es el ganglio simpático autólogo, con comunicación de buenos resultados en el 55 por ciento de los pacientes a los 2 años a costa de producir un síndrome de Horner (ptosis, midriasis y anhidrosis) en todos los intervenidos. Más interesantes son las experiencias con tejidos cultivados³⁸ o con tejidos autólogos cuya extracción raramente puede acompañarse de efectos adversos, pero todas ellas se encuentran en fases experimentales con animales o en los primeros experimentos en humanos. Recientemente el trasplante de células de cuerpo carotídeo ha generado grandes expectativas, dado el éxito de su empleo en ratas⁴⁴ y primates⁴⁵.

Aunque el conocimiento incompleto del mecanismo de actuación de la lesión y de la estimulación puede ser una cuestión secundaria en la evaluación de su eficacia, puede suponer una materia más importante de reflexión en el campo de los trasplantes, toda vez que la lesión que conllevan tiene un efecto reconocido, que explicaría una mejoría inicial. La experiencia de Friehs⁴⁶ que practica lesiones en la cabeza del núcleo caudado podría indicar que la sola lesión podría ser responsable de más cambios que esos iniciales. A pesar de que López-Lozano⁴⁷ no encuentra diferencias a largo plazo entre los pacientes sometidos a caudotomía y los controles, aún es necesario aclarar qué parte de las modificaciones deben ser atribuidas a los tejidos transplantados y qué parte se debe al traumatismo local cuando las evaluaciones son a corto plazo.

3.2.4) TÉCNICAS COMBINADAS

La literatura recoge numerosos casos de personas que se han sometido a dos intervenciones distintas, en el mismo o en distinto lado, los ejemplos más frecuentes son talamotomías más palidotomías y procedimientos de ECP en pacientes que previamente se habían sometido a un tratamiento ablativo. Salvo excepciones^{48 49} estos casos no han sido el objeto de los estudios, sino que aparecen en series que evalúan uno sólo de los procedimientos que se han empleado. Para lacono⁴⁹, la talamotomía combinada con la palidotomía solucionaría bien la tríada de síntomas y mejoraría la inhibición recíproca de los músculos antagonistas, sin riesgos adicionales. En conjunto no nos resulta posible ofrecer una idea de la eficacia o de la seguridad de las técnicas combinadas, pero sí apuntar que elegir la electroestimulación como segunda intervención aparece en la literatura consultada como una idea atractiva cuando el paciente ya tiene practicado un procedimiento ablativo unilateral y que algunos autores expresan su opinión de que la combinación de procedimientos ablativos y neuroestimuladores sería una alternativa al alto precio de la ECP cuando son necesarias las intervenciones bilaterales.

3.2.5) EFICACIA LIGADA A LA TÉCNICA

Existen variantes técnicas que parecen influir en los resultados de la palidotomía, la más discutida es el empleo de microelectrodos para el registro de la actividad celular y la detección del área óptima para la lesión. Aunque en estos dos últimos años varios trabajos aportan pruebas de que el empleo del registro lleva a cambiar el emplazamiento de la lesión unos milímetros (2,4 mm en el grupo de Samuel⁵⁰) (2 mm en el 98% de los pacientes y 4 mm en el 12% según Alterman⁵¹), los resultados de los autores que no hacen el registro no parecen muy diferentes de los que sí lo hacen, salvo quizás una tasa de defectos del campo visual más alta y unos peores resultados sobre el temblor. El que no se haya definido aún el área óptima para la lesión contribuiría a igualar las dos posturas, pero si se abre camino la hipótesis de que cada caso tendría un área óptima de lesión,

ello otorgaría la supremacía al método que sí emplea el registro. Los equipos que usan el bisturí gamma⁵² con alguna excepción⁵³, comunican también sus buenos resultados y defienden que los procedimientos estereotáxicos apoyados por la RNM son suficientes para localizar las dianas quirúrgicas con precisión. Aunque puede argumentarse fácilmente la superioridad del bisturí gamma⁵² en reducir complicaciones en pacientes con diátesis hemorrágicas, que usan medicación anticoagulante o cuya situación física es delicada, hay que tener en cuenta los siguientes inconvenientes: no puede obtenerse una comprobación de que la localización va a ser la apropiada, existe un retraso desde la intervención a la aparición de los resultados de 2-3 meses, el tamaño de la lesión no queda totalmente bajo control y existe la posibilidad de que la lesión crezca más allá de lo deseado con el paso del tiempo. Por estos motivos hay autores que piensan, incluso, que el empleo de este método podría no ser ético⁵⁴. Quedan aparte otros detalles a valorar, como por ejemplo el uso de uno u otro atlas de esterotaxia o el registro de potenciales evocados, que no parece necesario discutir en este momento.

Si bien el tamaño de la lesión no ha demostrado una relación clara con los resultados, sí parece ser un factor importante ya que es frecuente que se comuniquen casos cuyos resultados mejoran tras reintervenir para ampliar el área lesionada⁵⁵. Relacionada en parte con el tamaño y de indudable importancia, la localización de la lesión es objeto de estudio cada vez más detallado. Aunque dentro del pálido ventral aún no se ha precisado con exactitud qué zona es la más idónea para destruir, surgen observaciones que relacionan la mejoría de unos u otros síntomas según la lesión sea más central o anteromedial⁵⁶ o posterolateral⁵⁷.

En la estimulación cerebral profunda del pálido la cuestión principal reside en la ubicación final del electrodo cuadripolar, ya que según la localización los efectos son diferentes. Los efectos de la ECP sobre el tálamo también se verían influidos por la ubicación final del electrodo; en cambio, la estimulación del núcleo subtalámico, de menor tamaño, produce unos resultados más uniformes.

Los detalles técnicos a tener en cuenta en los trasplantes de células fetales son numerosos y aún hay muchas cuestiones no resueltas como por ejemplo el volumen de tejido, el número de donantes, la dirección de los implantes y la forma de preparar el material. La cantidad de tejido fetal parece un detalle crucial, Kopyov aporta un estudio comparativo que muestra unos resultados mucho mejores en 7 pacientes en quienes se usaron 3 o más cerebros fetales que en 6 pacientes en quienes se emplearon 2 cerebros y se observa que en las experiencias más recientes tiende a usarse mayor número de donantes que en las más antiguas. Recientemente se ha diseñado una cánula que reduciría el número de trayectos exploratorios y por tanto el riesgo de hemorragia⁵⁸.

3.2.6) INTERVENCIÓN BILATERAL VERSUS UNILATERAL

Aunque la información es parcial en algunos trabajos y contradictoria entre ellos, parece ser que los síntomas axiales y los síntomas del mismo lado de la intervención no mejoran lo suficiente como para reducir sensiblemente la discapacidad que se relaciona con ellos. Lo mencionan más claramente tanto Samuel²⁴ como Linazosoro²³, según este autor la progresión de los síntomas del mismo lado

sería responsable de una discapacidad importante pasados 1-2 años de la intervención (palidotomía). Por ello hemos dedicado cierta atención a los trabajos que comunican intervenciones bilaterales. Éstas son muy temidas en los procedimientos ablativos por el incremento de la probabilidad de complicaciones y de efectos secundarios que comunican algunos autores⁵⁹, sin embargo otros^{60,61} comunican palidotomías bilaterales con una tasa de complicaciones no muy superior a las unilaterales y defienden que es un procedimiento adecuado, Alterman opina que la palidotomía bilateral sólo está indicada para pacientes con disquinesias bilaterales y que debe hacerse siempre en dos etapas. No disponemos, en cambio, de trabajos que defiendan del mismo modo la talamotomía bilateral, por lo que debe prevalecer la idea de que se acompaña de un alto riesgo de complicaciones. La ECP y los trasplantes por infusión bilaterales tienen una tasa de complicaciones ligeramente mayor a los unilaterales, pero no parecen ser responsables de mayores efectos secundarios, por lo que la bilateralidad de la aplicación se recomienda siempre que aparece como necesaria. En resumidas cuentas: ante síntomas bilaterales, aunque sean asimétricos, puede ser necesaria una intervención bilateral, simultánea o, quizás mejor, en dos tiempos, lo cual supone una combinación de procedimientos con un incremento del riesgo que permanece sin precisar, pero que podría ser alto si se trata de emplear la palidotomía bilateralmente.

3.2.6) DURACIÓN DEL EFECTO

Son pocos los trabajos que comunican la evolución del grupo tratado por encima del año y muy pocos si se trata de más de dos años. Varios autores^{23,61,62} coinciden en que pasados 2 años tras la palidotomía unilateral, persiste la disminución de las disquinesias en el lado contralateral. Con el paso del tiempo se perdería el beneficio sobre algunos síntomas, muy claramente sobre el temblor y las disquinesias del mismo lado y más discutidamente sobre la marcha la estabilidad y los síntomas contralaterales. Samii⁶², que sigue la serie de Kishore⁶³ hasta los 2 años, encuentra que pasado este tiempo persiste sólo la mejoría del temblor y de las disquinesias contralaterales. Si seguimos lo que publican este autor y Linazorsoro, cabría pensar que pasados 2 años de una intervención unilateral la discapacidad vuelve a ser semejante a la previa a la intervención en la fase OFF y en la fase ON pasa a ser mayor de lo que era. Todo ello contrasta con la persistencia durante 3 años de la mejoría global, incluyendo la mejoría en el mismo lado de la operación, que Fazzini (VATAP) refiere de 11 pacientes sometidos a una palidotomía unilateral. La cuestión podría llevarse, así, al terreno de la necesidad de que la intervención sea bilateral para determinados pacientes, por lo que el tema de la duración del efecto quedaría pendiente de respuesta definitiva. Nuestra documentación sobre la evolución a largo plazo de la intervención bilateral y de la intervención unilateral a raíz de síntomas exclusivamente unilaterales es demasiado escasa para ofrecer una conclusión, aunque los indicios apuntan a una duración mantenida al menos de parte del efecto.

La estimulación cerebral profunda es un procedimiento de más reciente aplicación, por lo que son menos aún los trabajos que dan a conocer una evolución de más de 1 año. Como pasado cierto tiempo suele ser necesario incrementar los voltajes, se piensa que existe un mecanismo de adaptación. Dichos incrementos serían suficientes para mantener la eficacia del procedimiento en la mayor parte de las series, como por ejemplo en la serie de Benabid, con seguimiento de hasta 7 años de algunos pacientes con ECP talámica. Sin embargo en 1 paciente de Tasker⁶⁴ la ECP del tálamo dejó de controlar el temblor a los dos años, a pesar de subir el voltaje al máximo. En la serie de Ghika⁶⁵ (ECP del pálido) se constata una leve disminución de la eficacia a los 2 años que atribuye a la progresión de la enfermedad y en la de Gross⁶⁶ un paciente dejó al año de obtener beneficio de su estimulador palidal.

Los trasplantes cuando son de médula adrenal tienen una duración del efecto limitada a 1 año o poco más, en una gran proporción de los casos. Cuando se combinan médula adrenal y nervio periférico, se han obtenido resultados persistentes durante 3 y 4 años^{67,68} y empleando mesencéfalo fetal varios equipos han conseguido efectos de 4 o más años de duración^{69,70}

3.3) SEGURIDAD

Como en todos los procedimientos quirúrgicos hay que tener en cuenta un periodo inicial de desarrollo de la técnica con mayor tasa de complicaciones, pero este periodo puede considerarse superado en el caso de la cirugía ablativa y de la ECP, en los centros que publican resultados en la actualidad. Aún así las tasas de complicaciones que comunica cada centro son muy diversas. Al respecto, un número considerable de autores destaca que a medida que crece su experiencia quirúrgica disminuye el número de complicaciones. Samue²⁴, por ejemplo, da los siguientes datos sobre su curva de aprendizaje: 12 de los 14 primeros intervenidos (palidotomía) tuvieron alguna complicación o efecto adverso, incluyendo 2 fallecimientos, pero sólo 4 de los últimos 12 intervenidos tuvieron algún efecto no deseado.

Una cuestión delicada es la selección de la serie que se comunica, aspecto que no se mencionaría si no fuese porque Young⁷¹ revela que conoce la existencia de complicaciones graves y permanentes, tras palidotomías con radiofrecuencia, que no han sido incluidas en ninguna publicación.

Algunos efectos adversos merecen una particular consideración pues su conocimiento puede depender en gran medida de cómo se plantee su detección. Así, las consecuencias neuropsicológicas, cuando son estudiadas más a fondo suelen aparecer con una frecuencia mayor. Algo semejante pasa, por ejemplo, con las sacudidas de onda cuadrada que pueden aparecer en los movimientos oculares, con la capacidad de aprendizaje de nuevas tareas motoras o incluso con la fuerza manual de prensión.

COMPLICACIONES

Las complicaciones potenciales de las técnicas ablativas son considerables. Los riesgos fundamentales son la hemorragia y la extensión de la lesión a estructuras adyacentes, la cápsula interna y la cintilla óptica en el caso de la palidotomía, áreas subtalámicas y otras áreas del propio tálamo, como la sensorial, en el caso de la talamotomía.

Para la palidotomía se describen como complicaciones persistentes: defectos del campo visual (3,6%), hemiparesia (1,4%), hemorragia intracerebral (4%). Tales complicaciones son más frecuentes y de mayor envergadura cuando se aplica bilateralmente el procedimiento. Aunque los informes previos no detectan mortalidad asociada a la palidotomía, nosotros encontramos referencia a 2 muertes en 60 palidotomías²³, a 2 de 26²⁴ y a 1 de 26⁷² todas por hemorragia intracerebral. Para proporcionar una idea aproximada de la frecuencia de los efectos no deseados, exponemos los resultados del trabajo que Hariz⁷³ dedica al tema y que cuenta con 138 pacientes intervenidos:

Tabla 1: EFECTOS NO DESEADOS PERSISTENTES DE LA PALIDOTOMÍA

	Número	Proporción %
Escotoma del campo visual	1	0.72
ACV retardado	2	1.44
Paresia facial leve*	1	0.72
Paresia leve de M. Inferior*	1	0.72
Disartria*	3	2.17
Afonía	1	0.72
Depresión	1	0.72
Empeoramiento de la memoria	4	2.89
Fatiga y somnolencia	2	1.44
Total	14	10.14

* ocurre en común con otros efectos no deseados, lo que explica que la suma total sea menor

Las complicaciones transitorias son muy diversas y muy frecuentes: Confusión, paresia facial, disartria, crisis convulsivas y otras, algunas tardando meses en desaparecer. En la serie de Hariz:

Tabla 2: EFECTOS NO DESEADOS TRANSITORIOS (< 3 meses) DE LA PALIDOTOMIA

	Número	Proporción %
Hematoma subcortical *	2	1.44
Meningitis*	1	0.72
Paresia facial*	3	2.17
Paresia miembro inferior*	2	1.44
Disartria*	5	3.62
Dispraxia del pie	2	1.44
Menor efecto de L-DOPA	3	2.17
Crisis epilépticas	2	1.44
Babeo*	4	2.89
Cansancio extremo*	3	2.17
Confusión*	5	3.62
Total	25	18.11%

* ocurre en común con otros efectos no deseados, lo que explica que la suma total sea menor

La talamotomía da lugar también a efectos no deseados del mismo tipo, discutiéndose si la frecuencia y la gravedad de los mismos es, hoy en día, mayor o menor que con la palidotomía. La pérdida de sensibilidad propioceptiva, por lesión de la porción sensitiva del tálamo, puede originar una ataxia funcional. Por extensión de la lesión a zonas subtalámicas puede producirse heminegligencias de miembros contralaterales⁷⁴

Los procedimientos de electroinhibición neuronal, son bastante seguros a juzgar por el bajo número de complicaciones y la poca relevancia de las mismas. Son frecuentes las infecciones cutáneas en el cuero cabelludo, pero sólo ocasionalmente obligan a retirar o cambiar el electrodo. También se han comunicado hematomas con repercusión clínica en la corona radiata⁷⁵ y en el núcleo subtalámico⁷⁶, aunque por lo general se trata de pequeños hematomas⁷⁷, así como hematomas subdurales⁷⁸, desorientación transitoria, roturas del material, convulsiones y, actuando sobre el NST, hemibalismo transitorio (días). Para Benabid⁷⁹ que inició la técnica y la ha aplicado en 134 pacientes, la morbilidad es baja y reversible aún cuando se aplique bilateralmente (68 de los 134 pacientes).

Entre los trasplantes la tasa de complicaciones es muy diferente según el procedimiento empleado. En los trasplantes autólogos hay que considerar las complicaciones de la obtención de tejido donante. Así cuando se realiza adrene-

lectomía existe un riesgo elevado de que se produzca una complicación grave: hemorragia fatal, neumonías intrahospitalarias, atelectasias lobares y derrames pleurales extensos, entre otras. En los trasplantes homólogos hay que tener en cuenta el riesgo de enfermedades transmisibles y las complicaciones que produce la inmunosupresión, concretamente se mencionan numerosas complicaciones por ciclosporina. Al respecto, algunos autores que realizan trasplantes de células mesencefálicas defienden que la inmunosupresión puede no ser necesaria y exponen buenos resultados en pacientes en quienes no la han empleado⁶⁹), otros la emplean durante un periodo limitado (8 semanas – 6 meses)^{80,81}, y, en cambio, otros vinculan los buenos resultados y la viabilidad del trasplante con una inmunosupresión prolongada⁷⁰. El trasplante realizado con cirugía abierta (médula adrenal con o sin nervio periférico) aumenta la probabilidad de complicaciones debidas a la anestesia prolongada, para algunas de las cuales los pacientes ya están predispuestos por la misma enfermedad (aspiraciones por ejemplo); en cuanto a las complicaciones por el daño cerebral, la literatura recoge varios casos de empeoramiento y de muerte, de hematomas frontales y de higromas subdurales. Fazzini⁸² refiere la muerte de un paciente al año de la intervención por un glioblastoma multiforme. La serie multicéntrica de Goetz⁸³ encuentra entre 6 y 9 muertes y numerosos trastornos psiquiátricos en un grupo de 61 trasplantados y en el grupo de Lopez-Lozano⁸⁴ son 3 de 20 los fallecidos y también son frecuentes las complicaciones psiquiátricas. El implante mediante la infusión de células sean adrenales o de mesencéfalo fetal, es menos traumático, pero se acompaña también de complicaciones como la hemorragia cortical, alteraciones “frontales” leves y convulsiones, la tasa de las cuales sería baja a excepción de los episodios confusionales transitorios, que sí se producirían con cierta frecuencia. La literatura recoge un caso de obstrucción de ventrículos por crecimiento de tejido no neuronal⁸⁵, pero esto ocurriría solo cuando el trasplante se libera en el mismo ventrículo, práctica que suponemos ha sido abandonada. En otro caso de crecimiento de tejido no neuronal, recogido por Mamelak⁸⁶, plexos coroideos implantados dieron lugar a una formación quística en el putamen que ocasionó la muerte de la paciente por compresión del tronco cerebral.

Como factores de riesgo para presentar complicaciones en alguna de estas intervenciones se han señalado: mayor edad⁸⁷, dosis altas previas de levodopa⁸⁷ y enfermedad vascular⁸⁸. En opinión de varios investigadores la detección de trastornos cognitivos y de memoria, contraindicaría la palidotomía. Al margen de criterios relacionados con la precisión diagnóstica, por ejemplo para reducir la posibilidad de que se trate de un Síndrome Parkinson Plus, o relacionados con la tolerancia a la intervención, por ejemplo hipertensión arterial no controlada, se suelen citar como excluyentes de estos tratamientos las siguientes condiciones: demencia, trastorno psiquiátrico mayor y signos de atrofia cerebral marcada en el estudio con RNM.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En éstos tratamientos se dan efectos no deseados que es difícil distinguir si se tratan de complicaciones, es decir de eventos que no habrían ocurrido no ha-

berse producido un hecho que escapa al control, o si se tratan de efectos secundarios, es decir cambios consustanciales a la técnica, tal y como se lleva a cabo en ese tiempo y para los que no hay un control definido. Con esta salvedad, se han considerado efectos secundarios de la palidotomía: empeoramiento del equilibrio, de la escritura y de la depresión previa, disfagia, disartria, hipofonía, paresia hemifacial y deterioro cognitivo, entre otros. Al igual que las complicaciones, los efectos secundarios son más frecuentes en las intervenciones bilaterales, especialmente se hace referencia al deterioro cognitivo, a los cambios de personalidad y a los síntomas bulbares (disfagia y disartria), aunque hay autores que no confirman esto en su experiencia⁶¹

Trépanier y col.⁸⁹ realizaron evaluaciones neuropsicológicas a 42 pacientes antes y después de la intervención y encontraron pérdidas en la capacidad de aprendizaje y en la fluencia verbal en el 60% de los pacientes intervenidos sobre el hemisferio izquierdo, las pérdidas persistieron, en la mayoría de ellos, al cabo de 1 año. También detectan cambios de comportamiento de tipo "frontal" (débil autocontrol social y emocional, perseveración en acciones o ideas), que llega incluso a aumentar la dependencia de sus cuidadores, si bien no especifican el número de casos en que ello ocurre. No obstante Scott y col. en la extensa evaluación neuropsicológica que realiza en sus pacientes, a pesar de que encuentran disminución de la fluencia verbal en varios pacientes y deterioro cognitivo en un paciente, consideran que los cambios neuropsicológicos son pocos significativos. Con la talamotomía los efectos secundarios parecen ocurrir con una mayor frecuencia, la disartria, la hipofonía, la ataxia, las alteraciones del equilibrio y los trastornos cognitivos son los más característicos. La ataxia llegaría impedir en un buen número de ocasiones que la mejoría del temblor se reflejase en una mejoría de la habilidad manual, por ejemplo la escritura⁹⁰.

Los efectos secundarios más habituales de la ECP son las parestesias, las cuales suelen ser consideradas como fácilmente tolerables en los pocos casos en que no pueden ser evitadas. Como efectos secundarios tanto de la ECP del GP como del NST se mencionan la posibilidad de deterioro cognitivo leve⁹¹ y la disminución de la fluencia verbal⁹², otros efectos son más propios de la estimulación del NST como el hemiespasma facial, los movimientos oculares anormales, las disquinesias balística o coreicas y la depresión aguda. Todos ellos suelen desaparecer totalmente ajustando la estimulación. Los efectos secundarios de la ECP del tálamo son semejantes a los de la talamotomía, pero casi siempre desaparecen modificando los parámetros de la corriente, Defevre⁹³ encuentra que durante la estimulación pueden producirse alteraciones del equilibrio. Cuando la ECP se aplica al tálamo es muy frecuente que el cese de la estimulación produzca un importante efecto rebote, por lo que muchos pacientes no pueden interrumpir la estimulación por la noche y están en peligro de quedar bruscamente afectados por el temblor cuando un aparato magnético interfiere con el generador o cuando éste se agota.

La ganancia de peso (p.ej del 13% sobre el peso inicial⁹⁴) es un efecto de la palidotomía y de la ECP del pálido y del NST que es considerado como adverso sólo por parte de los pacientes.

En los trasplantes se menciona muy frecuentemente la aparición de trastornos psiquiátricos y disquinesias que suelen desaparecer ajustando la dosis de

L-Dopa. Siguiendo a López-Lozano⁷⁰ esto ocurre en el 50% de los transplantados con mesencéfalo fetal.

3.4) EFICACIA RELATIVA

Salvo posibles excepciones las técnicas ablativas y neuroestimuladoras no han sido comparadas con medicaciones en experimentación. El principio de que la cirugía sólo se practica cuando han sido agotadas todas las alternativas medicamentosas parece haber impedido este tipo de estudios. Aunque tal principio no ha sido tan claramente asociado a los trasplantes, tampoco hemos encontrado estudios comparativos con medicamentos.

La comparación entre sí de la eficacia de las técnicas ablativas y neuroestimuladoras parece que debe hacerse núcleo a núcleo, ya que según se acumula la experiencia parece que la actuación sobre cada núcleo tendría unas indicaciones diferentes. En la tabla 3 ofrecemos un resumen de las ventajas e inconvenientes de cada técnica, añadiendo una síntesis particular de las indicaciones de los criterios de indicación más recomendados. Siguiendo con esta perspectiva, la actuación sobre el núcleo subtalámico es la que produciría una reducción más amplia de los síntomas parkinsonianos y es la única que permite una importante reducción de la medicación; su acción indirecta sobre las disquinesias, a través de la disminución de la medicación, dejará de ser un posible inconveniente cuando el seguimiento a largo plazo de los pacientes permita confirmar que no vuelven a necesitar dosis mayores de L-dopa. Si esto se confirma es posible que en el futuro, el núcleo subtalámico sea la diana de elección en la mayoría de las intervenciones. No obstante, los estudios comparativos entre los núcleos subtalámico y pálido son aún necesarios. De momento, tres trabajos comparan los resultados de la estimulación del Gpi con los de la estimulación del NST dos de ellos ^{95,96} encuentran mejores resultados actuando sobre el NST y el restante ⁹⁷ no encuentra diferencias. Los cambios que se observan en la actividad cerebral en los estudios con PET (aumento del flujo cerebral en el área suplementaria motora, cortex cingulado y cortex prefrontal dorsolateral) están también mejor definidos cuando se estimula el NST que cuando se estimula el Gpi ⁹⁸. Comparando la lesión con la electroestimulación del mismo núcleo, sólo contamos con un artículo original en el que se emplea uno de los procedimientos asignando al azar a los pacientes, se trata del trabajo en el que Merello ⁹⁹ compara los efectos sobre pálido y en el que no encuentra diferencias ni en eficacia ni en seguridad entre una y otra técnica (ver tabla 7 del anexo1). Otros estudios comparan, sin asignación al azar, la lesión con la electroestimulación del tálamo ¹⁰⁰ o del pálido ¹⁰¹, en general los resultados vienen a ser similares en cuanto a eficacia pero los efectos adversos son menos frecuentes y casi siempre reversibles con la estimulación cerebral profunda. Suponiendo la igualdad en la eficacia y dejando como incógnita la duración de los resultados, la cuestión queda en si los efectos adversos de la lesión justifican que se elija un procedimiento mucho más costoso, de aplicación más lenta y que requiere repetidos ajustes tras la implantación y cambios de batería cada 2 o 3 años.

No hemos encontrado comparaciones válidas con pacientes transplantados con mesencéfalo fetal. Iacono¹⁰² compara pacientes transplantados con pacientes sometidos a palidotomía y encuentra que este procedimiento es superior a aquél, sin embargo se trata de series de pacientes tratados en periodos diferentes. Lo que sí parece observarse es que los resultados con los trasplantes son más inconstantes que con las técnicas ablativas y neuroestimuladoras.

Otra característica diferencial del tratamiento con trasplantes es que la indicación no está claramente vinculada a un estado avanzado de la enfermedad, es más, el paciente debe mantener un buen grado de respuesta a la L-dopa y, si se piensa en los mecanismos de acción relacionados con el mantenimiento y la regeneración celular, lógicamente puede concluirse que es mejor que el aporte de células llegue antes de que se alcance un cierto nivel de deterioro por la enfermedad.

TABLA 3 . VENTAJAS, INCONVENIENTES Y PRINCIPALES INDICACIONES DE CADA TECNICA

	VENTAJAS	INCONVENIENTES	CRITERIOS PARA LA ELECCION*
TALAMOTOMIA	Menor costo. Facilidad de aplicación	Riesgo de complicaciones y efectos secundarios Irreversible. Puede impedir la aplicación de nuevos procedimientos Aplicación bilateral no recomendada	Temblores como único síntoma discapacitante Predominio unilateral
ECP-TALAMO	Reversible Bajo riesgo de complicaciones y efectos secundarios Posible aplicación bilateral	Alto costo. Requiere numerosas revisiones y por tanto proximidad al centro especializado y mínimas condiciones físicas. Sustituciones del generador cada 2-3 años. El fallo se acompaña de reinstauración brusca de síntomas. El efecto rebote no permite discontinuar la estimulación por la noche en parte de los pacientes	Temblores como único síntoma discapacitante, con o sin disquinesias asociadas
PALIDOTOMÍA	Menor costo Facilidad de aplicación	Riesgo de complicaciones y efectos secundarios. Irreversible. Puede impedir la aplicación de nuevos procedimientos Aplicación bilateral con aumento de riesgos	Fluctuaciones y disquinesias inducidas por levodopa como principal motivo de discapacidad con o sin otros síntomas (Predominio unilateral)
ECP-PALIDO	Reversible Bajo riesgo de complicaciones y efectos secundarios Posible aplicación bilateral	Alto costo. Requiere numerosas revisiones y por tanto proximidad al centro especializado y mínimas condiciones físicas. Sustituciones del generador cada 2-3 años.	Discapacidad debida a fluctuaciones y disquinesias inducidas por levodopa con o sin otros síntomas discapacitantes

ECP-NST	Reversible Bajo riesgo de complicaciones y efectos secundarios Posible aplicación bilateral	Alto costo. Requiere numerosas revisiones y por tanto proximidad al centro especializado y mínimas condiciones físicas. Sustituciones del generador cada 2-3 años.	Discapacidad debida a síntomas no controlados con o sin disquinesias y fluctuaciones
TRANSPLANTE DE MESENCÉFALO FETAL	Posibilidad de efecto duradero No lesión cerebral	Riesgo de complicaciones directas no bien definido Consideraciones morales pueden limitar su uso. Posibilidad de transmisión de enf. infecciosas. Tratamiento inmunosupresor temporal o indefinido, con riesgo de complicaciones	No definidos
TRANSPLANTE DE GLOMO CAROTÍDEO	Teóricamente: posibilidad de efecto duradero No lesión cerebral	Riesgo de complicaciones no conocido, teóricamente inferior a otros tipos de trasplante	No se conoce el mejor momento para emplear el glomo extirpable. Otros no definidos.
* no incluye todas las indicaciones posibles			

3.4) FACTORES CONDICIONANTES DE LA EFECTIVIDAD

El uso de las técnicas ablativas está hoy día principalmente condicionado a la experiencia de los equipos de neurocirugía. En sus versiones más simples, son unos procedimientos que podrían ser aplicados a la población afectada que lo requiriese sin grandes inversiones ni cambios estructurales dado que los centros especializados que cuentan con servicios de neurocirugía cuentan también con los métodos necesarios de diagnóstico por la imagen. En caso de que se llegase a la conclusión de que el registro con microelectrodo es imprescindible, probablemente el ritmo de las intervenciones sería menor pues ello supondría que algunos centros dependerían de la adquisición de ese material, que sería necesario destacar a un especialista en Electroneurofisiología clínica en cada intervención y que la duración de ésta sería mucho mayor.

El uso de las técnicas neuroestimuladoras tiene más condicionantes. Hay que añadir: la implantación de unos electrodos y de un generador cuyo precio es de 1.170.000 pesetas³, la dedicación de un miembro del equipo a ensayar parámetros de la corriente eléctrica hasta dar con el más apropiado y las sucesivas visitas del paciente al centro sanitario para modificar dichos parámetros durante un periodo no bien definido (días o semanas).

Dados el alto número de pacientes y la diversidad de situaciones en las que dichos procedimientos han sido ya aplicados y el perfeccionamiento técnico logrado en los métodos de localización de la diana, tanto de diagnóstico por la imagen como de identificación neurofisiológica, las expectativas de que los resultados en condiciones de experimentación se mantengan en la práctica asistencial son altas, en tanto se trate de equipos que tienen ya la suficiente experiencia

³ Información proporcionada por la empresa MEDTRONIC

La aplicación de los trasplantes es de difícil generalización en tanto el tejido transplantado sea mesencéfalo fetal; al margen de los impedimentos que podrían poner grupos de presión opuestos al procedimiento por motivos morales, se trata de reunir de 4 a 8 fetos voluntariamente donados para cada lado intervenido, extraer el mesencéfalo y dejarlo preparado para su infusión una vez que mediante esterotaxia se ha accedido al estriado del paciente. Mucho más generalizable sería la implantación de cultivos celulares o de células del cuerpo carotídeo, si se demostrase que su empleo en humanos es seguro y eficaz.

4. ESTIMACION DE LA IMPLANTACION

Por los informes previos (Alberta) y la literatura internacional¹⁰³ conocemos que la palidotomía es un procedimiento que se ha expandido rápidamente en el mundo anglosajón y no sería arriesgado pensar que lo mismo ocurre ahora con la neuroestimulación a juzgar por el ritmo creciente de publicaciones sobre el tema (ver la tabla 4). En España consultando el CMBD (conjunto mínimo básico de datos) correspondiente a 1997 (último año disponible) se encuentran 10 centros donde se realizaron y registraron 92 intervenciones ablativas (talamotomía código 01.41, palidotomía código 01.42) y/o neuroestimuladoras (código 02.93) de la enfermedad de Parkinson (código 322). A 2 de ellos les corresponde 1 sola intervención, a 3 centros entre 4 y 5 intervenciones, a 2 entre 8 y 12, y a 3 centros entre 19 y 21 intervenciones. De ello cabe deducir que se trata de técnicas aún poco extendidas en nuestro país y que debe existir un aceptable nivel de experiencia sólo en 4 o 5 centros del sistema sanitario público. Por la información que nos han remitido otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias conocemos también que la palidotomía comienza a realizarse en el Hospital de Cruces (País Vasco). A través de la literatura internacional podemos saber que uno de los centros con mayor experiencia en este campo de nuestro país se encuentra en el sector privado, se trata de la Clínica Quirón de San Sebastián. Sólo por la literatura nacional e internacional es posible conocer que uno de los equipos más activos en la investigación sobre trasplantes en el ámbito mundial es el de López-Lozano, de la Clínica Puerta de Hierro de Madrid. Recientemente en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada, el doctor Ventura Arjona ha comenzado a trasladar a humanos la investigación con trasplantes de células del glomo carotídeo (comunicación personal).

En el anexo 3 exponemos una relación de centros españoles excluyendo aquellos de los que sólo tenemos constancia de 1 intervención.

En la tabla 5 se incluye el número de centros en otros países que practican cada una de las técnicas según la literatura internacional seleccionada. El número real debe ser muy superior, como puede pensarse tras comparar los centros españoles que aparecen en la tabla y en el anexo 3.

TABLA 4: Artículos publicados según año y tema (período 1990-1998, según revisión de 402 artículos seleccionados)

	98	97	96	95	94	93	92	91	90	Total
<i>Cirugía</i>										102
Palidotomía	28	28	7	8	1		3			75
Talamotomía	7	4	2	3	1	2	2	1	1	23
Subtalamotomía		2								2
Caudadotomía		1								1
<i>Estimulación cerebral profunda (ECP)</i>										58

Estimulación del Pálido	9	7	2	2	1					21
Estimulación del Tálamo	4	4	3	2	1	5	2	1		22
Estimulación del Subtálamo	4	2	3	2	1	1				13
<i>Transplantes</i>										73
Médula adrenal			1	1	5		1	10	14	32
Mesencéfalo fetal	4	7	7	5	4	1	6	2	2	38
Cotransplantes		1	2							3
<i>Estudios comparativos</i>										8
Cirugía-ECP	3	2				1				6
Distintas ECP	2									2

TABLA 5: Centros que han publicado series de casos: distribución según técnicas y países(según revisión de 402 artículos seleccionados)

	Palidotomía	Talamotomía	Estimulación cerebral profunda	Transplante de mesencéfalo fetal	Otros transplantes
Alemania		1	3		
Argentina	1				1
Australia	2	1			1
Bélgica				1	
Brasil	1	1			
Canadá	2	1	1		1
Corea				1	1
Cuba				1	1
China		2			2
EE.UU.	23	6	6	9	11
España	1		1	1	1
Francia			7	1	1
Holanda	1				
Japón	2	1			2
Méjico				1	
Reino Unido	4			3	
Suecia	2	1	1	1	1
Suiza			2		

5. REPERCUSIONES

5.1) SOBRE LA SALUD DE LA POBLACIÓN

La enfermedad de Parkinson es de baja prevalencia en la población general pero relativamente alta entre la población de más edad. Partiendo de una prevalencia de 1.600 por cien mil mayores de 64 años, habría 102.457 personas afectadas en todo el estado español de acuerdo a la base poblacional que ofrece el INE¹⁰⁴ para el 1/7/98. Dejando como hipotética la posibilidad de que la indicación de alguno de estos tratamientos se extienda a pacientes sólo moderadamente afectados y realizando el mismo cálculo que hacen en el informe del Instituto Wessex para población del Reino Unido (DEC51), unas 10.250 personas tendrían un grado avanzado de discapacidad no controlable con la medicación y serían candidatos a ensayar una de estas intervenciones. Siendo eficaces, estas intervenciones tendrían un escaso impacto sobre el estado general de salud de la población pero tendrían un impacto considerable sobre la carga que la discapacidad asociada a la edad impone al conjunto de la sociedad. Dicha carga raramente puede ser modificada por medidas aisladas como la que estamos contemplando.

5.2) SOBRE LA ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA SANITARIO

Dado que se trata de unos procedimientos altamente especializados dirigidos a solucionar un problema presente en una franja pequeña de población, las únicas modificaciones que tendría que introducir el sistema sanitario se localizarían en los servicios de neurocirugía. Algunos de ellos necesitarían ver incrementados la dotación de personal y de material y tendrían que constituirse equipos de neurocirugía funcional con la participación de especialistas en neurología, en electroneurofisiología y en diagnóstico por la imagen.

5.3) REPERCUSIONES ETICAS, LEGALES Y SOCIALES

Tratándose de unos procedimientos que se hayan en fase de experimentación, la práctica debe estar sometida a los siguientes requisitos: 1) Seguir un protocolo de investigación valorado como adecuado por la unidad de investigación y aprobado por la comisión correspondiente y la dirección del centro 2) Contar con el consentimiento expreso del comité ético que le corresponda al centro 3) Obtener el consentimiento informado del paciente tras informarle de que se trata de un método aún en experimentación e informarle de la existencia de los otros procedimientos alternativos, los métodos ablativos, al ser irreversibles, han de ser particularmente cumplidores de este punto.

El trasplante de células de cerebro fetal debe ajustarse a lo indicado en la LEY 42, de 28 de Diciembre de Donación y Utilización de Embriones y Fetos Humanos¹⁰⁵, la diseminación de su uso puede dar lugar a un debate sobre reflexiones éticas, sobre el que no nos corresponde pronunciarnos.

Con el grado de sensibilización que se observa en la sociedad ante las enfermedades neurodegenerativas es muy probable que un tratamiento efectivo de la enfermedad de Parkinson tenga una acogida social muy favorable.

5.4) IMPACTO ECONÓMICO

En condiciones de asistencia habitual, únicamente los métodos de estimulación cerebral profunda podrían generar un gasto adicional elevado. El alto precio de los aparatos, la prolongada intervención quirúrgica, las numerosas revisiones y las reposiciones del generador cada 2 o 3 años son gastos propios sólo de este método. Tanto la palidotomía como los trasplantes de células de glomus carotídeo pueden llevarse a cabo en una sesión de quirófano de una mañana de trabajo. Si se opta por localizar la diana quirúrgica con registro electroneurofisiológico, el gasto se incrementaría por la adquisición del equipo, por la presencia de un especialista en electroneurofisiología clínica en la intervención y por la prolongación de la intervención en 1 ó 2 horas más al menos.

Desde un punto de vista económico, los beneficios de estos tratamientos provendrían de una disminución de la necesidad de cuidados en una proporción no definida de los pacientes intervenidos, de poder omitir el uso de apomorfina y de reducir la dosis de medicación cuando se emplea la ECP del núcleo subtalámico.

6. CONCLUSIONES

- 1) Los tratamientos ablativos y neuroestimuladores han sido propuestos para personas con grados avanzados de la enfermedad de Parkinson que no responden al tratamiento con levodopa o que sufren efectos adversos importantes a causa de la medicación. Se estima que unas 10.000 personas en nuestro país se encuentran en esta situación clínica.
- 2) La palidotomía y la neuroestimulación intentan conseguir una mejoría sintomática y no hay indicios de que detengan el avance de la enfermedad ni de que permitan suspender la medicación. La línea de investigación sobre los trasplantes celulares persigue la reparación del funcionalismo neuronal.
- 3) Las evidencias sobre los tratamientos quirúrgicos de la enfermedad de Parkinson provienen casi exclusivamente de series de casos. Ello unido a que se detectan importantes limitaciones metodológicas hace que se debilite la confianza que puede depositarse en los beneficios publicados.
- 4) Los procedimientos más habituales de la medición del efecto no permiten ofrecer una síntesis adecuada del grado de mejoría que cabe esperar de los pacientes. Se ha hecho un escaso uso de instrumentos de medición de la calidad de vida y de instrumentos aceptados de medición de la calidad funcional. Un cambio del 50% en una escala frecuentemente usada (Schawb y England) leído en una escala más objetiva supone pasar de una discapacidad total a una discapacidad severa.
- 5) El hecho de que coincidan una enfermedad con oscilaciones en los síntomas y el uso de unas escalas de valoración en buena parte subjetivas, debe hacer que se tomen muchas reservas con cualquier evaluación no realizada con procedimientos enmascarados y evaluadores independientes.
- 6) PALIDOTOMÍA.
 - 6.1) Las publicaciones son coincidentes en que la palidotomía reduce las distonías, las fluctuaciones y las disquinesias relacionadas con la medicación. Tal mejoría la alcanzarían entre el 80 y el 90% de los que padecen esos síntomas, sería total en casos aislados y en el conjunto de los pacientes supondría una reducción de los síntomas (disquinesias) del 50% en una escala de medición.
 - 6.2) La palidotomía produciría una mejoría significativa de los síntomas parkinsonianos, mejorando la puntuación motora global en la escala de valoración UPDRS. Tal mejoría la conseguirían entre el 65 y el 80% de los pacientes. Los cambios son más evidentes en los síntomas temblor y rigidez y se objetivan principalmente en el lado contrario al de la intervención y durante el periodo OFF.

- 6.3) La palidotomía produce un avance en las puntuaciones de las escalas de las actividades de la vida diaria y eleva el nivel de independencia funcional. Es posible que este cambio sólo suponga una modificación sustancial de la capacidad funcional y de la calidad de vida de una minoría de los pacientes.
- 6.4) La ampliación del tiempo en ON, es un cambio que es importante precisar y que puede esperarse que ocurra con la palidotomía (incremento de aproximadamente 3 horas)
- 6.5) El efecto sobre la bradicinesia es objeto de discrepancias entre las publicaciones.
- 6.6) El efecto sobre el equilibrio, la marcha, el babeo, la hipofonía y la dificultad para tragar parece ser escaso o nulo tras la palidotomía unilateral y no es suficientemente conocido tras la palidotomía bilateral.
- 6.7) Cuando la palidotomía es unilateral, la duración del efecto sobre algunos síntomas está limitada a 1 o 2 años, siendo más estable la mejoría de las disquinesias contralaterales. La frecuencia y extensión de la pérdida del efecto en cada uno de los síntomas no ha sido suficientemente estudiada, siendo mas clara en la evaluación global. Este deterioro estaría principalmente relacionado con la progresión de la enfermedad en el lado no intervenido, por lo que la palidotomía unilateral no parece suficiente para solucionar consistentemente la situación de un paciente afectado bilateralmente. No se ha estudiado específicamente la cuestión de la duración del efecto de los pacientes intervenidos bilateralmente.
- 6.8) Las complicaciones y los efectos secundarios se presentan con frecuencias muy variables (0 a 35%), suelen ser transitorios o bien tolerados y consisten en principalmente en: defectos del campo visual, hemiparesia, hemorragia intracerebral, hematoma subcortical, debilidad hemifacial, disfasia, disfagia, deterioro cognitivo y empeoramiento del equilibrio, la escritura y de la depresión previa.
- 6.9) Las complicaciones graves y permanentes pueden presentarse en una frecuencia no despreciable (2-4%), son de destacar las hemorragias intraparenquimatosas y los trastornos cognitivos.
- 6.10) Las hemorragias intracerebrales pueden causar la muerte del paciente, recogemos por primera vez 2 series que mencionan la muerte de 2 pacientes, cada una, por este motivo.
- 6.11) Los estudios sobre los efectos secundarios neuropsicológicos no permiten extraer aún conclusiones sobre la medida en que estas secuelas van asociadas a la palidotomía.

6.12) La intervención bilateral conlleva un incremento del riesgo de efectos adversos aún no bien precisado

6.13) Entre otras, permanecen sin resolverse las siguientes cuestiones: zona idónea de lesión, mejor técnica de localización de la diana (especialmente en lo relativo al uso de registro con microelectrodo) y criterios para la óptima selección de los pacientes.

6.14) No se han encontrado estudios que ofrezcan estimaciones de coste

7) ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

7.1) Los procedimientos de estimulación cerebral profunda (ECP) del tálamo y del pálido ofrecen unos resultados como mínimo equivalentes a los de las técnicas ablativas.

7.2) En el tálamo mejoraría el temblor en más del 90% de los pacientes, esa mejoría sería total o casi total entre el 60 y el 80%.

7.3) En el pálido reduciría o haría desaparecer las disquinesias y el temblor contralaterales entre el 45 y el 65% de los pacientes, mejorando también la rigidez.

7.4) Aplicada al núcleo subtalámico es el procedimiento al que se atribuye los mayores efectos sobre la sintomatología propia de la enfermedad, incluyendo temblor, rigidez, bradicinesia, marcha y voz, y es el único que permite una importante reducción de la medicación. La mejoría de la voz, del equilibrio y la marcha es más evidente cuando se implanta bilateralmente. A través de la reducción de la medicación consigue también mejorar las disquinesias y las fluctuaciones, el beneficio alcanzaría a más del 80% de los pacientes.

7.5) No hay estudios suficientes que comparen adecuadamente las distintas técnicas

7.6) Las complicaciones y los efectos secundarios de la ECP suelen ser transitorios o reversibles cambiando los parámetros de la estimulación. Sólo ocasionalmente se comunica alguna situación que obliga a retirar el material. El riesgo potencial de producir hemorragias intracerebrales se ha manifestado en ocasiones aisladas y generalmente sin secuelas de consideración. Sus inconvenientes proceden de su alto precio y de la dependencia del correcto funcionamiento del sistema.

7.7) La ECP puede ser aplicada bilateralmente con mayor seguridad que los procedimientos ablativos. Los criterios para la óptima selección de los pacientes, el mejor método para conducir los electrodos a la diana y la zona de elección del pálido son cuestiones aún sin resolver.

8) TRANSPLANTES.

- 8.1) Existen casos de pacientes transplantados bien con mesencéfalo fetal bien con médula adrenal y nervio periférico que han mostrado una buena respuesta al tratamiento. En las publicaciones se ha constatado mejoría motora global y de la rigidez, aumento del tiempo en "ON", disminución de la medicación y mejoría de las disquinesias a través de la reducción de la medicación. No parece que se produzca un efecto beneficioso sobre el temblor. La proporción de pacientes que mejoran no puede ser precisada. Casos anecdóticos habrían conseguido prescindir completamente de la medicación y se recogen casos cuya mejoría se ha mantenido más de 4 años. Las autopsias de 4 pacientes (dos de cada método) han mostrado cambios en consonancia con lo esperado. Los cambios positivos comienzan a notarse a los 2-3 meses de la intervención y progresan hasta pasar 1 año.
- 8.2) Cuando el implante se realiza estereotáxicamente, las complicaciones por la introducción de material son menores que con los procedimientos ablativos y neuroestimuladores porque se accede a núcleos más superficiales y de mayor tamaño. Las complicaciones de la adrenectomía (hemorragias adrenales, neumonías, atelectasias) han sido responsables de una alta proporción de muertes. La inmunosupresión que acompaña a los transplantes de células mesencefálicas puede originar importantes complicaciones. Con ambos métodos son frecuentes los episodios confusionales, que suelen ser transitorios.

7. RECOMENDACIONES

- 1) Son necesarios más estudios con un diseño apropiado, que cuenten con un número suficiente de pacientes, un seguimiento superior a un año, grupo control y evaluación enmascarada. Las medidas de medición de los resultados deben incluir procedimientos que objetiven el cambio en la capacidad funcional y en la calidad de vida de los pacientes, debiendo cuantificarse la proporción de pacientes que consiguen cambios significativos en sus vidas.
- 2) La debilidad de las evidencias recogidas sobre la seguridad y la eficacia, hacen que no se deba practicar ninguna de estas intervenciones fuera de las condiciones experimentales concretadas en un protocolo de investigación aprobado por los comités éticos de cada centro.
- 3) Dado que se observa una rápida diseminación de estos métodos de tratamiento y que se mantiene un importante grado de incertidumbre sobre muchos aspectos, no reducido por la información generada hasta el momento, se considera conveniente una recogida sistemática de datos que incluya un seguimiento a largo plazo.
- 4) Los tratamientos quirúrgicos de la enfermedad de Parkinson sólo deben hacerse en Hospitales de tercer nivel, que cuenten con unidades de neurocirugía funcional con profesionales con experiencia en la técnica y que estén dotados del equipo apropiado de estereotaxia y de procedimientos avanzados de diagnóstico por la imagen. Puede ser apropiado también que dispongan del equipo para hacer registro con microelectrodo.
- 5) Deben apoyarse los estudios comparativos entre los distintos procedimientos que tengan indicaciones semejantes.

REFERENCIAS

1. Benito-León J, Porta-Etessam, Bermejo F. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1998; 13(Supl 1): 2-9..
2. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's Disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:10-15.
3. Viñes J, Larumbe R, Gaminde I, Artázcoz M. Incidencia de la enfermedad de Parkinson idiopática y secundaria en Navarra. Registro poblacional de casos. *Neurología* 1999; 14: 16-22..
4. Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson's Disease. *Arch Neurol* 1997; 54:260-264.
5. Svennilson E, Torvik A, Loewe R, et al. Treatment of Parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1960; 35:358-377.
6. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease . *J Neurosurg* 1992; 76:53-61.
7. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao D, Hommel M et al. Long term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337:403-406.
8. Guridi J, Gorospe A, Ramos E, Rodriguez M, Linazosoro G, Obeso J. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. In: Obeso J, Tolosa E, Grandas F, editors. *Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzan 5-Laboratorios DU PONT Pharma, 1997: 387-396.
9. Fahn S, Elton R, and members of the UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's disease*. Florham Park,NJ: Macmillan Healthcare, 1987: 153-163.
10. Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R. Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord* 1994; 9:91.
11. Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Morlán Gracia L, et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. *Mov Disord* 1994; 9:76-83.

12. de Bie R, de Haan R, Nijssen P, Rutger A, Beute G, Bosch A et al. Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multi-centre trial. *Lancet* 1999; 354, 1665-1669.
13. Guridi J, Gorospe A, Ramos E, Rodriguez M, Linazosoro G, Obeso J. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. In: Obeso J, Tolosa E, Grandas F, editors. *Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzan 5-Laboratorios DU PONT Pharma, 1997: 387-396.
14. Lang A, Lozano A. Parkinson's disease (first of two parts). *N Engl J Med*, 1998; 339, 1044-1053..
15. Lang A, Lozano A. Parkinson's disease (second of two parts). *N Engl J Med* 1998; 339: 1130-1143..
16. Wessex Institute of Public Health Medicine. Pallidotomy for Parkinson's disease. Bristol: The Institute, 1996 March. DEC report nº 51.
17. Harstall C, Haley D. Posteroventral Pallidotomy for Parkinson's disease. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 1997.
18. Kottler A, Hayes D. Stereotactic Pallidotomy for treatment of Parkinson's disease. Boston: Management Decision and Research Center, Veterans Health Administration, 1998 Feb. TAP Report nº 8.
19. Gross RE, Lozano AM, Lang AE, Tasker RR, Hutchison WD, Dostrovsky JO. The effects of pallidotomy on Parkinson's disease: study design and assessment techniques. *Acta Neurochir Suppl Wien* 1997; 68:24-28.
20. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992; 7:2-13.
21. Martínez-Martín P, Valldeoriolla F, Nobbe F, Molinuevo J, Rumiá J, Tolosa E. Quality of life and clinical changes after stereotactic pallidotomy (sP) in Parkinson's disease (PD). *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl 2):63.
22. Favre J, Taha JM, Nguyen TT, Gildenberg PL, Burchiel KJ. Pallidotomy: a survey of current practice in North America. *Neurosurgery* 1996; 39:883-890.
23. Linazosoro J, Gorospe A, Rodriguez M, Ramos E, Obeso J. Palidotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson complicada: resultados clínicos y análisis de los factores pronósticos. *Neurología* 1999: 53-61.
24. Samuel M, Caputo E, Brooks DJ, Schrag A, Scaravilli T, Branston NM et al. A study of medial pallidotomy for Parkinson's disease: clinical outcome, MRI location and complications. *Brain* 1998; 121(Pt 1):59-75.

25. Damián-Moreno J, Cid-Ruzafa J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 127-137.
26. Duma CM, Jacques DB, Kopyov OV, Mark RJ, Copcutt B, Farokhi HK. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience. *J Neurosurg* 1998; 88:1044-1049.
27. Otsuki T, Jokura H, Takahashi K, Ishikawa S, Yoshimoto T, Kimura M et al. Stereotactic gamma-thalamotomy with a computerized brain atlas: technical case report. *Neurosurgery* 1994; 35:764-767.
28. Gill S, Heywoo P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350:1224.
29. Obeso J, Alvarez M, Macías R, Guridi J, Teijeiro J, Juncos J. Lesion of the subthalamic nucleus (STN) in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:A138.
30. Rodriguez M, Guridi O, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13(Suppl 3):11-118.
31. Caparros LD, Blond S, Vermersch P, Pecheux N, Guieu JD, Petit H. Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:268-273.
32. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:289-296.
33. Tronnier VM, Fogel W, Kronenbuerger M, Steinvorth S. Pallidal stimulation: an alternative to pallidotomy? *J Neurosurg* 1997; 87:700-705.
34. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF et al. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43:180-192.
35. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Benabid AL. Inhibition of levodopa effects by internal pallidal stimulation. *Mov Disord* 1998; 13:648-652.
36. Date I, Imaoka T, Miyoshi Y, Ono T, Asari S, Ohmoto T. Chromaffin cell survival and host dopaminergic fiber recovery in a patient with Parkinson's disease treated by cogafts of adrenal medulla and pretransected peripheral nerve. Case report. *J Neurosurg* 1996; 84:685-689.

37. Lopez-Lozano JJ, Bravo G, Abascal J, Brera B, Millan I. Clinical outcome of cotransplantation of peripheral nerve and adrenal medulla in patients with Parkinson's disease. *Clinica Puerta de Hierro Neural Transplantation Group. J Neurosurg* 1999; 90:875-882.
38. Drucker CR, Verdugo DL, Morgado VC, Solis MG, Ondarza R, Boll C et al. Transplant of cultured neuron-like differentiated chromaffin cells in a Parkinson's disease patient. A preliminary report. *Arch Med Res* 1999; 30:33-39.
39. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, Vingerhoets FJ, Mufson EJ, Sanberg PR et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995; 332:1118-1124.
40. Kordower JH, Freeman TB, Chen EY, Mufson EJ, Sanberg PR, Hauser RA et al. Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13:383-393.
41. Freeman TB, Vawter D, Leaverton P, Godbold J, Hauser R, Goetz CG et al. Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 988-992.
42. Macklin R. The ethical problems with sham surgery in clinical research. *N Engl J Med*. 1999; 341: 992-996.
43. Zhang WC, Ding YJ, Cao JK, Du JX, Zhang GF, Liu YJ. Intracerebral co-grafting of Schwann's cells and fetal adrenal medulla in the treatment of Parkinson's disease. *Chin Med J Engl* 1994; 107:583-588.
44. Espejo EF, Montoro RJ, Armengol JA, Lopez BJ. Cellular and functional recovery of Parkinsonian rats after intrastriatal transplantation of carotid body cell aggregates. *Neuron* 1998; 20:197-206.
45. Luquin MR, Montoro RJ, Guillen J, Saldise L, Insausti R, Del Rio J et al. Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into putamen. *Neuron* 1999; 22:743-750.
46. Friehs GM, Ojakangas CL, Pachatz P, Schrottner O, Ott E, Pendl G. Thalamotomy and caudatotomy with the Gamma Knife as a treatment for parkinsonism with a comment on lesion sizes. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995; 64 Suppl 1:209-221.
47. Lopez-Lozano JJ, Martinez R, Burzaco J, Bravo G, Sanchez P, de la Torre C et al. La caudotomía observada en pacientes parkinsonianos transplantados no es debida a la caudotomía realizada. *Neurología* 1996; 11:375.

48. Galvez JN, Lozano A, Tasker R, Duff J, Hutchison W, Lang AE. Pallidal stimulation in Parkinson's disease patients with a prior unilateral pallidotomy. *Can J Neurol Sci* 1998; 25:300-305.
49. Iacono RP, Henderson JM, Lonser RR. Combined stereotactic thalamotomy and posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease. *J Image Guid Surg* 1995; 1:133-140.
50. Samuel M, Caputo E, Brooks DJ, Schrag A, Scaravilli T, Branston NM et al. A study of medial pallidotomy for Parkinson's disease: clinical outcome, MRI location and complications. *Brain* 1998; 121(Pt 1):59-75.
51. Alterman RL, Sterio D, Beric A, Kelly PJ. Microelectrode recording during posteroventral pallidotomy: impact on target selection and complications. *Neurosurgery* 1999; 44(2):315-321.
52. Young RF, Vermeulen S, Posewitz A, Shumway CA. Pallidotomy with the gamma knife: a positive experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 70 Suppl 1:218-228.
53. Friedman JH, Epstein M, Sanes JN, Lieberman P, Cullen K, Lindquist C et al. Gamma knife pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Ann-Neurol* 39, 535-538. 1996.
54. Hariz MI. Controversies in pallidal surgery. *Acta Neurochir Suppl Wien* 1997; 68:1-10.
55. Eskandar EN, Cosgrove GR, Shinobu LA, Penney-JB J. The importance of accurate lesion placement in posteroventral pallidotomy. Report of two cases. *J Neurosurg* 1998; 89(4):630-634.
56. Gross RE, Lombardi WJ, Lang AE, Duff J, Hutchison WD, Saint-Cyr JA et al. Relationship of lesion location to clinical outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122(Pt 3):405-416.
57. Hariz MI, Hirabayashi H. Is there a relationship between size and site of the stereotactic lesion and symptomatic results of pallidotomy and thalamotomy? *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69(1-4 Pt 2):28-45.
58. Breeze RE, Wells-TH J, Freed CR. Implantation of fetal tissue for the management of Parkinson's disease: a technical note. *Neurosurgery* 1995; 36(5):1044-1047.
59. Giller CA, Dewey RB, Ginsburg MI, Mendelsohn DB, Berk AM. Stereotactic pallidotomy and thalamotomy using individual variations of anatomic landmarks for localization. *Neurosurgery* 1998; 42(1):56-62.

60. Hariz MI, De Salles AA. The side-effects and complications of posteroventral pallidotomy. *Acta Neurochir Suppl Wien* 1997; 68:42-48.
61. Alterman RL, Kelly PJ. Pallidotomy technique and results: the New York University experience. *Neurosurg Clin N Am* 1998; 9(2):337-343.
62. Samii A, Turnbull IM, Kishore A, Schulzer M, Mak E, Yardley S et al. Reassessment of unilateral pallidotomy in Parkinson's disease. A 2-year follow-up study. *Brain* 1999; 122(Pt 3):417-425.
63. Kishore A, Turnbull IM, Snow BJ, de la Fuente FR, Schulzer M, Mak E et al. Efficacy, stability and predictors of outcome of pallidotomy for Parkinson's disease. Six-month follow-up with additional 1-year observations. *Brain* 1997; 120(Pt 5):729-737.
64. Tasker RR, Kanpolat Y, Penn RD. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998; *Surgical-Neurology*. 1998; 49(2):145-154.
65. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika SF. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998; 89(5):713-718.
66. Gross C, Rougier A, Guehl D, Boraud T, Julien J, Bioulac B. High-frequency stimulation of the globus pallidus internalis in Parkinson's disease: a study of seven cases. *J Neurosurg* 1997; 87(4):491-498.
67. Lopez-Lozano JJ, Bravo G, Abascal J, Brera B, Pascual ML, Martinez R et al. Clinical experience with cotransplantation of peripheral nerve and adrenal medulla in patients with Parkinson's disease. *Transpl Int* 1996; 9 Suppl 1:S485-S491.
68. Diamond SG, Markham CH, Rand RW, Becker DP, Treciokas LJ. Four-year follow-up of adrenal-to-brain transplants in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1994; 51(6):559-563.
69. Freed CR, Breeze RE, Rosenberg NL, Schneck SA, Kriek E, Qi JX et al. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327(22):1549-1555.
70. Lopez-Lozano JJ, Bravo G, Brera B, Millan I, Dargallo J, Salmean J et al. Long-term improvement in patients with severe Parkinson's disease after implantation of fetal ventral mesencephalic tissue in a cavity of the caudate nucleus: 5-year follow up in 10 patients. *Clinica Puerta de Hierro Neural Transplantation Group. J Neurosurg* 1997; 86(6):931-942.

71. Young RF, Vermeulen S, Posewitz A, Shumway CA. Pallidotomy with the gamma knife: a positive experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 70 Suppl 1:218-228.
72. Shannon KM, Penn RD, Kroin JS, Adler CH, Janko KA, York M et al. Stereotactic pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. *Neurology* 1998; 50(2):434-438.
73. Hariz MI, De Salles AA. The side-effects and complications of posteroven-tral pallidotomy. *Acta Neurochir Suppl Wien* 1997; 68:42-48.
74. Brophy BP, Kimber TJ, Thompson PD. Thalamotomy for parkinsonian tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69(1-4 Pt 2):1-4.
75. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339(16):1105-1111.
76. Rodriguez M, Guridi J, Gorospe A, Ramos E, Linazosoro G, Mozo A et al. Estimulación crónica del Globo Pálido interno (GPi) y Núcleo Subtalámico (NST) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1996; 11:375.
77. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders . *J Neurosurg* 1996; 84(2):203-214.
78. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42(3):283-291.
79. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3:119-125.
80. Hauser RA, Freeman TB, Snow BJ, Nauert M, Gauger L, Kordower JH et al. Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56(2):179-187.
81. Kordower JH, Goetz CG, Freeman TB, Olanow CW. Dopaminergic transplants in patients with Parkinson's disease: neuroanatomical correlates of clinical recovery. *Exp Neurol* 1997; 144(1):41-46.
82. Fazzini E, Dwork AJ, Blum C, Burke R, Cote L, Goodman RR et al. Stereotaxic implantation of autologous adrenal medulla into caudate nu-

- cleus in four patients with parkinsonism. One-year follow-up [published erratum appears in Arch Neurol 1991 Dec;48(12):1252]. Arch Neurol 1991; 48(8):813-820.
83. Goetz CG, Stebbins GT, Klawans HL, Koller WC, Grossman RG, Bakay RA et al. United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants: presurgical, and 1- and 2-year follow-up. Neurology 1991; 41(11):1719-1722.
 84. Lopez-Lozano JJ, Bravo G, Abascal J. Grafting of perfused adrenal medullary tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. Clinica Puerta de Hierro Neural Transplantation Group. J Neurosurg 1991; 75(2):234-243.
 85. Folkherth RD, Durso R. Survival and proliferation of nonneural tissues, with obstruction of cerebral ventricles, in a parkinsonian patient treated with fetal allografts . Neurology 1996; 46(5):1219-1225.
 86. Mamelak AN, Eggerding FA, Oh DS, Wilson E, Davis RL, Spitzer R et al. Fatal cyst formation after fetal mesencephalic allograft transplant for Parkinson's disease. J Neurosurg 1998; 89(4):592-598.
 87. Vingerhoets G, van der LC, Lannoo E, Vandewalle V, Caemaert J, Wolters M et al. Cognitive outcome after unilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(3):297-304.
 88. Desaloms JM, Krauss JK, Lai EC, Jankovic J, Grossman RG. Posteroventral medial pallidotomy for treatment of Parkinson's disease: preoperative magnetic resonance imaging features and clinical outcome. J Neurosurg 1998; 89(2):194-199.
 89. Trepanier LL, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. Neurology 1998; 51(1):207-215.
 90. Tasker RR, Kanpolat Y, Penn RD. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. Surg Neurol 1998; Surgical-Neurology. 1998; 49(2):145-154.
 91. Vingerhoets G, van der LC, Lannoo E, Vandewalle V, Caemaert J, Wolters M et al. Cognitive outcome after unilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(3):297-304.
 92. Volkmann J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. Ann Neurol 1998; 44(6):953-961.

93. Defebvre L, Blatt JL, Blond S, Bourriez JL, Gieu JD, Destee A. Effect of thalamic stimulation on gait in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53(9):898-903.
94. Moro E, Scerrati M, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53:85-90.
95. Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 1:73-82.
96. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121(Pt 3):451-457.
97. Brown RG, Dowsey PL, Brown P, Jahanshahi M, Pollak P, Benabid AL et al. Impact of deep brain stimulation on upper limb akinesia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999; 45(4):473-488.
98. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42(3):283-291.
99. Merello M, Nouzeilles MI, Kuzis G, Cammarota A, Sabe L, Betti O et al. Unilateral radiofrequency lesion versus electrostimulation of posteroventral pallidum: a prospective randomized comparison. *Mov Disord* 1999; 14(1):50-56.
100. Tasker RR, Munz M, Junn FS, Kiss ZH, Davis K, Dostrovsky JO et al. Deep brain stimulation and thalamotomy for tremor compared. *Acta Neurochir Suppl Wien* 1997; 68:49-53.
101. Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 1:73-82.
102. Iacono RP, Lonser RR, Mandybur G, Morenski JD, Yamada S, Shima F. Stereotactic pallidotomy results for Parkinson's exceed those of fetal graft. *Am Surg* 1994; 60(10):777-782.
103. Favre J, Taha JM, Nguyen TT, Gildenberg PL, Burchiel KJ. Pallidotomy: a survey of current practice in North America. *Neurosurgery* 1996; 39(4):883-890.

ANEXO 1. RESÚMENES, RESULTADOS Y BIBLIOGRAFIA DE LOS TRABAJOS SELECCIONADOS.

TABLA 1. RESUMEN DE TRABAJOS SELECCIONADOS: PALIDOTOMÍA

AUTOR / AÑO	TIPO DE ESTUDIO / SEGUIMIENTO	PACIENTES: CRITERIOS DE SELECCIÓN, Nº, (EDAD), [TIEMPO E.P]	PROCEDIMIENTO CIRUGIA / EVALUACION	CALIDAD DEL ESTUDIO	RESULTADOS (ON/OFF) SEGMENTARIOS - GLOBALES	EFFECTOS ADVERSOS
DESALOMS 1998¹ Houston, USA	Serie de casos. Riesgos. Comparación de resultados en grupo con encefalopatía degenerativa o isquémica no clínica. 1 año	Bradiquinesia con poca respuesta a L-dopa / Disquinesias por L-dopa. EXCL. > 75 años, enf. Severa, abuso de drogas o alcohol, atrofia cerebral marcada, hidrocefalia, encefalopatía vascular severa (MRI), demencia avanzada, depresión mayor, Estadio V en ON, hallazgos propios de otros S. Parkinsonianos 38 (pérdida de 3) (47-75)	PPV Guía con microelectrodo -TAC- macroestimulación UPDRS (ON/OFF) Schwab and England Estadios H y Y Escala para el resultado global de 0 a 4 Escala 0 a 3 para atrofia cortical. Escala 0 a 3 para ventriculomegalia. Observación de lucencias periventriculares lesiones de la sustancia blanca profunda	Evaluación global y sin clara diferenciación clínica de la mejoría. NO resultados en ON. Tiempo en OFF no conocida	Mejoría global (media) de las subescalas UPDRS en OFF, ADL en OFF, bradiquinesia contralateral en OFF. Menor Porcentaje de tiempo con disquinesias A los 6 meses: Mejoría marcada 22 pacientes (63%) Mejoría moderada 12 (34%) Mejoría pequeña 1 (3%) Al año: Mejoría marcada 14 (45%) Mejoría moderada 14 (45%) Mejoría pequeña 2 (6%) Empeoramiento 1 (3%)	Transitorios: alteración del estado mental = 4, afasia de Brocca (infarto isquémico en la corona radiada)= 1
LINAZOSOR O1999² San Sebastián, España	Serie de casos. 1 año (28 pacientes) 2 años (12 pacientes)	Criterios del Banco de enfermedades cerebrales del Reino Unido Selección: Complicaciones motoras no tratables médicamente. Intolerancia a levodopa 2 casos Criterios adicionales de EXCL.-1) problemas médicos neurológicos u ortopédicos que dificultan evaluaciones, 2) estadio 4 de Hoehn y Yahr en ON, 3) anomalías focales	Cirugía en OFF ¹² , guía neurofisiológica (microestimulación, macroestimulación y registro). Termolesión por radiofrecuencia UPDRS subescalas motora y de AVD Escalas de discinesias de Obeso Indice de temblor, rigidez, bradicinesia y síntomas axiales.	Serie inicial mayor, 20 pérdidas. Criterios de exclusión no bien especificados No incluye análisis de horas ON-OFF No evaluación ciega ni contrastada	Mejoría de la subescala motora en OFF y en ON, mantenida pero decreciente a los 2 años Mejoría contralateral de temblor (92%) rigidez (67%) bradicinesia (46%) y síntomas axiales (21%) Mejoría de discinesias contralaterales en 23 de 24 pacientes Mejoría en AVD No cambios en la medicación La mayor edad se asocia a	3 hemorragias intracerebrales (2 fallecimientos) entre los excluidos Deterioro en síntomas y signos del hemicuerpo ipsilateral con el tiempo. Aumento de discinesias

		múltiples en RNM. 28 (35-74) [4-27], 11 mujeres	Catalogación de pacientes según nivel de mejoría: A = mayor del 30%, B = menor del 30%. Análisis de Factores pronósticos		resultados menos buenos	
DALVI 1999³ Cincinnati, USA	Serie de casos 1 año (12 pac.)	Disquinesias discapacitantes. Temblor. Estado rígido - akinético en OFF. Opciones medicamentosas agotadas EXCL.- EP no idiopática, no respuesta a L-DOPA, ataxia demencia, depresión mayor, problemas médicos inestables, psicosis por L-DOPA. 20 (47-78)[7-26] 8 mujeres	RNM. Registro con microelectrodo. Microestimulación Valoración del lenguaje Batería neuropsicológica CAPIT modificado: UPDRS (II y III), Test Caminar –Sentarse OFF12H y mejor ON (VIDEO) Escala de Disquinesias Schab&England	Seguimiento parcial de pacientes Evaluación no ciega NO medición de tiempo en ON / OFF	En OFF: mejoría global (AVD) y motora (UPDRS), mejoría de acinesia y rigidez (UPDRS) En ON: empeoramiento de estabilidad postural y marcha Disminución de disquinesias contralaterales y, parcialmente, ipsilaterales Mejoría de distonía=3 Mejoría del temblor contralateral Descenso de la dosis de L-DOPA	Hemiparesia=1 déficits campo visual=2 episodios confusionales=3 dislexia atípica=1 Transitorios: fatiga, confusión, visión doble, psicosis
SAMII 1999⁴ Vancouver, Canadá	Serie de casos 2 años (20pac.)	Serie de Kishore et al,1997 Fluctuaciones y disquinesias: 22pac. Temblor: 2pac.	TAC, macroestimulación UPDRS (II,III y IV) OFF-12H y mejor ON Escala de disquinesias de Goetz Purdue Pegboard Test	No evaluación ciega	OFF: Reducción del temblor. Persistencia de la mejoría del temblor contralateral (90% de mejoría), desaparición de la mejoría del temblor ipsilateral. No cambios en estabilidad postural. Peor situación de la marcha a los 2 años que a los 3 meses post. No mantenimiento de la mejoría de la bradicinesia. ON: mejoría de las disquinesias. Persistencia de la mejoría contralateral, pérdida de la mejoría ipsilateral y axial Pérdida de la prolongación del tiempo en ON	(relación en publicación previa) 1 muerte por hemorragia dudosamente asociada

ALTERMAN 1998⁵ New York, USA	Serie de casos UNILATERAL: 1 año (22 pac.) 2 años (15 pac.)	Síntomas que responden bien a L-DOPA pero con Disquinesias y fluctuaciones severas y/o distonías y calambres musculares. EXCL.- demencia, enf. neurológica, predominancia de síntomas axiales, inestabilidad postural, contracturas severas, hipometabolismo del núcleo lentiforme (PET)	RNM, registro con microelectrodo, macroestimulación. 34 UNILAT. 11 BILAT. OFF12H y ON UPDRS Tareas cronometradas (CAPIT)	Selección de una serie mayor. No evaluación ciega	UNILATERAL: Mejoría motora global y en AVD Mejoría de bradicinesia	En 160 pacientes: Hemorragia=2 (1%) Demencia=5 (3%) Paresia facial transitoria=5 Convulsiones=1 Confusión transitoria=1 Deterioro del lenguaje=1 (ningún déficit de campo visual)
De Bie 1999⁶ Amsterdam, Holanda	Ensayo clínico, grupo control con asignación aleatoria. UNILATERAL 6 meses	Fluctuaciones severas, disquinesias, distonías dolorosas o bradiquinesia, a pesar de un óptimo tratamiento médico. EXCL.- edad < 18 años, estadio HyY= 5 en mejor ON, MMSE =< 24, psicosis, contraindicaciones para la cirugía estereotáxica Palidotomía =19 (47-73) [8-26] 11 mujeres. 1 pérdida Control = 18 (44-73) [9-27] 9 mujeres. 2 pérdidas	Ventriculografía, macroestimulación En OFF12H y ON UPDRS-3 Tests cronometrados Escala de Diskinesias de Goetz Escala visual para dolor AVD por UPDRS y por índice de Barthel Escala Schwab y England PDQL (cuestionario de calidad de vida) Diarios para control del tiempo en ON, ON con síntomas y en OFF	Corto seguimiento Pérdidas no incluidas en el análisis	Diferencialmente con grupo control: Mejoría motora global en OFF Mejoría en las escalas de AVD Disminución del tiempo en los tests cronometrados Disminución de las disquinesias Aumento del tiempo en ON sin disquinesias Aumento de la calidad de vida	Graves =2 Disfagia, babeo e inestabilidad postural =1 y psicosis = 1 Leves =7 (Paresia facial, pérdida de concentración, fatiga, incontinencia urinaria, disartria...)

E.P.= enfermedad de Parkinson; EXCL.- criterios de exclusión; PPV = palidotomía posteroventral; TAC= tomografía axial computarizada; UPDRS: escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson; HyY = estadios de clasificación de la EP según Hoehn y Yahr; OFF: periodo sin efecto de la medicación; OFF12H = periodo OFF tras pasar 12 horas sin medicación; ON: periodo bajo los efectos de la medicación; AVD: actividades de la vida diaria; PET: Tomografía de emisión de positrones; CAPIT= núcleo del programa de evaluación de los trasplantes intracerebrales, MMSE: mini examen de estado mental

TABLA 2. RESUMEN DE RESULTADOS: PALIDOTOMIA

AUTOR, FECHA. CIUDAD	PUNTUACIÓN GLOBAL / AVD	PUNTUACIÓN MOTORA	RIGIDEZ	BRADICINESIA	TEMBLOR	DISQUINESIAS	FLUCTUACIONES	EQUILIBRIO / MARCHA / CONGELACIONES	MEDICACIÓN
PALIDOTOMÍA									
DESALOMS 1998¹ Houston, USA	+ 43% (OFF) AVD: + 43% (OFF) Pacientes: 45% marcada mejoría 45% mejoría moderada 6% mejoría escasa 3% empeoramiento			+ 52% CL (OFF)		53% más de tiempo sin disquinesias			
LINAZOSORO 1999² San Sebastián, España	Mejoría importante en 18 de 28 pacientes (64%) Mejoría < 30% en 7 de 28 pacientes (25%) No mejoría 3 de 28 (11%)	+ 33% (OFF) +30% (ON)	67% CL	46% CL	92% CL	+ 97% CL (todos los pacientes mejoran) No mejoría IL			
DALVI 1999³ Cincinnati, USA	AVD: +18%	Mejoría	Mejoría	Mejoría	Mejora (CL)	Mejoría (CL e IL)		Mejoría en OFF Empeoramiento en ON	Disminución
SAMII 1999⁴ Vancouver, Canadá	AVD: Igual en OFF, deterioro en ON			Igual	+ 90% CL (OFF)	+ 83% CL		Igual en estabilidad postural y en marcha	
ALTERMAN 1998⁵	AVD: +50%	+ 70%		Mejoría 50% CL y 15% IL					

New York, USA									
De Bie 1999⁶	AVD: mejoría . En índice de Barthel: cambio de 10.5 a 18 puntos (grupo)	Mejoría 31% en OFF		Mejoría		Disminución 50%	Aumento del tiempo en ON (2.8 horas al día)		Sin cambios
Amsterdam, Holanda	2.2 horas más de independencia								

AVD= Actividades de la Vida Diaria; Pac. Indica que se trata del% de los pacientes; OFF indica sin efecto de la medicación; OFF: periodo sin efecto de la medicación; ON: periodo bajo los efectos de la medicación; CL= contralateral; IL= ipsilateral; NST: núcleo subtalámico.

TABLA 3. RESUMEN DE TRABAJOS SELECCIONADOS: ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

AUTOR / AÑO	TIPO DE ESTUDIO / SEGUIMIENTO	PACIENTES: CRITERIOS DE SELECCIÓN, NÚMERO (EDAD) [TIEMPO E.P.]	PROCEDIMIENTO CIRUGIA / EVALUACION	CALIDAD DEL ESTUDIO	RESULTADOS (ON/OFF) SEGMENTARIOS - GLOBALES	EFFECTOS ADVERSOS
TÁLAMO						
BENABID 1993⁷ Grenoble, Francia	Serie de casos Largo plazo sin concretar	Temblor discapacitante y resistente a medicación 87 pacientes- 61 con Enf. Parkinson	Ventriculografía, electrodetección, electroestimulación. Electrodo monopolar en primeros pacientes, cuadripolar en los últimos. UNI o BILATERALMENTE Escala particular para el efecto sobre el temblor	Criterios de selección no bien definidos. No específica el seguimiento Diferencias técnicas no analizadas en los resultados.	Supresión total del temblor o temblor leve en raras ocasiones = 88% de los pacientes con E.P. Rebote del temblor al apagar el aparato - uso continuo 50% Disminución de eficacia con el tiempo en ciertos pacientes Mejoría de la rigidez	Úlcera cutánea=2, recambio=2 E-2: parestesias contralat., distonía de miembros, desequilibrio, disartria.
CAPARRÓS / LEFEBVRE⁸ Lille, Francia	Serie de casos 22 meses	Temblor discapacitante > 5 horas al día 10 (56-74)[4-24], estadios HyY II a IV. 5 pacientes con disquinesias	Ventriculografía Electrodo monopolar Escala del temblor de UPDRS Grabación en vídeo. Escala de disquinesias Valoración del temblor con EMG de superficie y acelerómetro	Grupo heterogéneo de pacientes. No aporta resultados funcionales	Supresión del temblor contralateral 8 pac. Mejoría transitoria del temblor=1 Mejoría de disquinesias contralaterales en 4 de 5 pacientes, pérdida parcial de la mejoría 1 paciente No reducción de medicación	Retardación ideomotora transitoria=1
LIMOUSIN 1999⁹ Multicéntrico, Europa	Serie prospectiva multicéntrica (13 centros europeos) 12 meses ()	E.P. con temblor resistente al tto. Temblor de nivel 3 o 4 / 4, presente la mayor parte del día. Capacidad para seguir el protocolo. Máxima medicación tolerada ya ensayada. EXCL.- talamotomía previa en el	Ventriculografía 9 centros (3 con RNM). RNM solo 3 centros. TAC solo 1 centro. Macroestimulación. Registro 2 centros. Electrodo cuadripolares unilaterales=56, bilaterales=16.		Reducción en 2 puntos del temblor del miembro superior contralateral en el 85% de las implantaciones. No efecto sobre el temblor ipsilateral. Mejoría motora global y reducción de rigidez y aquinesia contralateral. Poco efecto sobre disquinesias	Hematomas subdurales = 2 Hematoma subdural y talámico=1 Infección cutánea=2 Recolocación del electrodo por re-

		mismo lado. Daño cerebral en TAC o RNM. Patología cognitiva, psiquiátrica, neurológica o médica 101 pacientes- 73 EP 26 mujeres	OFF12H, ON-OFF estimulación: UPDRS			sultados insatisfactorios=5
KOLLER 1997¹⁰ Kansas, USA	Serie de casos 1 año	EP con discapacidad funcional por temblor. Temblor de nivel 3 o 4. 53- 24 EP (18 temblor bilateral) 5 mujeres	TAC o RNM Estimulación. Registro. Implantación inmediata del generador. UNILATERAL En OFF-ON estimulación: UPDRS Tareas manuales (escribir, dibujar, verter	Criterios de selección poco precisos. Evaluación sin referencia a la situación ON OFF medicación	Mejoría del temblor contralateral, desaparición del temblor en más de la mitad de los pacientes. 1 paciente sin mejoría del temblor. No cambio en la capacidad funcional	<u>Por cirugía:</u> Hemorragia intracranial=1 Desplazamiento del electrodo=1 Convulsiones=1 <u>Efectos de ECP:</u> Parestesias=11, cefalea=2, desequilibrio=2, paresia=2, distonía=2, disartria=2
N. SUBTALÁMICO						
LIMOUSIN 1998¹¹ Grenoble, Francia	Serie de casos 1 año (20 pacien) 2 años (10 pacien)	Diagnóstico clínico, fluctuaciones incapacitantes, edad < 70, RNM normal, No demencia severa (MMSE >= 24), discapacidad severa en OFF(4-5 HyY), disc. moderada en ON (2-3 HyY) 24 ; 13 mujeres (56+/- 8) [14+/-5]	2 electrodos – 4 contac, localización con RNM, electrodetección, electroestimulación ventriculografía. OFF12 HORAS CAPIT- UPDRS, escala subjetiva de disquinesia, pruebas cronometradas ON-OFF medicación x ON-OFF estimulación	Diferencias técnicas en el tiempo Evaluador no ciego Datos conjuntos y ninguno sobre individuos Falta tiempo con/sin disquinesias Compara medias, debiendo comparar medias?	<u>Con ON estimulación:</u> Mejoría en OFF medicación en <u>todo:</u> Mejoría en rigidez en ON Disminución de tiempo en OFF (escala de 0 a 4) Desaparición de distonías dolorosas en OFF en 12 de 16, mejoría en 4 restantes Mejoría en escala de Disquinesia Disminución de medicación <u>En OFF estimulación:</u> Mejoría en Rigidez en OFF-med Mejoría en escala de Disquinesia	1 hematoma intracerebral (afasia y parálisis persistente) 1 deterioro cognitivo 1 infección subcután 4 empeoramiento en apraxia de apertura de párpados 8 E2 transitorios (hasta 2 semanas) : confusión, alucinaciones.. 1 muerte sin relación
MORO	Serie de casos	Criterios de E:P del	Ventriculografía. Es-		Mejoría de temblor, rigidez,	Persistentes:

1999¹² Roma, Italia	5 pacientes: 1 año	Banco de Enfermedades cerebrales del Reino Unido. Más del 25% del tiempo despierto en OFF por fluctuaciones y disquinesias. Estadio HyY >= 3 en OFF. EXCL. Marcapasos cardíaco, demencia, problemas psiquiátricos, cirugía cerebral previa, mala situación de salud 7 (media 57)[media 15] 6 mujeres	estimulación. Electrodo cuadrupolar. BILATERALMENTE En 12OFF y en ON x OFF-ON estimulación: UPDRS AVD y MOTOR Escala Schawb y England Test neuropsicológicos	Evaluador no enmascarado	bradicinesia, estabilidad postural y marcha. Mejoría en AVD Reducción de la medicación Mejoría de las disquinesias en todos los pacientes, mejoría completa en 4 pacientes Mejoría del habla y del insomnio Desaparición de distonías en OFF No deterioro neuropsicológico.	Disquinesias=1 (eliminadas a expensas de un control menor de los síntomas) Hipofonía=1 Ganancia de peso=3 Transitorios: Disquinesias=1 Hemibalismo=2 Parestesias=4 Anisocoria unilateral=1
PALIDO						
GROSS 1997¹³ Burdeos, Francia	Serie de casos 1 año 7 pac. 2 años 5 pac. 3 años 1 pac.	7 (46-61)[8-15] Hombreres	RNM, ventriculografía, UNILATERALMENTE 12OFF y bestON / con-sin estimulación: Escala Hoehn-Yahr Parte III de UPDRS Evaluación doble ciego de rigidez y disquinesia	Criterios de selección no especificados previamente	Disminución de rigidez y akinesia Reducción de disquinesias Mejoría en temblor contralateral, equilibrio, marcha Reducción de L-dopa 2 pac. Con mejoría del habla	No complicaciones 1 paciente con poca mejoría 1 paciente con pérdida del efecto
GHIKA 1998¹⁴ Lausana, Suiza	Serie de casos 2 años	E.P sensible a L-DOPA con fluctuaciones y disquinesias EXCL.- demencia Estadio HyY 3-5 6 (42-67) [12-21]	RNM, macroestimulación BILATERALMENTE CAPIT Tests neuropsicológicos		OFF mejoría en AVD, puntuación global, puntuación motora , mantenida en 4 pacientes. Mejoría en bradiquinesia, hipertensión, marcha y temblor Reducción del tiempo en OFF ON: no mejoría No cambios en medicación Reducción de disquinesias, persistencia en 1 paciente. Persistencia de "congelamientos" de la marcha en 3 de 3 pacientes	Infección cutánea=1 Deterioro en la fluencia verbal=2 Empeoramiento de disartria=1

E.P.= enfermedad de Parkinson; EXCL.- criterios de exclusión; PPV = palidotomía posteroventral; TAC= tomografía axial computarizada; UPDRS: escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson; HyY = estadios de clasificación de la EP según Hoehn y Yahr; OFF: periodo sin efecto de la medicación; OFF12H = periodo OFF tras pasar 12 horas sin medicación; ON: periodo bajo los efectos de la medicación; AVD: actividades de la vida diaria; PET: Tomografía de emisión de positrones; CAPIT= núcleo del programa de evaluación de los trasplantes intracerebrales; MMSE = mini examen del estado mental.

TABLA 4. RESUMEN DE RESULTADOS: NEUROESTIMULACIÓN

AUTOR METODO	PUNTUACIÓN GLOBAL / AVD	PUNTUACIÓN MOTORA	RIGIDEZ	BRADICINESIA	TEMBLOR	DISCINESIAS	FLUCTUACIONES	EQUILIBRIO / MARCHA / CONGELACIONES	MEDICACIÓN
PÁLIDO									
GROSS 1997¹³ Burdeos, Francia		Mejoría de 11 a 61% (OFF)	Mejoría CL(OFF)	Mejoría CL (OFF)	Mejoría 80% pac.	Mejoría 42% pac.		Mejoría de la marcha en 85% pac.	Sin cambios
GHIKA 1998¹⁴ Lausana, Suiza	AVD: Mejoría de 60% (OFF)	Mejoría de 50% (OFF)	Mejoría (OFF)	Mejoría (OFF)	Mejoría (OFF)	Mejoría de 65%	Mejoría persistente 33% pac	Mejoría (OFF)	Sin cambios
NST									
LIMOUSIN 1998¹¹ Grenoble, Francia		Mejoría 60% (OFF)	(Mejoría (OFF y ON)	(Mejoría (OFF)	(Mejoría (OFF)	Persistencia de disquinesias con menor discapacidad, y menor tiempo de presencia. Mejoría de distonías dolorosas en 100%pac.; desaparición en 75% pac.		Mejoría de la marcha 95% de los pacientes. Mejoría de las congelaciones	Disminución > 50%
MORO 1999¹²	AVD: Mejoría 52% en OFF	Mejoría 42% en OFF	Mejoría de 62% (OFF)	Mejoría de 13% (OFF)	Mejoría de 85% (OFF)	Mejoría de 85%	Disminución desde 57% antes cía hasta 18%	Mejoría de estabilidad de 35% (OFF)	Disminución de 65%

Roma, Italia						Mejoría 100% pac. Desaparición 57% pac.	después. Disminución del 83% del tiempo en OFF	Mejoría de marcha de 43% (OFF)	
TALAMO									
BENABID 1993⁷ Grenoble, Francia			(Mejoría moderada)		Buenos resultados CL 88% pac. Mejoría total o casi total CL 71% pac.				Disminución 30% pac.
CAPARROS-LEFEBVRE 1993⁸ Lille, Francia					Supresión del temblor CL 80% pac.	Mejoría en 60% pac.			
LIMOUSIN 1999⁹ Multicéntrico, Europa	(Mejoría)	(Mejoría)	(Mejoría)	(Mejoría)	Mejoría CL 85% implantes	(No mejoría)		(No mejoría)	(No reducción)
KOLLER 1997¹⁰ Kansas, USA	AVD: sin cambios				Mejoría CL Completa 58% pac. No mejoría 4%				

AVD= Actividades de la Vida Diaria; Pac. Indica que se trata del% de los pacientes; OFF indica sin efecto de la medicación; OFF: periodo sin efecto de la medicación; ON: periodo bajo los efectos de la medicación; CL= contralateral; IL= ipsilateral; NST: núcleo subtalámico.

TABLA 5. RESUMEN DE TRABAJOS SELECCIONADOS: TRANSPLANTES

AUTOR / AÑO	TIPO DE ESTUDIO / SEGUIMIENTO	PACIENTES: CRITERIOS DE SELECCIÓN, Nº, EDAD, TIEMPO E.P	PROCEDIMIENTO EVALUACION	CALIDAD DEL ESTUDIO	RESULTADOS (ON/OFF) SEGMENTARIOS - GLOBALES	EFFECTOS ADVERSOS
MESENCÉ-FALO FETAL						
HAUSER 1999¹⁵ Tampa, USA	Serie de casos 12-24 meses	Estadío HyY III o menor (ON) Con serología positiva a toxoplasma y citomegalovirus 6 (39-63) [8-27]	Transplante bilateral de células nigricas fetales en el PUTAMEN POSCOMISURAL. 3-4 fetos en cada lado MRI UPDRS ADL: SyE (ON y 12HOM) % de T en OFF % de T en ON con Disquinesia PET con fluorodopa Autopsia de pacientes fallecidos	Selección de pacientes incongruente. Parece incluir pacientes con buena respuesta a L-DOPA Pequeño número de pacientes No evaluación ciega	NO cambios en UPDRS ni en ADL en ON. Mejoría en OFF12H, disminución del tiempo en OFF, aumento del tiempo sin disquinesias. Disminución de la dosis de Levodopa PET Aumento de Ki media del Putamen Autopsias: aumento de células, reinervación del putamen poscomisural, elevado número de células inmunorreactivas a tirosina hidroxilasa	(2 pacientes murieron a los 18 meses) Transitorios: 1 mes con psicosis paranoide (1). Hemorragia cortical asintomática (1). E2 de ciclosporina (1)
LÓPEZ-LOZANO 1997¹⁶ Madrid, España	Serie de casos 5 años	Enf. Avanzada (grado IV y V) Respuesta inicial a Levodopa EXCL.- enfermedad endocrina, vascular, cardiaca o pulmonar y o demencia o trastornos psiquiátricos 10 (52-72) [7-19]	Cía abierta. MESENCÉFALO en núcleo caudado (derecho 9, izquierdo1). Ciclosporina indefinidamente Hospitalización 10 a 21 días UPDRS Northwestern University Disability Scale (NUDS)	Criterios de selección y de exclusión no definidos suficientemente. Evaluación no ciega, repetidas evaluaciones posible efecto aprendizaje	En fase OFF: mejoría en UPDRS en 7 pacientes y en NUDS en 8 pacientes En fase ON: mejoría en 8 pacientes en UPDRS y en 7 en NUDS Mejoría iniciada desde el 4º mes Aumento del tiempo en ON Disminución de las disquinesias en 8 Reducción de la dosis de L-dopa en 64% NO MEJORIA DE TEMBLOR NI DE INESTABILIDAD POSTURAL QUE SON SEVEROS	e2 de ciclosporina =4 Neumonía =1 Hematoma frontal a los 3 meses=1 Alucinaciones en la fase ON=1 Acatisia, calambres, inquietud motora =2 Trastornos psiquiátricos transitorios: (hipomanía, agresividad, desinhibición sexual, alucinaciones) =5 Empeoramiento

					Deterioro en 3 de 4 a quienes se retiró la ciclosporina	clínico =1 . no mejoría =1
FREED 1992 ¹⁷ Denver, USA	Serie de casos 11 a 46 meses	7 pacientes (39-66) [7-20]	Tejido mesencefálico fetal. Cía estereotáxica. 1 embrión (6 pac.) 2 pac. UNILAT. (caudado y putamen), 5 pac. BILAT (putamen). Inmunosupresión en 3 pacientes Evolución de síntomas Escala Hoehn-Yahr UPDDRS sobre videos	Criterios de selección definidos sin precisión Diferencias en técnica quirúrgica entre pacientes. Evaluación no sistematizada	En 6 pacientes: mejoría de síntomas. En 5 a partir de la 4º-6º semana Aumento del efecto de L-DOPA	No complicaciones 1 paciente sin mejoría (talamotomía bilat.precia)
WENNING 1997 ¹⁸ Londres, Reino Unido	Serie de casos 10-72 meses	6 pacientes	Tejido mesencefálico, 4-7 fetos (6-8 sem). Putamen UNILATERAL + caudado en 2 casos. Estereotaxia. Inmunosupresión Protocolo CAPIT	Cambio en el protocolo de preparación de los tejidos. Criterios de selección no bien definidos Seguimiento irregular, selección de pacientes que mostraron mejoría en PET	Aumento del tiempo en ON. Persistencia de la proporción de tiempo con disquinesias. Mejoría de los síntomas en el periodo OFF. Mejoría valorable en 4 pacientes, a 1 pac. Se le retiró L-DOPA a los 32 meses	Empeoramiento transitorio=3 Empeoramiento de disquinesias=1
KOPYOV 1977 ¹⁹ Los Ángeles, USA	Serie de casos 6 meses ESTUDIO COMPARATIVO DE CANTIDAD DE TEJIDO IMPLANTADO 1 grupo con más 1 grupo con menos	Criterios CAPIT. Respuesta fluctuante a L-DOPA. Estadio HyY >=3 . Discapacidad en AVD. EXCL.- demencia, cia. Intracraneal previa. Enf. importante médica o psiquiátrica. Hepatitis o Infección con sífilis, HIV,HTLV 13 pacientes (46-	Tejido mesencefálico <= 2 fetos en 6 pacientes; >= 3 fetos en 7 pacientes. Putamen BILATERAL. Inmunosupresión 18 meses En OFF12 y en ON (doble enmascaramiento de la cantidad de tejido) UPDRS AVD Escala de disquinesias de Obeso AIM	Corto seguimiento	Mejoría global y de AVD, aumento del número de ejecuciones en los tests cronometrados. Reducción del tiempo en el test de levantarse y caminar. Disminución de la medicación. Mayor mejoría en el grupo que recibió mayor cantidad de tejido Mejoría >25% en OFF: 2/6 en el grupo que recibió menos tejido y 6/7 del grupo que recibió más cantidad	Hemorragia intraputamina (asintomática)= 1 Desorientación temporoespacial transitoria =2

		73) [8-20] 4 mujeres	Tests cronometrados Tiempo en OFF Autovaloración			
MEDULA ADRENAL						
GOETZ 1991²⁰ Chicago, USA	Serie multicéntrica de casos 2 años	Marcadamente DISC. (tiempo medio en ON de ½ periodo de vigilia) 61 pacientes	Datos de trasplantes adrenales de 13 centros en USA y Canadá. Craniotomía abierta 69%, estereotaxia 31% UPDRS, SyB, HyY en ON y en OFF (periodo de peor respuesta a medicación)	Diferentes criterios de selección Combinación de técnicas diferentes Considera mejoría cualquier aumento en la puntuación postcirugía Evaluadores no ciegos y diferentes sin estudios de reproducibilidad	Mejoría en el 44% de los pacientes a 1 año, 19% a los 2 años Mejoría en puntuaciones en OFF Menor tiempo en OFF Mayor tiempo sin disquinesias	6 a 9 muertes atribuibles a los 2 años 1 hemorragia adrenal que impidió el trasplante 22% PSIQ a los 2 años: depresión, alteración del sueño, ansiedad, alucinaciones visuales, agitación
COIMPLANTES						
LOPEZ-LOZANO 1999²¹ Madrid, España	Casos con controles prospectivos 3 años	Enf. Avanzada (grado IV y V), escasa respuesta a la medicación, fluctuaciones y disquinesias 4 cía 4 no cía (52-67) [9-14]	Coimplantes de médula adrenal y de Nervio Periférico en cavidad en NUCLEO CAUDADO, cía abierta unilateral CAPIT ON y 12HOM UPDRS Northwestern University Disability Scale	Pequeño nº de pacientes. Seguimiento terminado en 1993? NO asignación aleatoria NO evaluación ciega	Mejoría clínica en OFF y también en ON Aumento del tiempo en ON Aumento del T. sin disquinesias Disminución de la dosis de L-dopa	Transitorias: confusión, alucinaciones, delusion, mayores disquinesias
WATTS 1997²² Atlanta, USA	Serie de casos 2 años	Criterios CAPIT. Estadio HyY >= 4 en OFF EXCL.- enf. médica inestable. Uso de neurolépticos, metildopa, metoclopramida o reserpina. Parkinson secundario. Enfermedad psiquiátrica	Médula Adrenal + Nervio intercostal, implante estereotáxico en PUTAMEN derecho Protocolo CAPIT. UPDRS Medición de Tiempo de Movimiento y Tiempo de Reacción (3 pacientes)	Pequeño nº de pacientes Observación no enmascarada. No expone los resultados en cada lado del cuerpo No evaluación de disquinesias	Mejoría motora global en OFF; mantenimiento de la mejoría en lado contralateral. Mejoría en tests cronometrados en miembro superior contralateral	Ninguna

		5 (40-65)[5-20] 2 mujeres				
--	--	---------------------------	--	--	--	--

E.P.= enfermedad de Parkinson; EXCL.- criterios de exclusión; PPV = palidotomía posteroventral; TAC= tomografía axial computarizada; UPDRS: escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson; HyY = estadios de clasificación de la EP según Hoehn y Yahr; OFF: periodo sin efecto de la medicación; OFF12H = periodo OFF tras pasar 12 horas sin medicación; ON: periodo bajo los efectos de la medicación; AVD: actividades de la vida diaria; PET: Tomografía de emisión de positrones; CAPIT= núcleo del programa de evaluación de los trasplantes intracerebrales; MMSE = mini examen del estado mental.

TABLA 6. RESUMEN DE RESULTADOS: TRANSPLANTES

AUTOR METODO	PUNTUACIÓN GLOBAL / AVD	PUNTUACIÓN MOTORA	RIGIDEZ	BRADICINESIA	TEMBLOR	DISCINESIAS	FLUCTUACIONES	EQUILIBRIO / MARCHA / CONGELACIONES	MEDICACIÓN
MESENCÉ-FALO FETAL									
HAUSER 1999¹⁵ Florida, USA	AVD: mejoría 35%(OFF)	Mejoría 30% (OFF)				Aumento del tiempo sin discinesias en 174%	Disminución del tiempo en OFF		Disminución 16%
LÓPEZ-LOZANO 1997¹⁶ Madrid, España	Mejoría en ON y en OFF. AVD: mejoría 63% en OFF en 80% pac. Mejoría 20% en ON en 70% pac.	Mejoría 39% en OFF, en 80% pac. Mejoría 43% en ON en 100% pac	Mejoría 54% en OFF y 49% en ON en 90%pac	Mejoría 25% en OFF en 70%pac. Mejoría 37% en ON en 80%pac.	Mejoría	Reducción de intensidad y duración	Aumento del tiempo en ON	Mejoría de la marcha: 33% en OFF en 60%pac. y 49% en ON en 70% pac.	Disminución 64%
FREED 1992¹⁷ Denver, USA	Mejoría	Mejoría		Mejoría 58%				Control postural: mejoría Marcha: mejoría 45% Aumento de la velocidad de marcha	Disminución 39%
WENNING 1997¹⁸ Londres, Reino Unido	Mejoría en 66% de los pacientes	Mejoría 26% en OFF	Mejoría CL	Mejoría CL		No cambios consistentes	Reducción del tiempo en OFF de 44%		Disminución 20%
KOPYOV 1997¹⁹ Los Ángeles, USA (grupo que recibió > 2	Mejoría 60% en ON y 48% en OFF AVD: mejoría 49% en ON y 37% en OFF			Mejoría en tests cronometrados de 21 a 53%		Reducción de movimientos involuntarios	Aumento del tiempo en ON	Mejoría del test de marcha	Disminución

mesencéfalos)	Mejoría > 25% (OFF) en 85% de los pacientes								
COIMPLANTE (medula adrenal + nervio)									
WATTS 1997²² Atlanta, USA		Mejoría de 33%		Reducción del tiempo de movimiento		Sin cambios			Sin cambios
LOPEZ-LOZANO²¹ Madrid, España	Mejoría global en ON y en OFF		Mejoría 50%	Mejoría 50%	Mejoría 35%	Disminución del tiempo con discinesias	Aumento de horas en ON	Estabilidad postural, mejoría 44% Marcha mejoría 50%	Disminución 65%

AVD= Actividades de la Vida Diaria; Pac. Indica que se trata del% de los pacientes; OFF indica sin efecto de la medicación; OFF: periodo sin efecto de la medicación; ON: periodo bajo los efectos de la medicación; CL= contralateral; IL= ipsilateral; NST: núcleo subtalámico.

TABLA 7. RESUMEN DE TRABAJOS SELECCIONADOS: ESTUDIOS COMPARATIVOS

AUTOR / AÑO	TIPO DE ESTUDIO / SEGUIMIENTO	PACIENTES: CRITERIOS DE SELECCIÓN, Nº, EDAD, TIEMPO E.P	PROCEDIMIENTO CIRUGIA / EVALUACION	CALIDAD DEL ESTUDIO	RESULTADOS (ON/OFF) SEGMENTARIOS - GLOBALES	EFFECTOS ADVERSOS
MERELLO 1999²³ Buenos Aires, Argentina	Comparación de series, casos asignados al azar 3 meses	CAPIT-PVP: EXCL. Estado de salud inestable, demencia, depresión mayor, psicosis 7 PVP (51-67) [7-20] 2 mujeres 6 ECP-P (44-68) [7-21] 2 mujeres Estadios I a V HyY (OFF)	Electrodetección. Macroestimulación. Microestimulación Termolesión/ Implante de neuroestimulador +/-CAPIT UPDRS motor / tapeteo cronometrado IZQ/DCHA/CONJUTO ON/OFF Test Neuropsicológicos	Criterios de selección adecuados? Hay mucha disparidad en la escala HyY NO grupo control NO evaluación ciega NO resultados individuales No clara significación clínica de los porcentajes de mejoría Corto periodo de seguimiento	Mejoría en UPDRS (OFF) 29% ADL mejoría en OFF Mejoría de las DISQUINESIAS en cabeza, tronco y MS Y MI contralateral (> con PVP) Mejoría del temblor contralateral (OFF) NO mejoría en bradicinesia ni en los trastornos de la marcha por inestabilidad postural	Transitorios: (PVP) dificultad para tragar + neumonía por aspiración = 2. Hematoma subdural = 1 (ECP-P) paresia crural por ACV hemorrágico. = 1, psicosis = 1

E.P.= enfermedad de Parkinson; EXCL.- criterios de exclusión; PPV = palidotomía posteroventral; TAC= tomografía axial computarizada; UPDRS: escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson; HyY = estadios de clasificación de la EP según Hoehn y Yahr; OFF: periodo sin efecto de la medicación; OFF12H = periodo OFF tras pasar 12 horas sin medicación; ON: periodo bajo los efectos de la medicación; AVD: actividades de la vida diaria; PET: Tomografía de emisión de positrones; CAPIT= núcleo del programa de evaluación de los trasplantes intracerebrales; MMSE = mini examen del estado mental.

