

Eficacia de las células mesenquimales en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: revisión sistemática

César Andrés Moreno-Babilonia¹
Natalia Sánchez-Palacio²
William Fernando Cabarcas-López³

RESUMEN

Introducción: Las células madre se consideran uno de los tratamientos con mayor potencial para enfermedades degenerativas. La terapia intraarticular con células madre mesenquimales se usan cada vez más para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla con poca evidencia científica para respaldar su uso. Por lo tanto, vale la pena explorar la eficacia, la seguridad y su potencial. **Objetivo:** Evaluar la calidad de la evidencia sobre la eficacia clínica y radiológica del uso de las células mesenquimales (MSC) intraarticulares en comparación con otros tratamientos por esta misma vía, contra la osteoartritis de rodilla de cualquier etiología para pacientes adultos, reportada entre 2016 y 2021. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos de artículos publicados entre el 1 de enero de 2016 y el 22 de agosto de 2021. Estudios que puedan dar respuesta a la pregunta de investigación, siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020. **Resultados:** Se obtuvieron 22 ensayos clínicos, que incluyeron

668 pacientes con osteoartritis de rodilla. En todos los estudios se incluyeron pacientes con índice de masa corporal por debajo de 35 kg/m² y con artrosis Kellgren - Lawrence que oscilaba entre grado I a IV. **Conclusiones:** En general, el tratamiento con MSC demostró ser seguro y tiene un gran potencial como terapia clínica eficaz para pacientes con artrosis de rodilla, aunque es necesario evaluar su eficacia y seguridad de manera más rigurosa en ensayos con menor riesgo de sesgo.

Palabras clave: osteoartritis de rodilla, células madre mesenquimales, inyección intraarticular, medicina regenerativa.

Efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review

Abstract

Introduction: Stem cells are considered to be one of the greatest potential treatments to

¹Especialista en Epidemiología, Universidad del Sinú Seccional, Cartagena, Colombia. E-mail: Cesar.moreno@unisinu.edu.co
ID 0000-0002-4733-6340 **Google Scholar**

²Magíster Salud Pública, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. E-mail: Natalia.sanchez@ucaldas.edu.co
ID 0000-0002-3405-5144 **Google Scholar**

³Especialista en Epidemiología, Fundación Universitaria Visión de las Américas, Armenia, quindío, Colombia. E-mail: william.cabarcas@uam.edu.co ID 0000-0002-9533-6791 **Google Scholar**

Autor de correspondencia:

William Fernando Cabarcas López
Correo: william2196@gmail.com

degenerative diseases. Intraarticular stem cell therapy has become increasingly used to treat knee osteoarthritis with little high-quality evidence to support its use. So, the effectiveness, safety and its potential are worthy to be explored. **Objective:** To evaluate the quality of the evidence on the clinical and radiological efficacy of the use of intra-articular mesenchymal cells in comparison with other intra-articular treatments against knee osteoarthritis of any etiology for adult patients, reported between 2016 and 2021. **Materials and methods:** A systematic review of the literature was carried out in different databases of articles published between January 1st, 2016 and August 22nd, 2021. Studies that can provide an

answer following the guidelines of the PRISMA 2020 declaration. **Results:** Twenty-two clinical trials were compared, including 668 patients with knee osteoarthritis. All studies included patients with a body mass index below 35 kg/m² and Kellgren-Lawrence osteoarthritis ranging from grades I to IV. **Conclusions:** In general, MSC treatment shows to be safe and has great potential as an effective clinical therapy for patients with knee osteoarthritis, although its efficacy and safety need to be evaluated more rigorously with trials with less risk of bias.

Key words: osteoarthritis knee, mesenchymal stem cells, injections intra-articular, regenerative medicine.

Introducción

Según el Colegio Americano de Reumatología, la osteoartritis (OA) es una condición heterogénea de las articulaciones caracterizada por procesos de degradación, reparación e inflamación que afectan el cartílago, el revestimiento de la articulación, los ligamentos y el hueso; siendo el resultado clínico y patológico de una variedad de trastornos que resultan en fallas estructurales y funcionales de las articulaciones sinoviales producto de un desequilibrio entre tensiones mecánicas y procesos catabólicos que actúan sobre la articulación y la capacidad de sus tejidos para resistir y reparar el daño (1-5).

El tratamiento de la OA de rodilla tiene como objetivo disminuir o erradicar el dolor, mejorar o restaurar la función articular, rectificar cualquier defecto morfológico o de alineación y mejorar la calidad de vida (6-7). Actualmente, las opciones de tratamiento utilizadas en la práctica clínica para controlar la OA de rodilla, son: modificación de la actividad, fisioterapia y agentes farmacológicos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoesteroides sistémicos, suplementos, narcóticos e inyecciones intraarticulares principalmente de

corticoesteroide o ácido hialurónico (7). Estas modalidades de tratamiento han mostrado beneficios clínicos variables y limitados, y tienen efectos secundarios potenciales (7-8).

Los tratamientos no quirúrgicos actuales, son más sintomáticos que curativos, y esto puede conducir al reemplazo articular que en general tiene éxito (10-11), pero la cirugía articular se asocia con numerosas complicaciones y una alta carga financiera a los servicios de salud (10). Asimismo, la vida útil de la prótesis de aproximadamente 15 años hace que la cirugía no sea tan admisible para los pacientes más jóvenes (11). Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos para esta condición debilitante de las articulaciones (12-13).

Durante la última década, el uso de células mesenquimales para aplicaciones de medicina regenerativa en la OA ha ganado gran popularidad, debido a su potencial para diferenciarse en tejido cartilaginoso, y a algunas de sus propiedades antiinflamatorias (ejemplo: al inhibir la maduración de los linfocitos y monocitos) (14,15). En diferentes estudios, el uso de las MSCs para la OA de rodilla ha

demostrado alivio del dolor, mejoría funcional e incluso la regeneración del cartílago (15). Sin embargo, los estudios varían respecto a la fuente de extracción utilizada y la dosis, por lo cual aún no existe un consenso claro (15). Para cerrar este vacío en el conocimiento se plantea realizar la evaluación de la calidad de la evidencia sobre la eficacia clínica y radiológica del uso de las MSCs intraarticulares en comparación con otros tratamientos convencionales por esta misma vía, contra la OA de rodilla de cualquier etiología para pacientes adultos, reportada entre 2016 y 2021.

Materiales y métodos

La presente revisión sistemática se realizó según las directrices de la declaración PRISMA en su versión 2020.

Criterios de elegibilidad

Se consideraron estudios experimentales tipo ensayos clínicos sin importar su idioma y número de participantes, que evalúen como intervención: el uso de MSCs intraarticulares independiente de su concentración para el tratamiento de la OA de rodilla en adultos; y que tengan como grupo de comparación a pacientes adultos con otros tratamientos intraarticulares (placebo, corticoesteroides y ácido hialurónico); evalúen como desenlace principal: la mejoría clínica en cuanto a: (dolor, rigidez y funcionalidad articular) mediante la escala The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC); y además que evalúen como desenlaces secundarios mejoría en los parámetros radiológicos (según clasificación de Kellgren y Lawrence), publicados entre enero de 2016 y julio de 2021 y que finalmente estén disponibles en su texto completo.

Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

Se emplearon como términos de búsqueda, los siguientes descriptores DeCS: (“Osteoartritis”; “Rodilla”; “Osteoartritis de la Rodilla”; “Células Madre Mesenquimatosas”; “Inyecciones Intraarticulares”; “Placebos”; “Corticoesteroides”; “Ácido Hialurónico”; “Artralgia”; “Rango del Movimiento Articular”; “Diagnóstico por Imagen”; “Radiografía”); y MeSH: (“Osteoarthritis”; “Knee”; “Osteoarthritis, Knee”; “Mesenchymal Stem Cells”; “Injections, Intra-Articular”; “Placebos”; “Adrenal Cortex Hormones”; “Hyaluronic Acid”; “Injections, Intra-Articular”; “Arthralgia”; “Range of Motion, Articular”; “Diagnostic Imaging”; “Radiography”). Posteriormente se desarrolló una estrategia de búsqueda para identificar la mayor cantidad de estudios relevantes y disponibles. Se combinaron términos MeSH y DeCS, a través de las siguientes bases de datos: Science Direct, Scielo, Clinical Trials, Web of Science, OVID, SCOPUS, PubMed (Medline), Cochrane, Biblioteca Virtual en Salud, la cual se complementó con una búsqueda por sensibilidad en Google Scholar.

Selección y extracción de datos

Una vez realizada la búsqueda, se almacenaron los registros con fecha y hora de búsqueda en el software Rayyan - Intelligent Systematic Review, se guardaron los títulos y los resúmenes, se eliminaron los estudios duplicados por medio del software mencionado, se aplicaron los criterios de inclusión y por último se crearon los registros pertinentes. Posteriormente, mediante la lectura de título y resumen, dos revisores independientes (WFCL, CAMB) realizaron la tamización de estudios de manera ciega con el uso del software Rayyan, verificando que respondieran o pudieran responder a la pregunta PICO. Pacientes - Pacientes adultos con osteoartritis de cualquier etiología. Intervención - Utilización de células mesenquimales intraarticulares. Comparación - Utilización placebo, corticoesteroides, tratamiento conservador, acetaminofén y

ácido hialurónico intraarticulares. Outcome (desenlaces) - Principal: mejoría clínica (mejoría del dolor, la rigidez y la funcionalidad articular mediante The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Secundario: Mejoría de parámetros radiológicos (según clasificación de Kellgren y Lawrence).

Se plantó que en caso de existir desacuerdos estos se resolverán por consenso entre los pares revisores o consulta con un tercer revisor, pero esto no fue necesario ya que no se presentaron desacuerdos. A partir del grupo de referencias seleccionadas por la lectura de título y resumen, se recuperó el texto completo de los artículos y se evaluó su elegibilidad; con esto, finalmente se obtuvieron los estudios para realizar la síntesis correspondiente.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Para identificar el riesgo de sesgos en los artículos incluidos y evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos, se empleó la escala de JADAD. Elegida por su facilidad de interpretación y su efectividad demostrada como la herramienta más utilizada para la evaluación de ensayos clínicos (16-18). Seguidamente, dos revisores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo para cada uno de los ensayos clínicos, utilizando la herramienta REVMAN versión 5.4, software elaborado por la Colaboración Cochrane con el objetivo de guiar la elaboración de revisiones sistemáticas desde la redacción del texto, realización de los análisis estadísticos, composición de figuras, tablas, apéndices y las referencias bibliográficas (19), donde se graficaron los riesgos de sesgos. Se resolvió cualquier desacuerdo entre los revisores mediante discusión entre ellos. Se excluyeron los estudios de baja calidad metodológica, de acuerdo con la aplicación de los anteriores instrumentos. Un estudio se consideró elegible por calidad si presentaba mínimo 80 % de completitud adecuada para todos los ítems

evaluados.

Síntesis de los datos

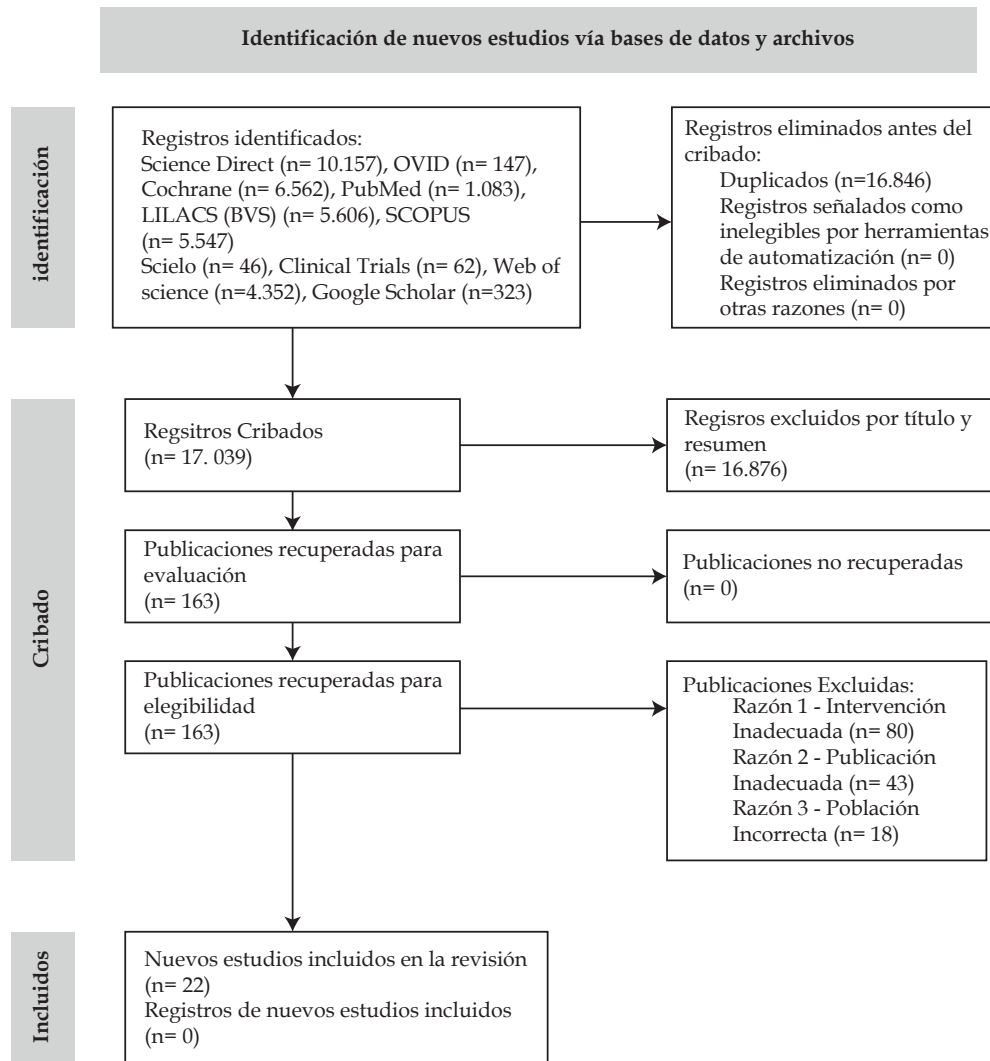
Después de extraer la información y de verificar su calidad, se realizó una síntesis narrativa cualitativa de variables o datos de cada uno de los estudios incluidos, así como sus características, diseño, población, muestra, características de los participantes, condiciones de la intervención y la comparación, entre otros aspectos a evaluar, los cuales se presentan en la matriz de extracción de evidencia.

Consideraciones éticas

El presente proyecto no requirió evaluación por parte del comité de ética, ya que se trata de una revisión sistemática de la literatura de artículos publicados en bases de datos científicas. No se aplicaron instrumentos a individuos, no se tuvo contacto con pacientes ni con cuidadores. No se realizó la investigación en ninguna institución de salud. El proyecto se considera "sin riesgo", de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993.

Resultados

La búsqueda inicial arrojó un total de 33.885 artículos, posteriormente se eliminaron los artículos duplicados dejando un total de 17.039, los cuales se revisaron por título y resumen. Posterior a este cribado se evaluaron 163 artículos en su versión completa, de los cuales se excluyeron 80 artículos por las siguientes razones: 1: intervención diferente a la planteada en el objetivo general. 2: el tipo de publicación era inadecuada (resumen de ponencia o poster), 3: Población incorrecta (inclusión de animales o menores de edad) o método de diseño. Finalmente, una vez ejecutado el tamizaje de los artículos, se incluyeron en la revisión un total de 22 artículos que cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión (20-41).



Fuente: elaboración propia.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

Características de los estudios

La Tabla 1 resume las características de los artículos. Hay 16 ensayos clínicos aleatorizados y se incluyeron seis ensayos clínicos no aleatorizados. El número de pacientes inyectados con las células madre oscilaron entre 6 y 57 (20-41). Un total de 422 pacientes fueron tratados con MSCs derivadas de diferentes fuentes, y un total de 246 de los pacientes sirvieron como con-

troles. En todos los estudios se incluyeron pacientes con índice de masa corporal por debajo de 35 kg/m² y con artrosis Kellgren - Lawrence que oscilaba entre grado I a IV (20-41).

Del total de ensayos, 9 realizaron estudio con células estromales mesenquimales derivadas de médula ósea (BM-MS) (20,22,24,28,30,31,32,34,35), 8 células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AD-MS) (21,23,33,36, 37,39,38,40), 2 células

estromales mesenquimales derivadas del cordón umbilical (17,23), uno derivadas de la placenta (99) y dos de la fracción vascular estromal de tejido adiposo (SVF) (26,41). Del total de los estudios analizados, 7 tuvieron un grupo comparativo con ácido hialurónico (HA) (20, 22, 24, 28, 29, 41, 35), 5 artículos no tuvieron grupo control (23,27,41,31,40), un artículo utilizó acetaminofén (34), y otro, medidas conservadoras como la actividad física como control (33).

Cinco ensayos realizaron evaluación de múltiples concentraciones de células, 2 de AD-MSC

(33,40), uno de estos realizó comparación de la aplicación de 100×10^6 AD-MSCs en dosis única y en 2 dosis (33); el otro artículo comparó la aplicación de AD-MSCs en diferentes dosis (dosis baja ($1,0 \times 10^7$ células), dosis media ($2,0 \times 10^7$) y dosis alta ($5,0 \times 10^7$)), uno de BM-MSC que comparó dosis baja: 1×10^7 células; dosis alta: 1×10^8 células (20), de SVF un estudio dos concentraciones diferentes $1,5 \times 10^7$ SVF $3,0 \times 10^7$ SVF (41) y uno de células derivadas del cordón umbilical el cual comparó 20×10^6 células en dosis única y 20×10^6 al inicio y a los 6 meses (23).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la RSL (revisión sistémica de la literatura).

Autores y año	Número de participantes	Población % H y %M	Edad promedio	Imc	Producto inyectable (dosis)	Grado KL	Control	Método de resultados	Donante	Seguimiento
Lamo-Espinosa (2016)	-BM- MSC Dosis Baja: 10 - BM- MSC Dosis Altas: 10 -Control: 10	- BM- MSC Dosis baja: 40 % H y 60 % M - BM- MSC Dosis Alta: 80 % H y 20 % M -Controles: 70 % H y 30 % M	- BM- MSC Dosis baja: 65,9 - BM- MSC Dosis Alta: 57,8 -Controles: 60,3	- BM- MSC Dosis baja: 27,1 - BM- MSC Dosis Alta: 28,5 -Controles: 29,6	inyección de BM- MSC (dosis baja: 1×10^7 células; dosis alta: 1×10^8 células)	- BM- MSC Dosis baja: II (N = 1) III (N = 2) IV (N = 7) - BM- MSC Dosis Alta: II (N = 3) III (N = 3) IV (N = 4) -Controles: II (N = 4) III (N = 2) IV (N = 4)	HA	EVA, WOMAC, ROM, rayos X, RMN	Au- tólogo	3, 6, 12 M
Lee y col . (2019)	-AD- MSCs:12 -Control:12	-AD- MSCs:25 % H y 75 % M -Control: 25 % H y 75 % M	-AD- MSCs: 62,2 ± 6,5 -Control:63,2 ± 4,2	--AD- MSCs: 25,3 ± 4,9 -Control: 25,4 ± 3,0	AD- MSCs 1×10^8	II-IV	Plac- bo	WOMAC, EVA, ROM	Au- tólogo	6 M
Lu Liangjing (2019)	-AD- MPCs: 26 -Control: 26	-AD- MPCs: 11,54 % H y 88,46 M -Control: 11,54 % H y 88,46 M	-AD- MPCs: 55,03 -Control: 59,64	-AD- MPCs: 24,27 -Control: 24,26	AD- MPCs 5×10^7	I-III	HA	WOMAC, EVA, SF-36	Au- tólogo	12M

Autores y año	Número de participantes	Población % H y %M	Edad promedio	Imc	Producto inyectable (dosis)	Grado KL	Control	Método de resultados	Donante	Seguimiento
Al-Najar (2017)	-BM- MSCs 13	-BM-MSCs 46,15 % H y 53,85 % M	50	No Reportan	BM-MSCs 61 × 106 ± 0,6 × 106	II (N= 5) III (N=8)	Sin Control	KOOS y RMN	Autólogo	24M
MATAS Jose (2019)	- Cordón umbilical -MSCs DU: 9 - Cordón umbilical -MSCs Repetida: 9 -Control:	- Cordón umbilical -MSCs DU: 60 % M y 40 % H . Cordón umbilical -MSCs Repetida: 50 % H y 50 % M -Control: 45 % H y 55 % M	- Cordón umbilical -MSCs DU: 56,1 ± 6,8 . Cordón umbilical -MSCs Repetida: 56,7 ± 4,1 -Control: 54,8 ± 4,5	- Cordón umbilical -MSCs DU: 27,6 ± 2,6 . Cordón umbilical -MSCs Repetida: 27,4 ± 2,6 -Control: 27,9 ± 3,4	20 × 10 ⁶ Dosis Unica 20 × 10 ⁶ Al inicio y a los 6	- Cordón umbilical -MSCs DU: II (N=5), III (N=5) . Cordón umbilical -MSCs Repetida: II(N=6), III(N=4)	HA	WOMAC, EVA, SF-36, RMN	Alogénico	12M
Shapiro y col. (2016)	--BM- MSCs rodilla derecha y placebo en la izquierda: 13 - BM- MSCs rodilla izquierda y placebo en la derecha: 12	72 %H 28 %M	60	27,1	34,400 MSCs	I-III	Solución Salina	EVA	Autólogo	6M
Soltani (2019)	-Placenta MSCs:10 -Control:10	No reporta	No reporta	No reporta	0,5-0,6 × 10 ⁸	II-IV	Solución Salina	EVA, KOOS, ROM, RMN	Alogénico	24 semanas

Autores y año	Número de participantes	Población % H y %M	Edad promedio	Imc	Producto inyectable (dosis)	Grado KL	Control	Método de resultados	Donante	Seguimiento
Tsubosaka (2020)	-SVF: 57	72 %H y 28 %M	69,4 ± 6,9	25,1 ± 3,1	2,5 × 10 ⁷	II (N= 11) III (N=36) IV(N=10)	Sin Control	WOMAC, EVA, RMN y KOOS	Autólogo	12M
Vega (2015)	- BM- MSC:15 -Control: 23	- BD- MSC:40 % H y 60 %M -Control: 21,74 %H y 78,26 %M	56,97±9,3	<30	40 X10 ⁶	II-IV	HA	VAS, WOMAC, RMN	Alogénico	12M
Wang (2016)	- Cordón umbilical -MSCs: 18 -Control: 18	- Cordón umbilical -MSCs: 55,6 %H y 44,4M -Control: 61,1 % H y 38,9 % M	- Cordón umbilical -MSCs: 54,28 -Control: 52,37	- Cor-dón umbilical -MSCs: 28,31 ± 2,48 -Control: 27,19 ± 3,78	(2-3) X10 ⁷ =2,5-3ml	No reportan	HA	Lysholm, WOMAC, SF-36	Alogénico	6M
Bastos y col. (2018)	- BM- MSC:16 - BM- MSC + PRP:14 -Control: 17	- BD- MSC: 62,5 % H y 37,5 %M - BD- MSC + PRP:35,7 %H y 64,3 %M -Control: 52,9 % H y 47,1 %M	- BD- MSC: 55,7±7.8 - BD- MSC + PRP: 60,8±9.9 -Control: 55,9±13.4	- BD- MSC: 0,6±4.5 - BD- MSC+ PRP: 28,9 ± 4.9 -Control: 31,0 ± 4.7	40×10 ⁶ 40×10 ⁶ + PRP	- BD- MSC: I(N=1) II(N=7) III(N=5) IV(N=3) - BD- MSC + PRP: I(N=1) II(N=3) III(N=6) IV(N=4) -Control: I(N=1) II(N=4) III(N=7) IV(N=5)	Cor-ticoide	KOOS y ROOM	Autólogo	12M
Chahal y col. (2019)	- BM- MSC:12	- BD- MSC: 58,3 % H y 41,7 % M	- BD- MSC:56	- BD- MSC: 25,8	50 millones de células	- BD- MSC II(N=1) III(N=11)	Sin control	WOMAC, RMN y KOOS	Autólogo	12M
Emadedin (2018)	- BM- MSC:19 -Control: 24	- BD- MSC: 163,2 %H y 36,8 %M -Control: 62,5 %H y 37,5 %M	- BD- MSC: 51,7 ± 9,2 -Control: 54,7 ± 5,3	- BD- MSC: 30,2 ± 4,4 -Control: 31,5 ± 5,4	40X10 ⁶	- BD- MSC: II(N=2) III(N=13) IV(N=4) -Control: II(N=1) III(N=20) IV(N=3)	Pla-cebo	WOMAC, EVA	Autólogo	6M

Autores y año	Número de participantes	Población % H y %M	Edad promedio	Imc	Producto inyectable (dosis)	Grado KL	Control	Método de resultados	Donante	Seguimiento
Freitag Julien (2019)	-AD- MSCs DU: 10 -AD- MSCs 2: 10 -Control: 10	-AD- MSCs DU: 70 %H y 30 %M -AD- MSCs 2: 40 %H y 60 %M -Control: 50 %H y 50 %M	-AD- MSCs DU: 54,6 -AD- MSCs 2: 54,7 -Control: 51,5	-AD- MSCs DU: 31,6 -AD- MSCs 2: 30,4 -Control: 25,2	100 × 10 ⁶ AD- MSCs	II-III	Tratamiento conservador	WOMAC	Autólogo	12M
Garay (2017)	- BM- MSC: 30 -Control: 31	- BD- MSC: 23 %H y 77 %M -Control: 29 %H y 71 %M	- BD- MSC: 55,67 ± 12,02 -Control: 59,32 ± 10,85	- BD- MSC: 29,48 ± 5,22 -Control: 31,61 ± 7,38	67.3x10 ⁷	II-III	Acetaminofen 500 mg cada 8 horas	EVA, WOMAC,	Autólogo	6M
Gupta (2016)	- BM- MSC:40 -Control: 20	25 %H y 75 %M	- BD- MSC: 57,3 ± 9,4 -Control: 54,9 ± 8,2	29,73	25/ 50/ 75/ 100 X 10 ⁶	II-III	HA	WOMAC, EVA	Alogénico	12M
Hong (2018)	--AD- MSCs rodilla derecha y placebo en la izquierda: 8 - AD- MSCs rodilla izquierda y placebo en la derecha: 8	--AD- MSCs rodilla derecha y placebo en la izquierda: 25 % H y 75 %M - AD- MSCs rodilla izquierda y placebo en la derecha: 12,5 %H y 87,5 %M	--AD- MSCs rodilla derecha y placebo en la izquierda: 51 ± 5,95 - AD- MSCs rodilla izquierda y placebo en la derecha: 53 ± 10,97	--AD- MSCs rodilla derecha y placebo en la izquierda: 26,63 ± 1,62 - AD- MSCs rodilla izquierda y placebo en la derecha: 25,98 ± 1,95	7,45 ± 3,73 × 10 ⁶ /ml	II-III	HA	WOMAC, RMN y ROM	Autólogo	12M
Jo (2017)	--AD- MSCs: 18	16,7 %H y 83,3 %M	61,8 ± 6,6	26	50/ 10/ 100 X 10 ⁶	III-IV	Sin Control	WOMAC, EVA, RMN	Autólogo	24M

Autores y año	Número de participantes	Población % H y %M	Edad promedio	Imc	Producto inyectable (dosis)	Grado KL	Control	Método de resultados	Donante	Seguimiento
Kazemian (2020)	--AD- MSCs: 20 -Control: 20	--AD- MSCs: 40 %H y 60 %M -Control: 30 %H y 70 %M	--AD- MSCs: 50,6 ± 7,1 -Control: 49,1 ± 6,9	No reportan	50 millones	II-III	HA	WOMAC, EVA	Autólogo	6M
Kuah (2018)	-AD- MSCs: 16 -Control: 4	60 %H y 40 %M	-AD- MSCs: 55 ± 5,15 -Control: 55,0 ± 10,42	-AD- MSCs: 27,7 ± 2,05 -Control: 25,5 ± 2,84	PRG 3.9M PRG 6.7M	I-III	Placebo	WOMAC, EVA, MOAKS	Alogénico	12M
Zhao (2019)	-AD- MSCs baja: 6 - AD- MSCs media: 6 AD- MSCs alta: 6	-AD- MSCs baja: 33,3 %H y 66,7 %M - AD- MSCs media: 16,7 %H y 83,3 %M AD- MSCs alta: 33,3 %H y 66,7 %M	-AD- MSCs baja: 52,05 ± 11,64 - AD- MSCs media: 59,58 ± 10,24 AD- MSCs alta: 52,69 ± 8,72	-AD- MSCs baja: 25,63 ± 1,93 - AD- MSCs media: 23,73 ± 2,94 AD- MSCs alta: 24,08 ± 1,44	dosis baja (1,0 × 10 ⁷ células), dosis media (2,0 × 10 ⁷) y dosis alta (5,0 × 10 ⁷)	II-III	Sin control	3TMRI (multimodal), WOMAC, SF36, RMN	Alogénico	48 Semanas
Garza (2020)	-SVF baja: 13 -SVF alta: 13 -Control: 13	-SVF baja: 30,8 %H y 69,2M -SVF alta: 53,8 %H y 46,2 %M -Control: 46,2 %H y 53,8 %M	-SVF baja: 60,5 ± 7,9 -SVF alta: 59,5 ± 11,7 -Control: 57.1 ± 9.1	-SVF baja: 27,6 ± 4,1 -SVF alta: 28,8 ± 4,3 -Control: 27.1 ± 2.7	1,5 X 10 ⁷ SVF 3,0 X 10 ⁷ SVF	II-III	Placebo	WOMAC, RMN	Autólogo	24M

Fuente: Elaboración propia

AD-MSCs, células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo; BM-MSC, células estromales mesenquimales derivadas de médula ósea; RMN, resonancia magnética; SVF Fracción vascular estromal; HA, ácido hialurónico; K - L, Kellgren - Lawrence; KOOS: puntuación de resultado de la osteoartritis de rodilla; ROM, rango de movimiento; SF-36, cuestionario de encuesta de salud de formato corto 36; EVA, escala analógica visual; índice de osteoartritis de las universidades WOMAC, Western Ontario y McMaster.

Evaluación del riesgo de sesgo

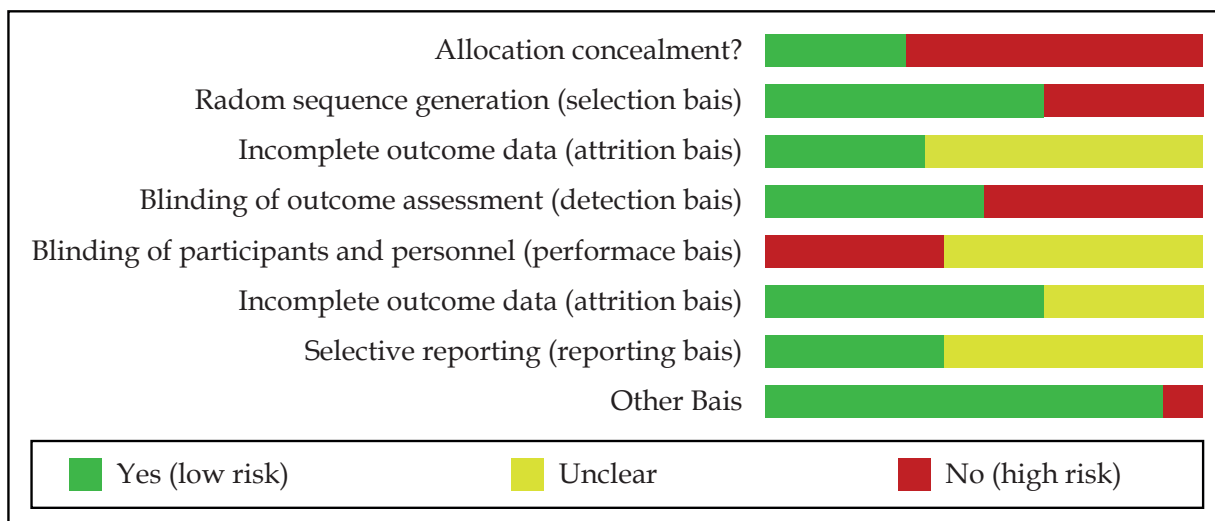
La figura 2 y 3 enumeran riesgo de sesgo. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó la escala de evaluación del riesgo de sesgo de estudios individuales de la colaboración Cochrane (Figura 2) y para la evaluación del cuerpo de la evidencia GRADE (Figura 3). Los estudios de Hong et al., Kazeiman et al., Lu Liangjing et al., Garay et al., Garza et al., Gupta et al., Jo et al., Kuah et al., Lamo et al., Mahasen et al., Tsubosaka et al. (36,38,22,34,41,35,37,39,20,23,27), no informan claramente los resultados clínicos o informan puntuaciones inespecíficas, por lo tanto, se calificaron como de alto riesgo adicional de sesgo de deserción y notificación. Los estudios de Bastos et al., Chahal et al., Lee et al., Matas et al., Soltani et al., Zhao et al. (30,31,21,24,26,40), informaron algunos resultados clínicos, sin embargo publicaron algunas puntuaciones específicas de sus resultados; por lo tanto, el sesgo de notificación de este estudio se calificó como riesgo indeterminado de sesgos.

El número de casos incluidos en los estudios de Lamo et al., Lee et al., Mahasen et al., Matas et al., Soltani et al., Chahal et al., Freitag-Julien et al., Zhao et al. (20,21,23,24,26,31,33,40) fue demasiado pequeño y, por lo tanto, se calificó como alto en otros sesgos. Además, los estudios de Shapiro et al., Vega et al., Wang et al., Emadein et al. (25,28,29,32), realizaron procedimientos adicionales que incluyen inyección

de plasma rico en plaquetas, osteotomía tibial alta o microfractura y, por lo tanto, también fueron calificados como altos en otros sesgos.

No se realiza metaanálisis ya que la heterogeneidad de los artículos publicados no lo permite, se mide la evaluación del manejo de dolor en la rodilla con distintas escalas y los resultados son dados en distintas medidas. Los estudios incluidos son ensayos clínicos donde se evalúa el poder del tamaño de muestra, con poder mayor de 80 % y una p estadística del 0,05 % que puede explicar en términos generales un número relativamente reducido de pacientes estudiados con esta condición. La inyección BM-MSC es el tratamiento más utilizado para el alivio de los síntomas de dolor articular de la rodilla y muestra ventajas en la disminución de los puntajes para este síntoma en el primer mes, así como también en su utilización hasta un seguimiento de 6, 12 y 24 meses.

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.



Fuente: elaboración propia.

Figura 3. Evaluación de la calidad de los estudios.

Estudio	Allocation concealment?	Random sequence generation (selection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bestos 2019	+	+	+	+	+	+	+	+
Chahal 2019	+	+	+	+	+	+	+	+
Emadedin 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
Freitag 2019	+	+	+	+	+	+	+	+
Garay 2017	+	+	+	+	+	+	+	+
Garza 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
Gupta 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Hong 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
Jo 2017	+	+	+	+	+	+	+	+
Kazemian 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
Kuah 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
Lamo 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Lee 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
Lu 2019	+	+	+	+	+	+	+	+
Mahasen 2017	+	+	+	+	+	+	+	+
Matas 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
Shapiro 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Soltani 2019	+	+	+	+	+	+	+	+
Tsubosaka 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
Vega 2015	+	+	+	+	+	+	+	+
Wang 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Zhao 2019	+	+	+	+	+	+	+	+

Fuente: elaboración propia.

Evaluación de la calidad de la evidencia

De los artículos evaluados sólo 10 lograron una puntuación mayor a 3, por lo cual se pueden considerar de calidad adecuada. Siendo 5 el puntaje máximo que se puede obtener en esta escala, lo cual se podría interpretar como estu-

dios de alta calidad, encontramos que 7 artículos lograron esta puntuación 3 de BM-MSC, 3 de AD-MSC y uno de SVF. Los restantes artículos tienen puntuaciones entre 0 y 2 lo que permite calificarlos como estudios de baja calidad (Tabla 2) (20-41).

Tabla 2. Evaluación de la calidad de la evidencia escala JADAD.

	¿El estudio se describe como randomizado?	¿Se describe el método de randomización y es adecuado?	¿El estudio se describe como doble ciego?	¿Se describe el método de cegamiento y es adecuado?	¿Hay descripción de las pérdidas de seguimiento y abandono?	Puntos
Lamo-Espinosa (2016)	Sí	Sí	No	No	Sí	3
Lee et al. (2019)	Sí	No	Sí	No	No	0
Lu Liangjing (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Al-Najar (2017)	No	No	No	No	Sí	1
MATAS Jose (2019)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	2
Shapiro (2016)	Sí	Sí	No	No	No	2
Soltani (2019)	Sí	No	Sí	Sí	No	2
Tsubosaka (2020)	No	No	No	No	Sí	1
Vega (2015)	Sí	No	No	No	No	0
Wang (2016)	No	No	No	No	No	0
Bastos et al. (2018)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Chahal et al. (2019)	No	No	No	No	No	0
Emadedin (2018)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Freitag Julien (2019)	Sí	Sí	No	No	Sí	3
Garay (2017)	No	No	No	No	Sí	1
Gupta (2016)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Hong (2018)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	4
Jo (2017)	No	No	No	No	Sí	5
Kazemian (2020)	No	No	No	No	No	0
Kuah (2018)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Zhao (2019)	Sí	No	Sí	No	Sí	1
Garza (2020)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5

Fuente: elaboración propia.

Eficacia de las células mesenquimales en la OA

Debido al alto riesgo de sesgo entre los estudios y la heterogeneidad en cuanto a las intervenciones, las medidas de resultado utilizadas y la duración del seguimiento, no se realizó una síntesis de datos. En su lugar, presentamos una síntesis descriptiva.

Eficacia de las AD-MSc

Hong et al., Kazemian et al. y Lu Liangjing et al. utilizaron AD-MSc autóloga dosis de $7,45 \pm 3,73 \times 10^6$ /ml, 50 millones y 5×10^7 células respectivamente y los compararon con pacientes del grupo control con HA. Los pacientes de estos ensayos en total 54 tratados para el grupo de AD-MSc, reportaron mejorías a los 6 y 12 meses en las escalas de WOMAC, EVA, ROOM en comparación a la línea base y con una mejoría más duradera en comparación con HA. Es importante resaltar el trabajo realizado por Freitag et al., donde se comparó el uso de una sola inyección de AD-MSc 100×10^6 células en comparación con la aplicación de 2 dosis, donde no se encontraron diferencias en las escalas antes mencionadas en estos 2 grupos (21,36,38).

En cuanto a la eficacia radiológica medida por resonancia magnética, la observación del tejido de reparación del cartílago (MOCART) mostró una mejora significativa a favor de la terapia AD-MSc en los estudios de Hong et al., Kazemian et al. y Lu Liangjing et al., pero en el estudio de Lee et al. se encontró que el ancho del espacio articular del compartimento medial y lateral, y el ángulo tibio-femoral (HKA, por sus siglas en inglés) no cambió significativamente durante seis meses en el grupo control o el grupo de MSc, al igual que el tamaño del defecto del cartílago en la resonancia magnética a los 6 meses no cambió significativamente en el grupo MSc; se debe tener en cuenta que en el estudio de Freitag et al. sólo el grupo de dos inyecciones fue el único que mostró una mejora

significativa en la pérdida de cartílago y marcada mejoría en prevención de la progresión de la OA (21,33,38).

Eficacia BM-MSc

La totalidad de los estudios que utilizaron BM-MSc informaron una mejoría significativa en las escalas de KOOS, WOMAC, EVA, en comparación a la línea base y al HA, sin embargo Lamo y col. realizaron la comparación de la aplicación de BM-MSc dosis baja: 1×10^7 células; dosis alta: 1×10^8 células donde encontraron con esta última una mejoría significativa en el control del dolor, en comparación con la intervención a dosis bajas, las cuales no presentaron una mejoría significativa sostenida más allá de los 6 meses, incluso en los rangos de movimiento a los 12 meses BM-MSc a dosis alta demostró una mejoría significativa (20-35). En cuanto a la evaluación por imágenes, Vega et al. encontró que la resonancia magnética ponderada en T2 mostró una disminución significativa en las áreas de cartílago deficientes, con mejoras en la calidad del cartílago en los pacientes tratados con BM-MSc hallazgos semejantes se observaron en el estudio de Al-najar et al., que encontró que el grosor medio del cartílago de la rodilla medido por resonancia magnética mejoró significativamente. Pero al igual que en la eficacia clínica Lamo et al. mostró que el daño articular disminuyó sólo en el grupo de dosis alta de BM-MSc, aunque ligeramente (20,22,28).

Eficacia SVF

En cuanto a los estudios de SVF Garza et al. y Tsubosaka et al. encontraron una mejoría en el WOMAC, EVA Y KOSS a los 6 y 12 meses, no obstante Garza et al. encontró que esta mejoría era dosis dependiente ya que observó mejores resultados en WOMAC al año en los pacientes tratados con dosis altas de SVF y encontró que después del tratamiento no se apreciaron

cambios en el grosor del cartílago articular en la RMN (resonancia magnética nuclear) (26,41)

Por su parte en el estudio de Wang et al. encontró que los pacientes tratados con células derivadas del cordón umbilical presentaron mejoría en el primer y sexto mes en las escalas de WOMAC y SF-36 respecto a la línea base y al grupo control; efecto similar se describe en el estudio de Soltani et al. con las células derivadas de la placenta donde se encontró una mejoría en la sintomatología medida por el ROOM a las 8 y 24 semanas del tratamiento, y además de esto se describe también una mejoría del 10 % del grosor condral medido por RMN (25-29).

Eventos adversos

En general se describen efectos adversos leves a moderados (dolor, edema y leve derrame articular) en los grupos de tratamiento con AD-MSC, SVF y células derivadas del cordón umbilical y placenta, los cuales presentaron mejoría con el consumo de acetaminofén en un tiempo aproximado de 72 horas. En cuanto al tratamiento con BM-MSC en los estudios revisados no reportaron efectos adversos. Solo uno de los artículos reportó un evento adverso grave en el grupo de control con HA por infección articular, el cual se excluyó de la investigación (20-41).

Discusión

Los estudios actuales muestran que las MSCs tienen las siguientes funciones: interactuar con el sistema inmunológico y promover la inmunorregulación (42); migrar a la lesión para mejorar la tolerancia de los tejidos periféricos, inhibir la liberación de factores inflamatorios, promover la reparación de los tejidos lesionados y aumentar la actividad de las células lesionadas (42-49); tener un gran potencial de diferenciación a varios linajes celulares (17); y secretar una variedad de citocinas, tales como factor de crecimiento transformante- β 1, factor

de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento endotelial vascular, que tienen un efecto anti-inflamatorio, anti-apoptosis, anti-fibrosis, pro angiogénesis, pro-mitosis y en la cicatrización de heridas (50-55). Por lo tanto, la aplicación de MSC podría aplicarse para el tratamiento de la OA.

Los resultados de esta revisión sistemática indicaron que la terapia con MSC podría reducir significativamente la puntuación EVA y WOMAC, así como mejorar la función de la rodilla y la calidad de vida de los pacientes con OA (20-41). La investigación de Matas (24) mostró que en un ensayo de fase I / II, el tratamiento repetido con células madre mesenquimales del cordón umbilical es seguro, eficaz y superior al comparador activo en la OA de rodilla después de un año de seguimiento. Diferentes dosis de inyección (29) y diferentes fuentes de MSC (26) pueden aliviar el dolor y mejorar la función de la articulación de la rodilla en estudios relacionados (27). Efectos similares se encontraron en los seguimientos a 6, 12 y 24 meses de otras fuentes celulares como AD-MSC y BM-MSC; incluso encontrando en este último grupo una mejoría en el grosor del cartílago articular medido por RMM (20-41).

El ácido hialurónico, los corticosteroides son fármacos inyectables de uso común para la articulación de la rodilla, que también pueden aliviar el dolor y mejorar la función de la articulación de la rodilla (52). Los estudios evaluados en esta revisión sistemática mostraron que estos tratamientos tienen una mejoría más baja en cuanto al WOMAC, ROOM y EVA en comparación con las MSC.

La mayor ventaja de las MSC es que pueden mejorar e incluso reparar el cartílago (55), permitiendo que el cartílago dañado se regenere (22-31), que es una de las principales razones por las que la inyección de MSC en la rodilla podría convertirse en un tratamiento convencional en el futuro como se describió anterior-

mente función que no puede cumplir la HA lo cual se demostró en los diferentes estudios que se revisaron (20-41).

Como nuevo método de tratamiento, la seguridad es la preocupación más importante para los pacientes. Varios investigadores han evaluado la seguridad de las MSC. La seguridad de la terapia con MSC se ha debatido y confirmado durante mucho tiempo mediante numerosos ensayos clínicos. En los artículos revisados no informaron eventos adversos en el grupo BM-MS (20,22,24,28,30,31,32,34,35), y en el resto de los grupos AD-MS, SVF, derivados de placenta y derivados del cordón, no se ha informado ningún evento adverso significativo en ninguna de las publicaciones de esta revisión, y todos los estudios incluidos indican que las inyecciones de MSC en la rodilla son seguras (20-41); el único evento adverso reportado grave fue de HA (infección intra-articular) que llevó al retiro del paciente del estudio (22). La mayoría de las MSC son células hipo inmunogénicas (42-48).

Se aplicaron múltiples estrategias para identificar estudios, criterios estrictos para incluir y evaluar la calidad metodológica de los mismos. Por lo tanto, se brinda la información más actualizada en este campo. En cuanto a las limitaciones del estudio, es necesario describir: (1) WOMAC, la puntuación EVA y las complicaciones son índices de evaluación subjetiva. Aunque los pacientes pueden responder el cuestionario con sinceridad, el riesgo de sesgo es inevitable, (2) los estudios incluidos fueron de todo el mundo, realizados por investigadores con diferentes afiliaciones y varios métodos para cultivar y preservar las MSC, con riesgo de sesgo; (3) la capacidad muestral de los estudios incluidos es generalmente baja; (4) es posible que no se publiquen algunos ensayos clínicos con resultados negativos, lo que también puede afectar los resultados.

Los resultados mostraron que la terapia con MSC es segura, efectiva y puede reducir significativamente el dolor articular como se expuso en el anterior apartado. En su mayoría se encontraron artículos en inglés y de origen europeo y asiático la cual demuestra el gran interés sobre el tema en estas regiones; además, es importante destacar la preferencia por investigar las MSC derivadas de la médula ósea y el tejido adiposo, frente a las derivadas de la placenta o el cordón umbilical tal vez por su obtención más accesible de manera autóloga.

Al evaluar el riesgo de sesgo se logró identificar que más de la mitad de los estudios incluidos en la presente revisión presentan un alto riesgo de sesgo dado por las características relacionadas en la intervención y el número reducido de participantes en cada uno, lo que conlleva a diferencias significativas al comparar los diferentes estudios. Al evaluar la calidad de la evidencia medida por la escala de JADAD, se puede interpretar que a pesar de que todos los artículos reportan mejoría frente al dolor y la función articular luego de la aplicación de MSC intra-articular en un seguimiento a corto plazo y en un marco muestral reducido, demostrando cierta eficacia en la reparación del cartílago articular de la rodilla medido por RMN comparada con la utilización de otras terapias intra-articulares como el HA.

Por último, en función de los resultados del proceso de evaluación de la evidencia científica se puede concluir que a pesar de que se reportó en la mayoría de artículos una eficacia de las MSC en la osteoartritis de rodilla, la evidencia no fue adecuada por la gran cantidad de artículos con baja calidad metodológico y alto riesgo de sesgo, por lo tanto, la seguridad y la eficacia deben evaluarse con estudios con una validación más rigurosa y de un tamaño de muestra más grande, antes de que la terapia con MSC pueda usarse en la práctica clínica cotidiana.

Conclusiones

Referencias bibliográficas

1. Hunter, DJ, Felson, DT. "Osteoarthritis." *BMJ* (Clinical research ed.) 332, no. 7542 (2006): 639-642. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7542.639>
2. Harrison. *Principios de medicina interna* 20 ed. México, D.F: McGraw-Hill; 2018.
3. Viteri-Tapia FJ, Muñoz-Suárez DA, Rosales-Pérez GJ, Hernández-Izurieta JP, Jaramillo Villalobos JS, Cortés Naranjo CW. Osteoartrosis. Una revisión de literatura. *Rev cubana de Reumatolo.* 2019 [citado 31 May 2021]; 21(2):[aprox. 0 p.]. Doi: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/738>
4. Zhao L, Kaye A, Abd-Elseyed A. Stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a comprehensive review. *Pain Physician.* 2018; 21(3):229-242. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871367/>
5. Temple-Wong M, Ren S, Quach P, Hansen B, Chen A, Hasegawa A, y col. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:18. doi: 10.1186/s13075-016-0922-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721052/>
6. Hopman W, Harrison M, Coo H, Friedberg E, Buchanan M, VanDenKerkhof E. Associations between chronic disease, age and physical and mental health status. *Chronic Dis Can.* 2009; 29(3):108-116. doi: 10.24095/hpcdp.29.3.03. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19527569/>
7. Harris H, Crawford A. Recognizing and managing osteoarthritis. *Nursing.* 2015; 45(1):36-42. doi: 10.1097/01.NURSE.0000458918.87973.15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479404/>
8. Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol* 9:584-594. 2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881068/>
9. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Mohyeddin M, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19:219-225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25990685/>
10. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Jt Surg Ser A.* 2007; 89:780-785. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17403800/>
11. Derar H, Shahinpoor M. Recent patents and designs on hip replacement prostheses. *Open Biomed Eng J.* 2015 Mar 31; 9:92-102. doi: 10.2174/1874120701509010092. PMID: 25893020; PMCID: PMC4397822. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4397822/>
12. Srimongkol S. A review of mathematical modeling in total hip replacement. *Int Math Forum.* 2012; 7:2561-2569. Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.461.7483&rep=rep1&type=pdf>
13. Ding DC, Chang YH, Shyu WC, Lin SZ. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell Transplant.* 2015; 24(3):339-47. doi: 10.3727/096368915X686841. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25622293.
14. Andia I, Maffulli N. Mesenchymal stromal cell products for intra-articular knee injections for conservative management of osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021; 13:1759720X21996953. doi:10.1177/1759720X21996953. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7897835/>
15. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, Shamseer L, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
16. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb; 17(1):1-12. doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.
17. Halpern SH, Douglas MJ. Appendix: Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials. In: Halpern SH, Douglas MJ, editors. *Evidence-based Obstetric Anesthesia.* Blackwell Publishing Ltd; 2005. p. 237-238. doi: 10.1002/9780470988343.app. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9780470988343.app>
18. RevMan 5. Cochrane.org. [citado el 17 de diciembre de 2021]. Doi: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>

19. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*. 2011; 20(1):5-14. doi: 10.3727/096368910X. PMID: 21396235.
20. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Nuñez-Córdoba JM, Sánchez-Echenique C, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2016; 14(1). doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-016-0998-2>.
21. Lee W-S, Kim HJ, Kim K-I, Kim GB, Jin W. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial: Autologous MSCs for knee osteoarthritis. *Stem Cells Transl Med*. 2019; 8(6):504-11. doi: 10.1002/sctm.18-0122.
22. Lu L, Dai C, Zhang Z, Du H, Li S, Ye P, et al. Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10(1):143. doi: 10.1186/s13287-019-1248-3.
23. Al-Najar M, Khalil H, Al-Ajlouni J, Al-Antary E, Hamdan M, Rahmeh R, et al. Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study. *J Orthop Surg Res*. 2017; 12(1). doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-017-0689-6>.
24. Matas J, Orrego M, Amenabar D, Infante C, Tapia-Limonchi R, Cadiz MI, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) for knee osteoarthritis: Repeated MSC dosing is superior to a single MSC dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase I/II trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019; 8(3):215-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/sctm.18-0053>.
25. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017; 45(1):82-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0363546516662455>
26. Khalifeh-Soltani S, Forogh B, Ahmadbeigi N, Hadizadeh Kharazi H, Fallahzadeh K, Kashani L, et al. Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis: a pilot study. *Cytotherapy*. 2019; 21(1):54-63. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.11.003.
27. Tsubosaka M, Matsumoto T, Sobajima S, Matsushita T, Iwaguro H, Kuroda R. The influence of adipose-derived stromal vascular fraction cells on the treatment of knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21(1):207. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03231-3>.
28. Vega A, Martin-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, Garcia V, Munar A, et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2015; 99(8):1681-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000678>
29. Wang Y, Jin W, Liu H, Cui Y, Mao Q, Fei Z, et al. Curative effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells by intra-articular injection for degenerative knee osteoarthritis. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2016; 30(12):1472-7. doi: <http://dx.doi.org/10.7507/1002-1892.20160305>
30. Bastos R, Mathias M, Andrade R, Amaral RJFC, Schott V, Balduino A, et al. Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020; 28(6):1989-99. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-019-05732-8>
31. Chahal J, Gómez-Aristizábal A, Shestopaloff K, Bhatt S, Chaboureau A, Fazio A, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cell treatment in patients with osteoarthritis results in overall improvement in pain and symptoms and reduces synovial inflammation. *Stem Cells Transl Med*. 2019; 8(8):746-57. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/sctm.18-0183>
32. Emadedin M, Labibzadeh N, Liastani MG, Karimi A, Jaroughi N, Bolurieh T, et al. Intra-articular implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells to treat knee osteoarthritis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2018; 20(10):1238-46. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.08.005>
33. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regen Med*. 2019; 14(3): 213-30. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762487/>
34. Garay-Mendoza D, Villarreal-Martínez L, Garza-Bedolla A, Pérez-Garza DM, Acosta-Olivo C, Vilchez-

- Cavazos F, et al. The effect of intra-articular injection of autologous bone marrow stem cells on pain and knee function in patients with osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018; 21(1):140-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13161>
35. Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, Shetty N, Pandey V, Agarwal V, et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18(1). doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1195-7>
 36. Hong Z, Chen J, Zhang S, Zhao C, Bi M, Chen X, et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial. *Int Orthop*. 2019; 43(5):1123-34. doi: 10.1007/s00264-018-4099-0.
 37. Jo CH, Chai JW, Jeong EC, Oh S, Shin JS, Shim H, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A 2-year follow-up study. *Am J Sports Med*. 2017; 45(12):2774-83. doi: 10.1177/0363546517716641.
 38. Kazemian G, Rasi AM, Baroutkoub M, Darestani RT. Effect of administration of mesenchymal stem cells on cartilage recovery and knee function in patients with Knee Osteoarthritis. *Medical Science*. 2020; 24(103):1019-1026.
 39. Kuah D, Sivell S, Longworth T, James K, Guermazi A, Cicuttini F, et al. Safety, tolerability and efficacy of intra-articular Progenza in knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study. *J Transl Med*. 2018; 16(1). doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1420-z>
 40. Zhao X, Ruan J, Tang H, Li J, Shi Y, Li M, et al. Multi-compositional MRI evaluation of repair cartilage in knee osteoarthritis with treatment of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10(1):308. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1406-7>
 41. Garza JR, Campbell RE, Tjoumakaris FP, Freedman KB, Miller LS, Santa Maria D, et al. Clinical efficacy of intra-articular mesenchymal stromal cells for the treatment of knee osteoarthritis: A double-blinded prospective randomized controlled clinical trial. *Am J Sports Med*. 2020; 48(3):588-98. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0363546519899923>
 42. Weinstein AM, Rome BN, Reichmann WM, Collins JE, Burbine SA, Thornhill TS, Wright J, Katz JN, Losina E. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Mar 6; 95(5):385-92. doi: 10.2106/JBJS.L.00206.
 43. Thorlund JB, Juhl CB, Roos EM, Lohmander LS. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms *BMJ*. 2015; 350:h2747. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h2747>
 44. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2016 Mar; 32(3):495-505. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.005.
 45. Beyer N, Da Silva L. Mesenchymal stem cells: Isolation in vitro, expansion and characterization. *Handb Exp Pharmacol*. 2006; (174):249-82. PMID 16370331.
 46. Pittenger MF, Mackay AM, Bewick SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal cells. *Science* 1999 Apr; 8(5411):143:7. PMID 10102814.
 47. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 315-7.
 48. Mosna F, Sensebé L, Krampera M. Human bone marrow and adipose tissue mesenchymal stem cells: a user's guide. *Stem Cells Dev* 2010; 19 (10): 1449-70.
 49. In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem cells* 2004; 22 (7): 1338-45.
 50. Mitrano TI, Grob MS, Carrion F, Nova-Lamperti E, Luz PA, Fierro FS, et al. Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *J Periodontol* 2010; 81 (6): 917-25.
 51. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod* 2004; 8 (6): 1738-50.
 52. In 't Anker PS, Noort WA, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, Kruisselbrink AB, van Bezooijen RL et al. Mesenchymal stem cells in human second-trimester bone marrow, liver, lung, and spleen exhibit a similar immunophenotype but a heterogeneous multilineage differentiation potential. *Haematologica*. August 2003; 88(8): 845-52.

53. Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol.* April 2000; 109(1): 235-42.
54. Tornero C, Fernández L. Plasma rico en plaquetas y células madre mesenquimales intrarticulares en artrosis. *Rev Soc Esp Dolor* 2021; 28(13): 80-84 / DOI: 1020986/resed20213858/2020
55. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem cells translational medicine*, June 2019; 8(6): 504-511.