

Eficacia clínica y radiológica del tratamiento con células mesenquimatosas
intraarticulares para pacientes adultos con osteoartritis de rodilla reportada
entre 2016 y 2021: Revisión sistemática de la literatura

Autores:

César Andrés Moreno Babilonia MD.

William Fernando Cabarcas López MD.

Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Salud Pública
Manizales, Colombia
2022

Eficacia clínica y radiológica del tratamiento con células mesenquimatosas intraarticulares para pacientes adultos con osteoartritis de rodilla reportada entre 2016 y 2021: Revisión sistemática de la literatura

Autores:

César Andrés Moreno Babilonia MD.
William Fernando Cabarcas López MD.

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de: de Especialista en Epidemiología

Directora:

Natalia Sánchez Palacio Enf. MSc

Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Salud Pública
Manizales, Colombia
2022

***“Nuestra mayor debilidad radica en renunciar.
La forma más segura de tener éxito
es siempre intentarlo una vez más”.***

Tomas A. Edison.

Agradecimientos

Agradecimientos a nuestras familias por su apoyo incondicional en nuestro proceso de formación, a nuestra asesora por sus valiosos aportes, sugerencias, recomendaciones y en especial por alentarnos a continuar en este arduo proceso de investigación y a nuestros compañeros por permitirnos aprender en compañía de ellos.

Resumen

Introducción: La Osteoartritis es una enfermedad crónica, progresiva, prevalente, con un alto impacto en los sistemas de salud y en la calidad de vida de los pacientes y familiares. El dolor y la limitación funcional son los síntomas más comunes, por lo que se han propuesto diferentes alternativas novedosas en su tratamiento, derivadas del uso de células mesenquimatosas intraarticulares que ayudan a reducir el impacto en su patogenia.

Objetivo general: Evaluar la calidad de la evidencia sobre la eficacia clínica y radiológica del uso de las células mesenquimatosas intraarticulares en comparación con otros tratamientos intraarticulares (placebo, corticoesteroides y ácido hialurónico intraarticular) contra la osteoartritis de rodilla de cualquier etiología para pacientes adultos, reportada entre 2016 y 2021.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos Science Direct, Scielo, Clinical Trials, Web of Science, OVID, SCOPUS, PubMed (Medline), Cochrane, Biblioteca Virtual en salud, Google Scholar de artículos publicados en inglés y español, entre el 1 de enero de 2016 y el 22 de agosto de 2021. Estudios que han evaluado la eficacia clínica y radiológica de las células mesenquimatosas intraarticulares en comparación con otros tratamientos intraarticulares (placebo, corticoesteroides y ácido hialurónico intraarticulares) contra la osteoartritis de rodilla.

Resultados: Se obtuvieron veintidós ensayos clínicos entre estudios aleatorizados y no aleatorizados; para el análisis final con un número total de pacientes inyectados con las células madre que oscilaron entre 6 y 57. Un total de 422 pacientes fueron tratados con una variedad de células madre mesenquimales, y un total de 246 de los pacientes sirvieron como controles. 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: A pesar de la mejoría demostrada en la función articular y dolor con la aplicación de MSC intraarticular en un seguimiento a corto plazo y con marco muestral reducido, por el alto riesgo de sesgo de los artículos publicados actualmente y su baja calidad metodológica, antes de recomendar este tratamiento en la práctica clínica cotidiana se debe evaluar su eficacia y seguridad de manera más rigurosa.

Palabras clave: Osteoartritis de rodilla, Células madre mesenquimatosas, Inyección intraarticular.

Abstract

Introduction: Osteoarthritis is a chronic, progressive, prevalent disease, with a high impact on health systems and on the quality of life of patients and families. Pain and functional limitation are the most common symptoms, so different novel alternatives have been proposed in its treatment, derived from the use of intra-articular mesenchymal cells that help reduce the impact on its pathogenesis.

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 (placebo, corticosteroids and intra-articular hyaluronic acid) against knee osteoarthritis of any etiology for adult patients, reported between 2016 and 2021.

Materials and methods: A systematic review was carried out in the databases Science Direct, Scielo, Clinical Trials, Web of Science, OVID, SCOPUS, PubMed (Medline), Cochrane, Virtual Health Library, Google Scholar of articles published in English and Spanish, between January 1, 2016 and August 22, 2021. Studies that have evaluated the clinical and radiological efficacy of intra-articular mesenchymal cells in comparison with other intra-articular treatments (placebo, intra-articular corticosteroids and hyaluronic acid) against osteoarthritis of the knee.

Results: Twenty-two clinical trials were obtained between randomized and non-randomized studies; for the final analysis with a total number of patients injected with the stem cells ranging from 6 to 57. A total of 422 patients were treated with a variety of mesenchymal stem cells, and a total of 246 of the patients served as controls. All studies included patients with a body mass index below 35 kg/m² and Kellgren-Lawrence osteoarthritis ranging from grade I to IV.

Conclusions: Despite the demonstrated improvement in joint function and pain with the application of intra-articular MSC in a short-term follow-up and with a reduced

sample frame, due to the high risk of bias of the articles currently published and their low methodological quality, before If this treatment is recommended in daily clinical practice, its efficacy and safety must be evaluated more rigorously.

Key words: Osteoarthritis Knee, Mesenchymal Stem Cells, Injections Intra-Articular.

Tabla de contenido

1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	10
2.	MARCO TEÓRICO	13
2.1.	DEFINICIÓN DE LA OSTEOARTRITIS	13
2.2.	EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOARTRITIS	13
2.3.	PATOGENIA DE LA OSTEOARTRITIS	15
2.3.1.	Factores de riesgo	17
2.4.	CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOARTRITIS	19
2.5.	DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOARTRITIS	20
2.6.	TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS	23
2.7.	DEFINICIÓN DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES	26
2.8.	MECANISMO DE ACCIÓN DE LA MSC EN LA OSTEOARTRITIS	27
3.	OBJETIVOS	29
3.1.	OBJETIVO GENERAL	29
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4.	METODOLOGÍA	30
4.1.	TIPO DE ESTUDIO	30
4.2.	PREGUNTA PICO	30
4.3.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	30
4.4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	32
4.5.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	33
4.6.	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y DEL RIESGO DE SESGOS	33
4.7.	SÍNTESIS DE LOS DATOS	34
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
6.	RESULTADOS	36
6.1.	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	38
6.2.	EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	46
6.3.	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA	48
6.4.	EFIGACIA DE LAS CÉLULAS MESENQUIMALES EN LA OSTEOARTRITIS	50
6.4.1.	<i>Células Estromales Mesenquimales Derivadas De Tejido Adiposo</i>	50
6.4.2.	<i>Células Estromales Mesenquimales Derivadas De Médula Ósea</i>	51
6.4.3.	<i>Fracción Vasculal Estromal, Células Derivadas Del Cordón Umbilical y La Placenta</i>	51
6.5.	EVENTOS ADVERSOS	52
7.	DISCUSIÓN	53
8.	CONCLUSIONES	56
9.	ANEXOS	57
	ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	57
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

1. Planteamiento del problema y justificación

La Osteoartritis (OA) afecta aproximadamente a 30 millones de adultos estadounidenses entre 25 y 74 años, lo que la convierte en el trastorno articular más común en los Estados Unidos (EE. UU) (1). La tercera encuesta nacional de examen en salud y nutrición revela que aproximadamente el 37,4% de los adultos en los Estados Unidos que tienen 60 años o más tienen evidencia radiográfica de OA (2). La OA afecta principalmente las articulaciones como las rodillas, las manos, las caderas y la columna, y es una de las principales causas musculoesqueléticas de movilidad reducida en los ancianos. Solo en los EE. UU. El 10% de los hombres y el 13% de las mujeres de 60 años o más han sido diagnosticados con OA de rodilla(3). Las enfermedades reumáticas en conjunto son causa frecuente de discapacidad, deterioran la calidad de vida y causan alto gasto al sistema de salud. En Colombia, estas enfermedades representan un problema de salud pública sin que exista conciencia de su impacto en la población general(4). En los últimos 40 años se ha documentado un aumento progresivo de 2 a 4 veces en la prevalencia de los síntomas musculoesqueléticos (3); fenómeno al cual no han sido ajenos el resto de países latinoamericanos (4). En el caso de Colombia la OA es la patología reumática más frecuente llegando a afectar a uno de cada tres individuos mayores de 70 años (5). Este incremento ha representado un aumento significativo de los costos derivados de su atención (6).

La OA produce cambios patológicos en el cartílago articular y los tejidos circundantes, como son la degeneración del cartílago articular y la osteogénesis secundaria (7-8). Las articulaciones de mayor tamaño que soportan peso (como las rodillas, las caderas y las articulaciones facetarias de la columna) son las más afectadas por la OA; de todas las articulaciones que afecta, la artrosis de rodilla es la más prevalente y se espera que el número de adultos que la padecen alcance los 67 millones en el año 2030 (9-10).

Si bien, la artrosis de rodilla es una causa importante de discapacidad en adultos, no existe una etiología clara que explique su patología. Se ha sugerido que la OA

de rodilla está relacionada con: la edad, la obesidad, el traumatismo articular, el daño mecánico, el sexo y otros factores (11). La etiología de la osteoartritis de rodilla puede estar relacionada con lesiones degenerativas en el cartílago secundarias a la inflamación, hiperplasia y la apoptosis de condrocitos (12). El aumento de la edad parece reducir el número de los vasos sanguíneos subcondrales, evento que resulta en anomalías fisiológicas y bioquímicas del cartílago (12). Además, la incapacidad del ácido hialurónico de cadena larga y de la poliglucosa para generar condrocitos ocasiona: un ablandamiento local del cartílago articular, pérdida de elasticidad, desgaste y daño estructural (12). Este proceso patológico provoca fibrosis articular secundaria, rigidez, dolor y disminución de la función articular; que conduce a una mala calidad de vida.

El tratamiento de la osteoartritis 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 (12-13). Actualmente las opciones de tratamiento que se utilizan en la práctica clínica para controlar la osteoartritis de rodilla, son: modificación de la actividad, fisioterapia y agentes farmacológicos como Antinflamatorios no Esteroideos (AINEs), corticoesteroides sistémicos, suplementos, narcóticos e inyecciones intraarticulares principalmente de corticoesteroide o ácido hialurónico (13). Estas modalidades de tratamiento han mostrado beneficios clínicos variables y limitados, y tienen efectos secundarios potenciales (7-13).

Se debe tener en cuenta que, a pesar de sus consecuencias en la calidad de vida, ningún tratamiento o procedimiento eficaz evita la destrucción progresiva de la OA sobre el cartílago articular (14). Los tratamientos no quirúrgicos actuales, son más sintomáticos que curativos y esto puede conducir al reemplazo articular que en general tiene éxito (15-16), pero la cirugía articular se asocia con numerosas complicaciones y una alta carga financiera a los servicios de salud (15). Asimismo, la vida útil de la prótesis de aproximadamente 15 años hace que la cirugía no sea tan admisible para los pacientes más jóvenes (16). Por lo tanto, existe la necesidad

de desarrollar nuevos tratamientos para esta condición debilitante de las articulaciones (17-18).

Durante la última década, el uso de células mesenquimatosas para aplicaciones de medicina regenerativa en la osteoartritis ha ganado gran popularidad, debido a su potencial para diferenciarse en tejido cartilaginoso, y a sus propiedades antiinflamatorias (al inhibir la maduración de los linfocitos y monocitos) (19,20). En diferentes investigaciones la utilización de las Células Madre Mesenquimatosas - Mesenchymal Stem Cells (MSC) para la osteoartritis de rodilla, ha demostrado alivio del dolor, mejoría funcional e incluso la regeneración del cartílago (20). Sin embargo, los estudios son muy diferentes respecto al tipo de células utilizadas y las dosis, por lo cual aún no existe un consenso claro (20).

Para cerrar este vacío en el conocimiento se propuso realizar una Revisión Sistemática de la Literatura (RSL) cuyos resultados demuestran la eficacia de las células mesenquimatosas intraarticulares en la osteoartritis de rodilla, justificada en la realización durante los últimos 5 años de múltiples ensayos clínicos que reportan la eficacia de las células mesenquimales intraarticulares en la osteoartritis de rodilla (10-20). Es importante resaltar la necesidad de elaborar una síntesis de la información publicada, a partir de esta RSL, para facilitar la lectura e interpretación de la evidencia científica disponible y así apoyar la toma de decisiones en el ámbito clínico; igualmente, construir Guías de Práctica Clínica (GPC) y protocolos de tratamiento a nivel nacional e internacional.

Por lo anterior, la presente revisión sistemática buscó responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la calidad de la evidencia científica sobre la eficacia clínica y radiológica del tratamiento con células mesenquimatosas intraarticulares contra la osteoartritis de rodilla por cualquier etiología para pacientes adultos reportada entre 2016 y 2021?

2. Marco Teórico

2.1. Definición de la osteoartritis

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 (21). El signo patológico propio de la enfermedad es la pérdida del cartílago hialino de la articulación que aparece en forma focal y al inicio, no uniforme; se acompaña de un aumento del espesor y de la esclerosis en la lámina subcondral del hueso, así como de proliferación de osteofitos en el borde articular, estiramiento de la cápsula articular, sinovitis leve en muchas articulaciones afectadas y debilidad de los músculos que unen la articulación. En las rodillas incluye la degeneración del menisco. Esta “deficiencia” es producto de diversos mecanismos, pero la fase inicial suele ser el resultado del daño articular en el marco de la ineficacia de mecanismos protectores (22).

La literatura anglosajona la reconoce como osteoartritis, teniendo en cuenta su componente inflamación articular, ya que se degenera el cartílago articular y aparece progresivamente el dolor, la rigidez y la limitación de la movilidad en las articulaciones afectadas (23).

2.2. Epidemiología de la osteoartritis

La osteoartritis es el tipo de artritis más frecuente. Su prevalencia guarda una relación notable con la edad, siendo mucho más frecuente en mujeres que en

varones. La vulnerabilidad articular y la carga articular son los dos principales factores de riesgo que contribuyen a la osteoartritis; dichos factores están condicionados a aspectos como edad, género femenino, raza, factores genéticos y nutricionales, traumatismo articular, lesiones previas, alineación anormal, deficiencias propioceptivas y obesidad (21). Según la guía de manejo de osteoartritis del 2019 del *American College of Rheumatology/Arthritis Foundation*, afecta a un estimado de 302 millones de personas en todo el mundo y aproximadamente al 12% de los adultos estadounidenses de 25 a 74 años (24-25).

Aunque se debe tener en cuenta que la incidencia y prevalencia de OA dependen de la definición utilizada: radiográfica (basado en las radiografías), clínica (por ejemplo, los criterios del *American College of Rheumatology*), o radiográfico-sintomática (es decir, presencia de ambos evidencia radiográfica como los grados *Kellgren-Lawrence* y síntomas como dolor frecuente en la misma articulación). En general, las estimaciones de prevalencia de la OA sintomática tienden a ser más bajas que la OA radiográfica, ya que su presencia se define por una combinación de síntomas como dolor y rigidez, los cuales tienden a ser muy generales en su descripción (26).

Las tasas de incidencia también varían según las regiones, con estimaciones de 358 casos nuevos por cada 100.000 habitantes en las áreas de altos ingresos del Banco Mundial, en comparación con 75 por 100.000 habitantes en las áreas de bajos ingresos. A su vez, la OA aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres (24). Por su parte, la OA sintomática de mano, cadera y rodilla aumenta rápidamente alrededor de los 50 años y se estabiliza después de los 70. El modelo Global Burden of Disease de 2017 (GBD2017) estimó una tasa de incidencia de OA de 565 por 100.000 habitantes para el grupo de edad de 50 a 69 años y 400 por 100.000 habitantes para los de 70 años o más (24-25).

A nivel mundial, aproximadamente 300 millones de personas se ven afectadas por OA de cadera y rodilla, incluidos más de 32 millones en los Estados Unidos,

umentando de 21 millones en 1990 a 27 millones en 2010. La prevalencia global de OA de cadera y rodilla se acerca al 5 por ciento en adultos mayores de 18 años, teniendo en cuenta las diferencias entre áreas rurales y urbanas, y entre regiones de ingresos altos y bajos a moderados. Esta tasa está destinada a aumentar como consecuencia del envejecimiento poblacional y un aumento en la incidencia de obesidad (25).

La prevalencia de OA también aumenta con la edad, estimándose que en el grupo de pacientes de 50 a 69 años hay 10% de OA sintomática de cadera y rodilla en hombres y un 14% en mujeres, el cual aumenta a un 18% y 25% respectivamente, en el grupo de 70 años o más (24).

2.3. Patogenia de la osteoartritis

Existen múltiples factores que influyen en el desarrollo de la OA, por lo cual es erróneo considerarla únicamente una enfermedad degenerativa de las articulaciones ya que su patogenia es mucho más compleja que el simple desgaste (26).

A medida que avanza la OA, paulatinamente se afecta a toda la articulación, lo que resulta en fallas de los componentes articulares. Sin embargo, la OA no progresa a un ritmo similar en todas las personas y no todas con una enfermedad temprana desarrollarán una OA más grave; lo cual hace complejo predecir qué pacientes presentarán etapas graves de la enfermedad (27-28).

Uno de los principales componentes afectados es el cartílago articular que tiene como función principal proporcionar una superficie que disminuya la fricción y permita el movimiento de la articulación, gracias a la presencia de ácido hialurónico y proteoglicano-4; (29). Los primeros cambios que aparecen en la OA se observan en el cartílago articular el cual inicialmente se inflama a medida que la red de colágeno se afloja, lo que permite que los proteoglicanos hidrófilos atraigan agua y

se expandan, como efecto secundario del aumento de la presión articular, adicionalmente hay un incremento en la actividad de los condrocitos, que proliferan y forman grupos en respuesta a la pérdida de matriz debido a la producción continua de proteasas impulsada por citocinas proinflamatorias y fragmentos de proteínas de la matriz que retroalimentan y estimulan a los condrocitos de manera autocrina y paracrina para producir más citocinas y proteasas. Hay que resaltar que el cartílago tiene una capacidad limitada de reparación y una vez que el colágeno se degrada y se pierde, llevando a una progresiva muerte de los condrocitos dando como resultado áreas de la matriz desprovistas de células (30-31).

Otro de los componentes que se puede observar en la patogenia de la OA es el engrosamiento del hueso subcondral (esclerosis ósea) que se produce debido al aumento de la producción de colágeno mal mineralizado, formando osteofitos (espolones óseos) en los márgenes de las articulaciones, a menudo en el sitio de inserción de tendones o ligamentos. En la enfermedad más avanzada, se producen quistes óseos, pero normalmente no se observan erosiones óseas (32). La mayoría de las personas con OA sintomática presentarán algún grado de inflamación sinovial (sinovitis) y/o hipertrofia sinovial durante el curso de la OA, sin embargo, este fenómeno es menor al observado en otras artritis inflamatorias, ya que el número de leucocitos en el líquido articular no es tan elevado y rara vez supera las 1000 a 2000 células por mililitro en comparación con artritis reumatoide donde el número de leucocitos del líquido sinovial suele superar los 2000; (30-33). La sinovitis contribuye al dolor y la progresión de la enfermedad, incluida la destrucción del cartílago, mediada por la producción de factores proinflamatorios y proteínas denominadas patrones moleculares asociados al daño (DAMP). También se ha encontrado en líquido sinovial de articulaciones con OA factores como son IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-36, oncostatina M (OSM), oncogén relacionado con el crecimiento (GRO) -alfa, quimiocina (motivo CC) ligando 19 (CCL19), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) -1beta, alarminas (proteínas S100) y TGF-alfa los cuales promueven la sinovitis al atraer macrófagos hacia la articulación y

promueven la degradación de la matriz al estimular la expresión de varias proteasas (34).

En cuanto al resto de tejidos blandos como son los ligamentos, la cápsula articular y, en la rodilla los meniscos, también suelen verse afectados por la OA. El engrosamiento de la cápsula articular junto con los osteofitos contribuyen al agrandamiento observado en las articulaciones con OA y también es usual encontrar desgarros en los ligamentos y el menisco, sin antecedentes de lesión previa (33,34).

2.3.1. Factores de riesgo

Entre los principales factores de riesgo que influyen en el desarrollo de OA se pueden encontrar:

- **Envejecimiento:** Los cambios en la matriz incluyen adelgazamiento del cartílago articular con la edad, hidratación reducida y acumulación de proteínas que contienen productos finales de glicación avanzada (AGE), los cuales provocan mayor reticulación del colágeno, lo que resulta en propiedades biomecánicas alteradas caracterizadas por una mayor "fragilidad" (38), otros de los cambios que también se observa en el envejecimiento es la condrocalcinosis, la cual se debe con mayor frecuencia a la acumulación de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (CPP) que conllevan a la alteración de las propiedades mecánicas de los tejidos articulares y la inflamación inducida por cristales, lo cual conlleva a la estimulación de mediadores proinflamatorios (31-37).
- **Lesión articular:** La OA puede desarrollarse después de lesiones que resultan en desgarros de ligamentos y/o meniscos, o después de lesiones como fracturas que involucran la articulación (32). Se ha encontrado que una gran cantidad de mediadores inflamatorios, incluido el factor de necrosis

tumoral (TNF) -alfa (elevado seis veces) y la interleucina (IL) -6 (elevado 1000 veces), están presentes poco después de la lesión (37-38).

- **Obesidad:** El exceso de peso produce un aumento de la carga en la articulación, pero existe una creciente evidencia de una contribución metabólica a la OA; esto explicaría la asociación de la obesidad con la OA y por qué no todos los individuos con sobrepeso y obesidad desarrollan OA de rodilla o cadera (31). Los macrófagos dentro del tejido adiposo son una fuente de citocinas proinflamatorias, incluidas IL-6 y TNF-alfa, y los adipocitos producen adipocinas como la leptina. Las citocinas asociadas con la obesidad pueden promover un estado proinflamatorio sistémico de bajo grado que podría contribuir al desarrollo de OA (39).
- **Genética:** Las formas hereditarias de OA debido a ciertas mutaciones raras en los tipos de colágeno II, IX o XI, que son colágenos estructurales que se encuentran en el cartílago articular, dan como resultado OA prematura que puede comenzar desde la adolescencia, lo que resulta en una forma de artritis destructiva severa (31). Las formas menos graves de OA también tienen un componente genético entre los más estudiados se encuentra para polimorfismos en el gen que codifica el factor de crecimiento y diferenciación (GDF) -5; (40).
- **Anatómicos:** La forma de la articulación, en particular de la cadera, puede influir en el desarrollo de la OA. La displasia acetabular congénita se asocia con OA de cadera prematura que a menudo requiere reemplazo articular. Un factor anatómico importante relacionado con la artrosis de rodilla es la alineación de las extremidades inferiores. Los individuos que tienen una alineación en varo (piernas arqueadas) tienen un mayor riesgo de OA tibial-femoral medial, mientras que aquellos con una alineación en valgo (rodilla golpeada) tienen riesgo de OA tibio-femoral lateral (41).

- **Sexo:** La OA de manos y rodillas es más común en mujeres que en hombres, mientras que la OA de cadera es igualmente prevalente (23).

2.4. Clasificación de la osteoartritis

La osteoartritis generalmente se clasifica como primaria o idiopática cuando no existe una predisposición única reconocida y secundaria cuando existe una patología predisponente; aunque como se mencionó anteriormente en la mayoría de los casos, la patogenia es multifactorial, incluso en la OA primaria los factores etiológicos genéticos y ambientales se van definiendo paulatinamente (42).

Tabla 1. Clasificación de la OA.

Primaria (idiopática)	Secundaria
Localizada	Postraumática
- Manos y pies	Congénita–del desarrollo
- Rodilla	- Localizada: cadera, alteraciones mecánicas locales (valgo-varo)
- Cadera	- Generalizada
- Columna	1. Displasias óseas
Generalizada: 3 o más articulaciones	2. Enfermedades metabólicas
	3. Enfermedades por depósito de calcio
	4. Otros trastornos de los huesos y las articulaciones (Necrosis avascular, artritis reumatoide, enfermedad de <i>Paget</i> , acromegalia, neuropatías, entre otras.)

Tomado de: Hart, DJ y Spector, TD (1995). La clasificación y evaluación de la osteoartritis. *Reumatología clínica de Baillière*, 9 (2), 407–432. doi:10.1016 / s0950-3579 (05) 80198-0.

En cuanto a la clasificación por severidad de la OA existen múltiples escalas para las diferentes articulaciones, pero vale la pena realizar una revisión a la de Kellgren y Lawrence (KL), ya que la radiografía simple sigue siendo un pilar en el diagnóstico de OA y la artrosis de rodilla es una de las más prevalentes, siendo el eje de la investigación. Los primeros intentos formalizados de establecer un esquema de clasificación radiográfica para la OA fueron descritos por Kellgren y Lawrence (KL) en 1957; (43) y en la actualidad esta sigue siendo el método más común de clasificación de la OA (44). Esta clasificación se describió originalmente mediante radiografías AP de rodilla; a cada radiografía se le asignó un grado de 0 a 4, que se correlacionó con el aumento de la gravedad de la OA, donde el grado 0 corresponde a la no presencia de OA y el grado 4 significa OA severa (45).

Tabla 2. Clasificación de Osteoartritis de Kellgren y Lawrence

Grado 0	Sin hallazgos de OA en la radiografía.
Grado 1	Estrechamiento dudoso del espacio articular con posible formación de osteofitos.
Grado 2	Posible estrechamiento del espacio articular con formación definida de osteofitos.
Grado 3	Estrechamiento definido del espacio articular, formación moderada de osteofitos, algo de esclerosis y posible deformidad de los extremos óseos.
Grado 4	Gran formación de osteofitos, un estrechamiento severo del espacio articular con esclerosis marcada y una deformidad definida de los extremos óseos.

Tomado de: Kohn, Mark D et al. "Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis." Clinical orthopaedics and related research vol. 474,8 (2016): 1886-93. doi:10.1007/s11999-016-4732-4.

2.5. Diagnóstico de la osteoartritis

En cuanto al diagnóstico de la OA, este debe ser temprano, lo que permite iniciar rápidamente el manejo adecuado, buscando controlar la sintomatología del dolor y tratar de intervenir sobre la progresión de la enfermedad; de esta manera se busca mejorar la calidad de vida de los pacientes con el objetivo de retardar o prevenir intervenciones quirúrgicas mayores, como lo es el reemplazo articular.

Clínica: Es la principal herramienta diagnóstica. Ante un paciente con sospecha clínica de OA se deben investigar los antecedentes y datos clínicos: historia familiar, factores de riesgo y eventos desencadenantes de OA. La causa más importante de consulta del paciente con OA de rodilla es el dolor; además, el paciente puede reportar limitación funcional e incapacidad (46).

- **Dolor:** En relación con el dolor es importante definir sus características: intensidad, localización, frecuencia, duración (agudo o crónico), variabilidad (dolor en movimiento, reposo o permanente), asociación con actividades como marcha en plano o en superficies irregulares, severidad del dolor. Para evaluar la intensidad del dolor se recomienda utilizar la escala verbal análoga de dolor (De 1 a 10, siendo 1 un dolor de intensidad leve y 10 un dolor severo); finalmente, es necesario determinar el Impacto del dolor: cambio en las actividades, movilidad y humor, limitación de la función (actividades de la vida diaria como levantarse de una silla, subir o bajar escaleras, actividades laborales, recreativas o deportivas) (46).
- **Alteración de la función:** En los últimos años se han desarrollado escalas que permiten evaluar en su conjunto los síntomas cardinales de la gonartrosis, dolor y función; pueden resultar útiles para una valoración inicial más precisa del compromiso del paciente y para el seguimiento. Las escalas de WOMAC y Lequesne están traducidas al español y validadas en algunos países, pero no en Colombia, lo cual puede controvertir su uso, sin embargo existen y se aplica en otros escenarios (47-48).

Al examen físico se debe evaluar la marcha y el alineamiento articular con el paciente de pie. Se puede observar cojera, inestabilidad y mala alineación de los miembros inferiores (deformidad en valgo o varo). En decúbito supino se puede encontrar aumento del volumen de la articulación el cual, en unos casos, puede deberse a derrame articular; algunas veces se observa una limitación para la

extensión que ocasiona una retracción en flexión de la rodilla. Se debe examinar la articulación con el movimiento pasivo durante el cual se pueden percibir crepitaciones o roces que son característicos de esta patología. Se puede determinar si hay dolor con el movimiento y limitación de la flexión, también se debe examinar el compartimento patelofemoral que frecuentemente se encuentra comprometido (49-50). Finalmente, es importante evaluar la fuerza muscular y la medida de la circunferencia del muslo para determinar atrofia muscular uni o bilateral.

Radiografía: La radiografía simple, es considerada una herramienta de bajo costo y sigue siendo el método estándar para hacer diagnóstico y evaluación de OA de rodilla en la mayoría de los pacientes. En rodilla la radiografía simple AP, con carga, en chasis 14x17, la radiografía lateral y las radiografías axiales de rótula (proyección de Merchant y test de Rosenberg) son suficientes para evaluar el espacio articular, detallar los ejes mecánicos básicos, definir presencia o ausencia de osteofitos y cuerpos libres articulares. Los cambios radiográficos característicos de la OA son: estrechez asimétrica del espacio articular, esclerosis subcondral, quistes subcondrales y osteofitos. No obstante, la radiografía simple es un método con baja sensibilidad para detectar OA de rodilla cuando se le compara con la resonancia (46).

- **Criterios radiológicos de clasificación:** El método más común para la definición radiográfica de OA es la clasificación de Kellgren y Lawrence (K/L) consistente en un sistema de graduación y atlas que ha sido utilizado por varias décadas. Este método clasifica la OA en 5 niveles, de 0 a 4, definiendo la OA por la presencia definitiva de un osteofito (Grado=2), y grados más severos por la aparición progresiva de estrechamiento del espacio articular, esclerosis, quistes y deformidad (50).
- **Resonancia magnética (RMN):** La resonancia es un mejor método que la radiografía para el diagnóstico temprano de OA, pero no tiene indicaciones

específicas. Con las nuevas técnicas de resonancia (resonancia con gadolinio) se tiene una posibilidad más clara de establecer un diagnóstico confiable y exacto del estado del cartílago articular. No obstante, debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes mayores de 40 años pueden tener cambios degenerativos en la RNM sin presentar sintomatología, por lo cual su interpretación debe ser analizada individualmente evitando de esta manera generar intervenciones quirúrgicas innecesarias (46). Hay varios tipos, modalidades e instrumentos dentro de la resonancia. El MRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS); el Hip Osteoarthritis MRI Score (HOAMS) y el Oslo Hand Osteoarthritis MRI score (OHOA-MRI), son sistemas semicuantitativos de clasificación de la patología articular por medio de RNM. Los instrumentos cuantitativos son los que miden el volumen del cartílago (51). La resonancia convencional no es el método de elección para el diagnóstico temprano de OA.

2.6. Tratamiento de la osteoartritis

Los objetivos del tratamiento de la OA son disminuir el dolor, mejorar la función articular y modificar los procesos de daño articular (52). Debido a los pocos efectos que se obtienen de las monoterapias en la OA se observa una tendencia a utilizar combinación de enfoques terapéuticos (53). El manejo también debe ser individualizado y enfocarse en los factores modificables que contribuyen al dolor, particularmente la presencia de mala alineación articular, debilidad muscular, sobrepeso y obesidad, y la depresión asociada (54). Entre las intervenciones terapéuticas podemos encontrar 2 grandes grupos como son:

Terapias no farmacológicas: las cuales incluyen control de peso, ejercicios, aparatos ortopédicos y ortesis.

- Los ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento muscular prescritos de manera adecuada tienen un buen impacto en la mejoría del dolor y la

funcionalidad de las articulaciones, pero deben ser prescritos de manera óptima e individualizada según cada paciente (54).

- La pérdida de alrededor de 10% del peso corporal se ha asociado con una reducción significativa del dolor en pacientes con sobrepeso/obesidad con OA de rodilla después de 18 meses (53-55).
- Las rodilleras para pacientes con mala alineación tibio-femoral o femoro-rotuliana pueden mejorar el dolor y deben considerarse como tratamientos complementarios (56).

Terapias farmacológicas: Los principales medicamentos utilizados en el tratamiento farmacológico de la OA incluyen los AINEs (Anti inflamatorios no esteroideos) orales y tópicos, la Capsaicina tópica, la Duloxetina y los glucocorticoides o el *Ácido Hialurónico* intra articulares según el contexto clínico del paciente. En los pacientes con una o pocas articulaciones afectadas se prefiere el uso de AINEs tópicos por tener un mejor perfil de seguridad y eficacia similar a los orales (57), sin embargo cuando los pacientes no presentan un buen control del dolor con esto se debe recurrir a los AINEs orales o también se plantea su uso cuando existe afectación de múltiples articulaciones o con OA de cadera.

Otro fármaco que se utiliza con frecuencia en la OA que afecta múltiples articulaciones y que los pacientes por sus comorbilidades no pueden recibir terapia con AINEs, es la Duloxetina, con muy buena respuesta en pacientes con OA de rodilla. Otra opción que según la literatura no se debe indicar de manera rutinaria es la utilización de glucocorticoides intraarticulares ya que poseen una corta duración (alrededor de cuatro semanas) y se ha encontrado que pueden generar efectos deletéreos sobre el cartílago articular e incluso promover la progresión de la OA (59,60). El beneficio del ácido hialurónico (AH) intraarticular también es controvertido para la artrosis de rodilla y cadera ya que la mayoría de las pruebas demuestran poca superioridad sobre el placebo intraarticular (58).

Otro fármaco que se utiliza de manera frecuente en el tratamiento de la OA es el Acetaminofén, pero múltiples estudios han encontrado que tiene efectos poco significativos como analgésico en estos pacientes por lo cual ya no se considera en la primera línea de tratamiento (59-60). Otras terapias también utilizadas en la osteoartritis son suplementos como la Glucosamina y la Condroitina, pero múltiples estudios han encontrado que tienen un efecto insignificante en los síntomas OA e incluso a dosis altas de Glucosamina (1500 mg / día) o Condroitina (800 mg / día), tienen efectos muy pequeños en comparación al placebo (61-64).

Por último se encuentra el tratamiento quirúrgico, el cual principalmente se basa en la realización de artroplastia total, que es muy eficaz en pacientes con artrosis avanzada de rodilla y cadera cuando las terapias conservadoras no han logrado mejoría sintomática en los paciente (65), sin embargo, se ha encontrado que muchos de los pacientes sometidos a estos procedimientos a largo plazo presentan dolor postoperatorio moderado o intenso (66). Además, se debe tener en cuenta que los pacientes pueden presentar complicaciones graves y requerir más de una intervención quirúrgica, especialmente debido a la edad cada vez más joven de los pacientes en los que se realiza la cirugía (67). Otra de las opciones quirúrgicas es la artroscópica, especialmente para la artrosis de rodilla que incluye la realización de menissectomía parcial, desbridamiento o la realización de ambos, aunque la literatura también describe beneficios no clínicamente significativos sobre el tratamiento conservador o la cirugía con placebo (67).

Es por esto que últimamente se ha visto un aumento en el número de investigaciones de otro tipo de terapias alternativas que ayuden a mejorar los síntomas de estos pacientes sin necesidad de requerir una intervención quirúrgica. Entre ellos se destaca el plasma rico en plaquetas (PRP) en pacientes con OA de rodilla; la evidencia de utilización de PRP intraarticular ha demostrado resultados significativos en la mejoría del dolor y la función de la rodilla con respecto al placebo intraarticular y la AH intraarticular hasta 12 meses después de la inyección (62-68). Sin embargo, la evidencia aún es limitada debido al alto riesgo general de sesgo en

los ensayos previos y la gran variabilidad entre los estudios con respecto al número de inyecciones (generalmente de una a cuatro), el intervalo entre inyecciones, la preparación del PRP y el volumen inyectado (69,70).

2.7. Definición de células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales (MSC) son células adultas multipotentes, con morfología fibroblastoide y plasticidad hacia diversos linajes celulares como condrocitos, osteocitos y adipocitos, entre otros; estas pueden ser aisladas y expandidas en medio de cultivo debido a sus propiedades de adhesión al plástico, diferenciación y proliferación *in vitro* (71-76). La Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) ha sugerido criterios mínimos para definir una MSC: a) adherencia al plástico bajo condiciones estándar de cultivo; b) expresión de marcadores de superficie como CD105, CD90, CD73 y ausencia de marcadores, sobre todo hematopoyéticos, incluyendo CD45, CD34, CD14 y CD11b; c) capacidad de diferenciación *in-vitro* hacia los otros linajes de origen mesodermal (adipocitos, condrocitos, osteoblastos) (52). La médula ósea (MO) es la fuente mejor caracterizada de MSC. Su recuperación requiere, por ende, de una punción de MO. El volumen aspirado va entre 60 y 70 mL y las MSC corresponden entre 0,001 y 0,01% de las células nucleadas aisladas (77), variando en función de la edad del donante. Alternativamente, ha sido posible aislar MSC del tejido adiposo, timo, bazo, placenta, cordón umbilical, gelatina de Wharton, pulmón, sangre, hígado, tejido dental (pulpa, ligamento periodontal, etc.) y tejido endometrial (76-79).

Para la identificación de estas células se ha propuesto un grupo de moléculas que se expresan en su membrana y comprenden: moléculas de adhesión (icam-1, icam-2, vcam-1, lfa-3, alcam, CD72), receptores de matriz extracelular como las integrinas α e isoformas β ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ αv , $\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 4$), (46-48), receptor de colágeno ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$), laminina ($\alpha 6\beta 1$, $\alpha 6\beta 4$), fibronectina ($\alpha 3\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$) y vitronectina ($\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 3$), moléculas que participan en las interacciones célula-célula y célula matriz-extracelular. Sin embargo, estos marcadores también pueden estar presentes en

células endoteliales y musculares y se pueden expresar de forma transitoria durante el proceso de diferenciación (73).

2.8. Mecanismo de acción de la MSC en la Osteoartritis

Aunque el mecanismo de acción aún no está del todo aclarado, el uso de las MSC se basa en su propiedad antiinflamatoria, ya que inhiben la maduración de los linfocitos y monocitos; con esta inhibición disminuye la expresión de células Natural Killers (NK), macrófagos y células T. Todo esto tendría como resultado una disminución de la respuesta inflamatoria y la apoptosis celular en la articulación, con lo que teóricamente podría prevenir el deterioro del cartílago y por tanto, la progresión de la osteoartritis (80). En los últimos años las MSC ha presentado un incremento en estudios para el tratamiento de la OA, esto gracias a su potencial para diferenciarse en tejido cartilaginoso, sus efectos paracrinos, antiinflamatorios e inmunomoduladores, a través de la liberación de varios factores de crecimiento y citosinas (81). En diferentes estudios clínicos la utilización de las MSC para la osteoartritis de rodilla ha demostrado alivio del dolor, mejoría funcional e incluso la regeneración del cartílago, sin embargo, los estudios son muy diferentes respecto al tipo de células utilizadas y las dosis, por lo cual aún no existe un consenso claro (82-83).

Aunque la regeneración exitosa del cartílago representa una alternativa prometedora, mínimamente invasiva y no quirúrgica, se deben resolver muchos inconvenientes antes de implementar este procedimiento; el principal de estos es que el mecanismo de regeneración sigue sin estar claro ya que podría deberse a los efectos secretores de las células madre inyectadas, al injerto directo y la diferenciación de las células madre que se introdujeron en las articulaciones enfermas o a la combinación de efectos secretores y al injerto directo de las células madre (84). El método del trasplante de células debe estudiarse en detalle: la dosis más óptima de las células madre a inyectar, el mejor modo de inyección, el mejor

método para promover la adherencia de las células madre a las lesiones y el mayor crecimiento potencial; además estudiar su eficacia respecto a otros. Otro aspecto importante que también se debe tener en consideración es el potencial teórico de efectos adversos como la tumorigénesis o el rechazo inmune del huésped, principalmente cuando se utilizan células alogénicas, pero también hace falta la realización de más estudios para definir los verdaderos efectos adversos de esta intervención (84-90).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Evaluar la calidad de la evidencia sobre la eficacia clínica y radiológica del uso de las células mesenquimatosas intraarticulares en comparación con otros tratamientos intraarticulares (placebo, corticoesteroides y ácido hialurónico intraarticular) contra la osteoartritis de rodilla de cualquier etiología para pacientes adultos, reportada entre 2016 y 2021.

3.2. Objetivos específicos

- Describir las características de los ensayos clínicos disponibles en la literatura que han evaluado la eficacia clínica y radiológica de las células mesenquimatosas intraarticulares en comparación con otros tratamientos intraarticulares (placebo, corticoesteroides y ácido hialurónico intraarticulares) contra la osteoartritis de rodilla.
- Evaluar sistemáticamente el efecto de las células mesenquimatosas intraarticulares versus otros tratamientos intraarticulares (placebo, corticoesteroides y ácido hialurónico intraarticulares) sobre la mejoría clínica (mejoría del dolor, la rigidez y la funcionalidad articular).
- Evaluar sistemáticamente el efecto de las células mesenquimatosas intraarticulares versus otros tratamientos intraarticulares (placebo, corticoesteroides y ácido hialurónico intraarticulares), sobre la mejoría de parámetros radiológicos (según la clasificación de Kellgren y Lawrence).
- Sintetizar la información científica disponible sobre los efectos adversos de las células mesenquimatosas intraarticulares para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla.

4. Metodología

4.1. Tipo de estudio

Diseño investigativo del tipo Revisión Sistemática de la Literatura (RSL) sobre intervención. Estas son investigaciones científicas secundarias, en tanto, sintetizan, analizan, comparan y evalúan los aspectos metodológicos y los resultados de estudios originales primarios alrededor de un tema concreto (91-93).

Esta metodología se centra en la evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios con el propósito de comprender de manera adecuada la información actual sobre un tema y su veracidad (91). Las revisiones sistemáticas emplean un método exhaustivo para la obtención de información bajo criterios explícitos y reproducibles, además de un amplio control de calidad para evitar conclusiones sesgadas, lo cual le otorga su carácter científico (92).

4.2. Pregunta PICO

Pacientes - Pacientes adultos con osteoartritis de cualquier etiología.

Intervención - Utilización de células mesenquimatosas 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 el The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Secundario: Mejoría de parámetros radiológicos (según clasificación de Kellgren y Lawrence).

4.3. Estrategia de búsqueda

Esta revisión sistemática se realizó empleando las recomendaciones de la Guía PRISMA, asegurándose de que se cumpla con los ítems de las listas de chequeo

(21). De esta manera, se emplearon como términos de búsqueda, los siguientes descriptores DeCS y MeSH descritos en la Tabla 3.

Tabla 3. Descriptores DeCS y MeSH

Item pregunta PICO	DeCS	MeSH
P. Pacientes adultos con Osteoartritis de rodilla	Osteoartritis Rodilla Osteoartritis de la Rodilla	Osteoarthritis Knee Osteoarthritis, Knee
I. inyección intraarticular de células madre mesenquimatosas	Células Madre Mesenquimatosas Inyecciones Intraarticulares	Mesenchymal Stem Cells Injections, Intra-Articular
C. Inyección intraarticular de placebo, ácido hialurónico y corticoesteroides	Placebos Corticoesteroides Ácido Hialurónico Inyecciones Intraarticulares	Placebos Adrenal Cortex Hormones Hyaluronic Acid Injections, Intra-Articular
O. Principal: Mejoría clínica (mejoría del dolor, la rigidez y la funcionalidad articular mediante el The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Secundario: Mejoría de parámetros radiológicos (según clasificación de Kellgren y Lawrence).	Artralgia Rango del Movimiento Articular Diagnóstico por Imagen Radiografía	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 (**Ver anexo 1**).

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 antes mencionado y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Se crearon los registros pertinentes.

Después, mediante la lectura de título y resumen, dos revisores independientes realizaron la tamización de estudios de manera ciega con el uso del software Rayyan, verificando que respondieran o pudieran responder a la pregunta PICO. Se había planteado 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.

4.4. Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que cumplieron con las siguientes características:

- Evalúen como única intervención: la utilización de células mesenquimatosas intraarticulares sin importar su concentración para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla en adultos;
- Tengan como grupo de comparación: a pacientes adultos con otros tratamientos intraarticulares (placebo, corticoesteroides y ácido hialurónico) contra la osteoartritis de rodilla;
- Evalúen como desenlace principal: la mejoría clínica (mejoría del dolor, la rigidez y la funcionalidad articular) mediante el The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC);
- Evalúen como desenlaces secundarios mejoría de parámetros radiológicos (según clasificación de Kellgren y Lawrence);
- Indiquen su publicación entre enero de 2016 y julio de 2021;
- Sean ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados en idioma inglés y español y sin importar su número de participantes.
- Que esté disponible su texto completo.

4.5. Criterios de exclusión

- Que no tengan datos completos y variables de análisis necesarias para la realización de la revisión sistemática;
- Que realicen aplicación de células mesenquimatosas en otras articulaciones diferentes a la rodilla;
- Que realicen la aplicación de células mesenquimatosas en animales;
- Estudios que realicen tratamientos artroscópicos, es decir, perforación subcondral, estimulación de la médula ósea, abrasión, micro-fracturas o desbridamiento artroscópico.

4.6. Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgos

Para identificar el riesgo de sesgos en los artículos incluidos y evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados controlados, 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 (94-96).

Tabla 4. Escala de validación de la calidad de un ensayo clínico, adaptado de: Jadad AR, Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996.

ESCALA DE JADAD		
CRITERIOS	SI	NO
¿Se explica en la descripción del estudio que fue aleatorizado?	1	0
¿Se explica en la descripción del estudio que fue doble ciego?	1	0
¿Se describen las pérdidas y abandonos?	1	0
¿Fue la aleatorización apropiada?	1	-1
¿Fue el enmascaramiento apropiado?	1	-1
Si la suma de puntos es menor de 3, el ensayo es de baja calidad		

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 (97), 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.

4.7. 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. **(Ver Tabla 5).**

5. Consideraciones Éticas

El presente proyecto no requiere evaluación por comité de bioética, ya que se trata de una revisión sistemática de la literatura de artículos publicados en bases de datos científicas. No se aplicarán instrumentos a individuos, no se tendrá contacto con pacientes, ni con cuidadores, no se realizará la investigación en ninguna institución de salud. El proyecto se considera como “sin riesgo” de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993; (98-99).

6. Resultados

La **Figura 1** ilustra el proceso de selección de artículos; en total se recuperaron 33.885 artículos principalmente en idioma inglés encontrados en su mayoría en bases de datos como Science Direct, Lilacs y Web Of Science y por el contrario las bases de datos en español como Scielo aportaron pocos estudios a la búsqueda; por medio del software Rayyan - Intelligent Systematic Review se procedió a realizar la eliminación de artículos duplicados donde se encontraron 16.846, esto tal vez relacionado con la amplia búsqueda en múltiples bases de datos y el gran número de términos utilizados. Al terminar de tamizar los duplicados, se recuperaron 17.039 artículos con título y resumen, se realizó una selección en la que se excluyeron principalmente investigaciones realizadas en animales, que incluían articulaciones diferentes a las rodillas o que tenían tratamientos coadyuvantes o diferentes a las células mesenquimales, entre estos encontramos un gran número de artículos que se eliminaron por tener tratamiento con plasma rico en plaquetas: al final de esta selección se recuperaron 163 artículos completos, de los cuales se excluyeron 80 artículos por las siguientes razones: Razón 1: Por tener una intervención diferente a la planteada en el objetivo de la revisión y la utilización de tratamientos combinados, como cirugías, fármacos o ultrasonido, Razón 2: Tipo de estudio inadecuado (revisiones sistemáticas, cartas al editor, estudios de cohorte, estudios de casos y controles), Razón 3: Población incorrecta o método de diseño incorrecto (no corresponde ECA, estudios de población en animales o resúmenes de congresos). Finalmente, una vez ejecutado el tamizaje de los artículos, se incluirán en la revisión sistemática un total de 22 artículos que cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión, 21 en idioma inglés y uno de ellos en idioma chino (100-121).

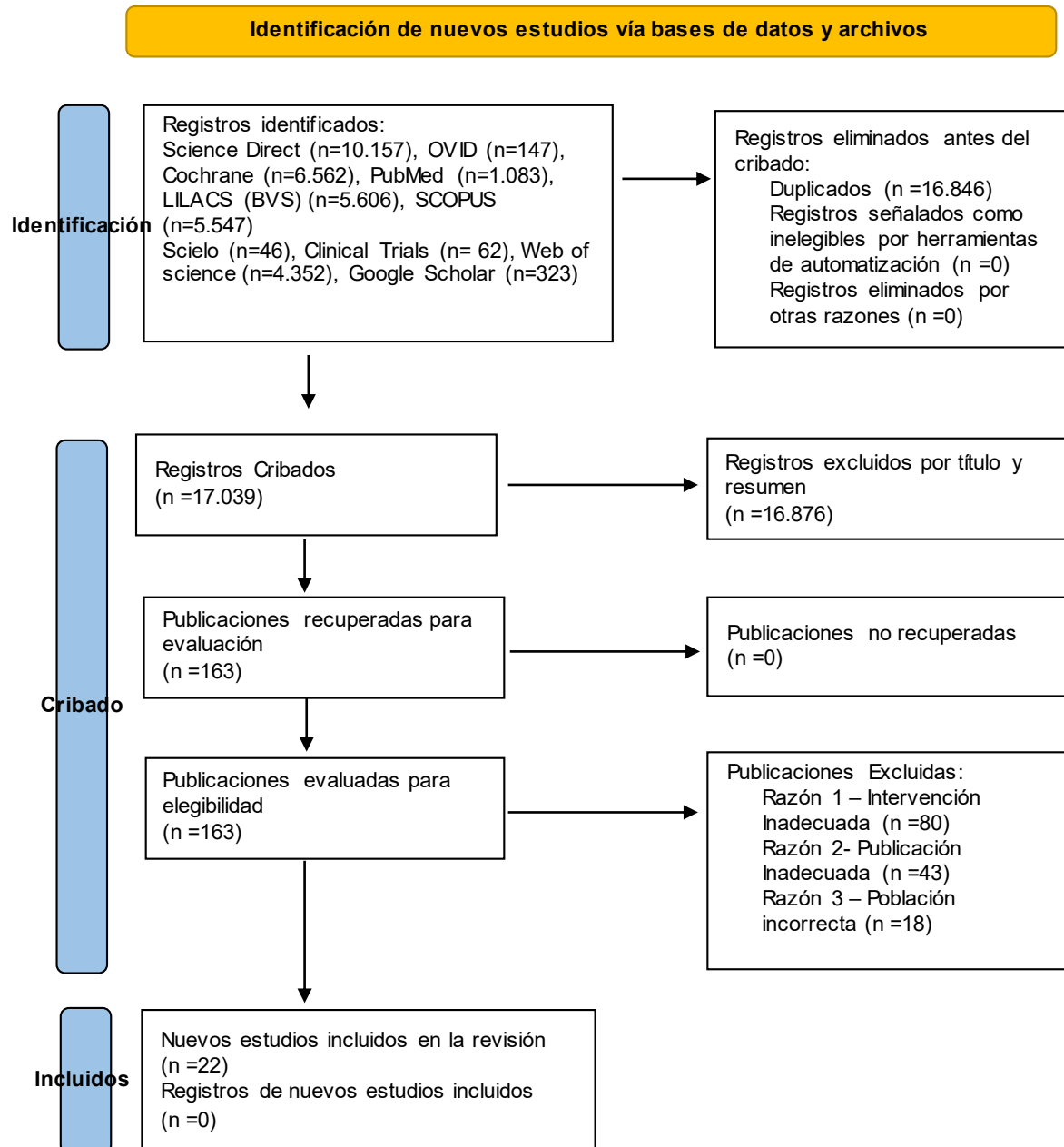


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

Fuente: Elaboración propia por los autores.

6.1. Características de los estudios

La **Tabla 5** resume las características de los artículos. Dieciséis son 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. (100-121). Un total de 422 pacientes fueron tratados con una variedad de células madre mesenquimales, y un total de 246 de los pacientes sirvieron como controles. 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. (100-121)

Del total de ensayos, 9 realizaron estudio con células estromales mesenquimales derivadas de médula ósea (BM-MSC) (100,102,104,108,110,111,112,1114,115), 8 de células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AD-MSC) (101,103,113,116,117,118,119,120), 2 de células estromales mesenquimales derivadas del cordón umbilical (97,103), 1 derivadas de la placenta (99) y 2 de la fracción vascular estromal (SVF) (106,121), de los cuales en su mayoría se realizaron utilizando como control el Ácido Hialurónico (HA) (100, 102, 104, 108, 109, 121, 115), 5 artículos no utilizaron grupo control (103,107,121,111,120), 1 artículo utilizó acetaminofén (114) y otras medidas conservadoras como la actividad física como control (113).

Cinco ensayos realizaron evaluación de múltiples concentraciones de células, 2 de AD-MSC (113,120), uno de estos artículos incluso evaluó la diferencia de aplicación de una única dosis en comparación a la aplicación de múltiples dosis (113), 1 de BM-MSC (100), 1 de SVF (121) y 1 de células derivadas del cordón umbilical (103)

Tabla 5. Características de los estudios incluidos en la RSL.

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 -	- BM- MSC Dosis baja: 27,1 - BM- MSC Dosis Alta: 28,5 -	inyección de BM- MSC (dosis baja: 1 x 10 ⁷ células; dosis alta: 1 x 10 ⁸ células) + HA	- 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	Autólogo	3, 6, 12 M
Lee et al. (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 x 10 ⁸	II-IV	Placbo	WOMAC,EVA, ROM	Autólogo	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 x 10 ⁷	I-III	HA	WOMAC,EVA, SF-36	Autólogo	12M

AI-Najar (2017)	-BM- MSCs 13	-BM- MSCs 46,15% H y 53,85% M	50	No Reportan	BM-MSCs 61 × 10 ⁶ ± 0,6 × 10 ⁶	II (N= 5) III (N=8)	Sin Control	KOOS y RMN	Autólogo	24M
MATASJ ose (2019)	- Cordón umbilical -MSCs DU: 9 - Cordón umbilical -MSCs Repetida: 9 -Control: 8	- 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 inico y a los 6 meses	- Cordón umbilical - MSCs DU: II (N=5), III (N=5) - Cordón umbilical - MSCs Repetida: II(N=6), III(N=4) -Control: II(N=7), III(N=2)	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	72%H 28%M	60	27,1	52 ml	I-III	Solución Salina	EVA	Autólogo	6M

	derecha: 12									
Soltani (2019)	-Placenta MSCs:10 - Control:1 0	No reporta	No reporta	No reporta	0,5–0,6 × 10 8	II-IV	Solución Salina	EVA, KOOS, ROM, RMN	Alogénico	24 Semanas
Tsubosak a (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 X106	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	- Cordón umbilical - MSCs: 28,31 ± 2,48 -Control: 27,19 ± 3,78	(2- 3)X107=2,5 -3ml	No reportan	HA	Lysholm, WOMAC, SF- 36	Alogénico	6M
Bastos y col. (2018)	- BM- MSC:16	- BD- MSC:62,5 % H y 37,5%M	- BD- MSC: 55.7±7.8	- BD- MSC: 30.6±4.5	40×106 40×106 + PRP	- BD-MSC: I(N=1) II(N=7) III(N=5) IV(N=3)	Corticoi de	KOOS y ROOM	Autólogo	12M

	- BM- MSC + PRP:14 -Control: 17	- BD- MSC + PRP:35,7 %H y 64,3%M -Control: 52,9% H y 47,1%M	- BD- MSC + PRP: 60.8±9.9 -Control: 55.9±13.4	- BD- MSC + PRP: 28.9±4.9 -Control: 31.0±4.7		- 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)				
Chahal y col. (2019)	- BM- MSC:12	- BD- MSC:58,3 % H y 41,7% M	- BD- MSC:56	- BD- MSC:25,8	50 millonesde células estromales mesenquim ales de la médula ósea	- BD- MSC II(N=1) III(N=11)	Sin control	WOMAC, RMN y KOOS	Autólogo	12M
Emadedi n (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	40X106	- BD- MSC: II(N=2) III(N=13) IV(N=4) -Control: II(N=1) III(N=20) IV(N=3)	Placebo	WOMAC,EVA	Autólogo	6M
FreitagJul ien (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 × 106 ADMSCs	II-III	Tratami ento conserv ador	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	Acetami nofen 500mg 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	25/50/75/10 0 X106	II-III	HA	WOMAC, EVA	Alogénico	12M
Hong (2018)	--AD- MSCs rodilla derecha y placebo en la izquierda: 8	--AD- MSCs rodilla derecha y placebo en la izquierda: 25% H y 75%M	--AD- MSCs rodilla derecha y placebo en la izquierda: 51 ± 5.95	--AD- MSCs rodilla derecha y placebo en la izquierda: 26.63 ± 1.62	4 ml	II-III	HA	WOMAC, RMN y ROM	Autólogo	12M
Jo (2017)	- AD- MSCs rodilla izquierda y placebo en la derecha: 8	- AD- MSCs rodilla izquierda y placebo en la derecha: 12,5%H y 87,5%M	- AD- MSCs rodilla izquierda y placebo en la derecha: 53 ± 10.97	- AD- MSCs rodilla izquierda y placebo en la derecha: 25.98 ± 1.95	50/10/100 X106	III-IV	Sin Control	WOMAC, EVA, RMN	Autólogo	24M

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
	-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	Kuhb, WOMAC, EVA, MOAKS (2018)	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 célula s), 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	-SVF baja: 60.5 ± 7.9 -SVF alta: 59.5 ± 11.7	-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

-Control:	-Control:
46,2%H y	57.1 ±
53,8%M	9.1

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.
Fuente: Elaboración propia por los autores.

6.2. Evaluación del 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**). Todos los estudios que utilizaron células autólogas, que necesitaban un procesamiento adicional para obtener MSC, se consideraron de alto riesgo de sesgo de realización o detección. Además, todos los estudios diseñados como estudios de intervención que utilizaron poblaciones reducidas se calificaron como de alto riesgo de sesgo de selección o realización porque estos estudios de diseño no pudieron realizar la aleatorización. 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. (116, 118, 102, 114, 121, 115, 117, 119, 100, 103, 107), no informan claramente los resultados clínicos o informan puntuaciones específicas por completo y, 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. (110, 111, 101, 104, 106, 120), informó algunos resultados clínicos o de imagen sin puntuaciones específicas; 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., FreitagJulien et al., Zhao et al. (100, 101, 103, 104, 106, 111, 113, 120) 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. (105, 108, 109, 112), realizaron procedimientos adicionales que incluyen inyección de plasma rico en plaquetas, solución salina, ácido hialurónico y placebo, por lo tanto, también fueron calificados como altos en otros sesgos.

También se estableció comunicación con los investigadores internacionales para obtener información sobre los artículos publicados en caso de presentarse dudas para la evaluación objetiva, y se realizó una búsqueda de estudios en progreso y

aun no publicados sobre el tema sin encontrar literatura adicional. No se realiza meta-análisis 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.

En esta revisión sistemática se evaluó el beneficio de la utilización de células mesenquimales intraarticulares en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. La calidad de los estudios incluidos en la presente revisión es aceptable según la evaluación de la calidad de los estudios analizados.

Los estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados 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 medicamento 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.

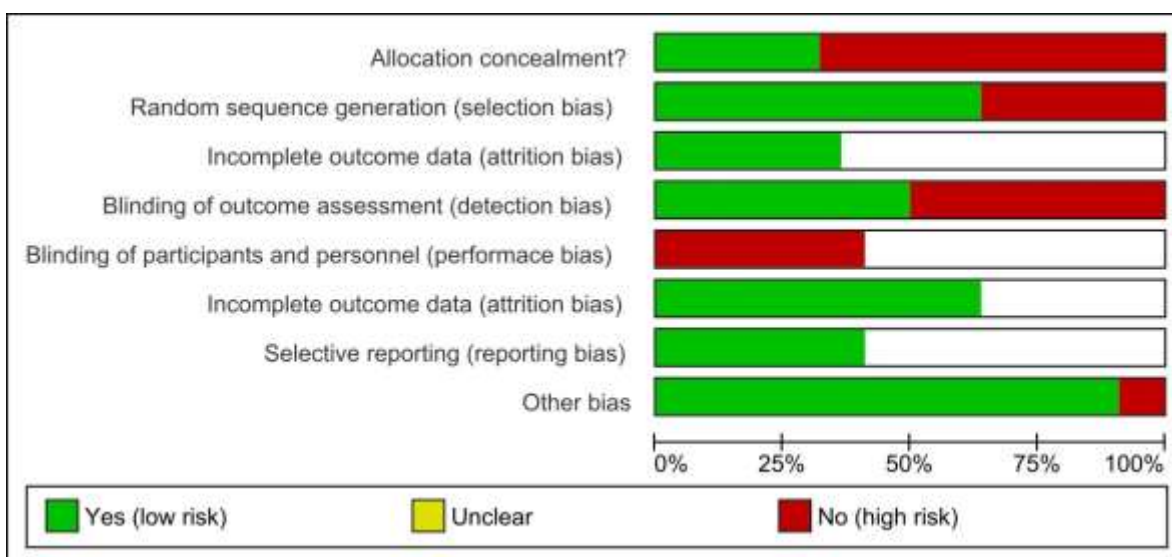


Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Bastos 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Chanai 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ernaedi 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Freitag 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Genry 2017	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gierza 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gupta 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hong 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jo 2017	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kazemian 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kuath 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lamo 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lee 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lu 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mahssen 2017	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Molai 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Shapiro 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Soltani 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tsurosaka 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Vega 2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Wang 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhao 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Figura 3. Evaluación de la calidad de los estudios.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

6.3. 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 estudios 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 (100-121). (**Ver tabla 6**).

Tabla 6. 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)	Si	Si	No	No	Si	3
Lee et al. (2019)	Si	No	Si	No	No	0
Lu Liangjing (2019)	Si	Si	Si	Si	Si	5
Al-Najar (2017)	No	No	No	No	Si	1
MATASJose (2019)	Si	Si	Si	No	Si	2
Shapiro (2016)	Si	Si	No	No	No	2
Soltani (2019)	Si	No	Si	Si	No	2
Tsubosaka (2020)	No	No	No	No	Si	1
Vega (2015)	Si	No	No	No	No	0
Wang (2016)	No	No	No	No	No	0
Bastos y col. (2018)	Si	Si	Si	Si	Si	5
Chahal y col. (2019)	No	No	No	No	No	0
Emadedin (2018)	Si	Si	Si	Si	Si	5
FreitagJulien (2019)	Si	Si	No	No	Si	3
Garay (2017)	No	No	No	No	Si	1
Gupta (2016)	Si	Si	Si	Si	Si	5
Hong (2018)	Si	Si	Si	Si	No	4
Jo (2017)	No	No	No	No	Si	5
Kazemian (2020)	Si	No	No	No	No	0
Kuah (2018)	Si	Si	Si	Si	Si	5
Zhao (2019)	Si	No	Si	No	Si	1
Garza (2020)	Si	Si	Si	Si	Si	5

Fuente: Elaboración propia por los autores.

6.4. Eficacia de las células mesenquimales en la osteoartritis

Resume los resultados de los grupos de intervención versus los grupos de control de todos los ensayos. 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.

Para facilitar la presentación de los resultados se decidió dividir los estudios según la terapia utilizada:

6.4.1. Células Estromales Mesenquimales Derivadas De Tejido Adiposo

Hong et al, Kazemian et al. y Lu Liangjing et al., utilizaron células madre derivadas de tejido adiposo autólogo y los compararon con pacientes del grupo control con HA. Los pacientes de estos ensayos en total 54 tratados para el grupo de 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 mucho 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 en comparación con la aplicación de 2 de estas, donde no se encontraron diferencias en las escalas antes mencionadas en estos 2 grupos (101,116,118).

En cuanto a la eficacia radiológica medida por resonancia magnética, la observación del tejido de reparación del cartilago (MOCART) mostró una mejora significativa a favor de la terapia con células madre 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 HKA no cambió

significativamente durante 6 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 solo 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 (101,113,118).

6.4.2. Células Estromales Mesenquimales Derivadas De Médula Ósea

Todos los estudios concluyen una mejoría significativa en las escalas de KOOS, WOMAC, EVA, en comparación a la línea base y al HA, pero Lamo et al., donde se realizó la comparación de la aplicación de BM-MSC a dosis bajas y altas, que la mejora en el control y en los pacientes con dosis bajas no pudo ser significativamente sostenido más allá de los 6 meses a diferencia del grupo de BM- MSC a dosis altas los cuales presentaron mejoría en todas las escalas e incluso en los rangos de movimiento a los 12 meses (100-115).

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 MSC y al igual que 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 (100,102,108).

6.4.3. Fracción Vascular Estromal, Células Derivadas Del Cordón Umbilical y La Placenta

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, pero Garza et al encontró

que esta mejoría era dosis dependiente ya que se 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 (106,121).

Por otra lado 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 (105-109).

6.5. Eventos Adversos

En general se describen efectos adversos en los grupos de tratamiento con AD-MSC, SVF y células derivadas del cordón umbilical y las placentas los cuales todos fueron catalogados como efectos adversos leves a moderados que consistían en dolor, edema y leve derrame articular 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 reporta un evento adverso grave en el grupo de control con HA por infección articular el cual fue excluido de la investigación (100-121).

7. Discusión

Esta revisión sistemática incluyó 22 ensayos clínicos, con la finalidad de evaluar la eficacia de la terapia de MSC. Los resultados mostraron que la terapia con MSC fue segura, efectiva y puede reducir significativamente el dolor posoperatorio como se expuso en el anterior apartado.

Los estudios actuales muestran que las MSC tienen las siguientes funciones: interactuar con el sistema inmunológico y promover la inmunorregulación (71); 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 (71-76); tener un gran potencial de diferenciación multidireccional y actividad reproductiva (52); 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 sobre antiinflamatorios, anti-apoptosis, anti-fibrosis, pro angiogénesis, pro-mitosis, cicatrización de heridas, etc. (79-83). 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. (100-121). La investigación de Matas (104), 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 artrosis de rodilla después de un año de seguimiento. Diferentes dosis de inyección (109) y diferentes fuentes de MSC (106), pueden aliviar el dolor y mejorar la función de la articulación de la rodilla en estudios relacionados (107). Efectos similares se encontraron en los seguimientos a 6, 12 y 24 meses de otros concentrados celulares, como AD-MSK y BM-MSK; incluso

encontrando en este último grupo una mejoría en el grosor del cartílago articular medido por RMM (100-121).

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, 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 anteriormente función que no puede cumplir la HA lo cual fue demostrado en los diferentes estudios que se revisaron (100-121).

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 (100, 102, 104, 108, 110, 111, 1112, 114, 115), 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 (100-121); el único evento adverso reportado grave fue de HA (infección intraarticular) que llevó al retiro del paciente del estudio (102). La mayoría de las MSC son células poco inmunogénicas que raras veces provocan respuestas inmunitarias celulares en el cuerpo, lo que provoca efectos secundarios (71-77).

En general, esta revisión sistemática se realizó en el momento adecuado, porque se han acumulado suficientes datos para su inspección mediante métodos sistemáticos. Se aplicaron múltiples estrategias para identificar estudios, criterios estrictos para incluir y evaluar la calidad metodológica de los estudios. Por lo tanto, confiamos en brindar la información más actualizada en este campo. En cuanto a las limitaciones del estudio, es necesario abordar las siguientes: Primero, 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. Segundo, los estudios incluidos fueron de todo el mundo, realizados por investigadores con diferentes niveles y varios métodos para cultivar y preservar las MSC, con riesgo de sesgo. Tercero, la capacidad muestral de todos los estudios incluidos es generalmente baja. Cuarto, es posible que no se publiquen algunos ensayos clínicos con resultados negativos, lo que también puede afectar los resultados.

8. Conclusiones

Esta revisión sistemática incluyó 22 ensayos clínicos, con la finalidad de evaluar la eficacia de la terapia de MSC. Los resultados mostraron que la terapia con MSC fue segura, efectiva y puede reducir significativamente el dolor posoperatorio 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 medula 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, solo 10 estudios lograron una adecuada calidad de la evidencia y solamente 7 estudios de los 22 evaluados, lograron una puntuación de 5/5 en la escala antes mencionada, lo cual permite interpretar que a pesar que todos los artículos reportan mejoría frente al dolor y la función articular luego de la aplicación de MSC intraarticular en un seguimiento a corto plazo y en un marco muestral reducido, demostrando cierta eficacia en la reparación del cartilago articular de la rodilla medido por RMN comparada con la utilización de otras terapias intraarticulares como el Ácido Hialurónico. Por ultimo en función de los resultados del proceso de evaluación de la evidencia científica se puede concluir que a pesar 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.

9. Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Bitácora de búsqueda Science Direct

Tipo de búsqueda:	Nueva
Base de datos:	Science Direct
Plataforma:	https://www.sciencedirect.com
Fecha de búsqueda:	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda:	2016-2021
Otros límites:	Excluir: enciclopedia, capítulos de libros, artículos de revisión
Estrategia de búsqueda:	<ol style="list-style-type: none"> 1. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Mesenchymal Stem Cells") = 11,057 2. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Injections, Intra-Articular") = 11 3. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Placebos") = 1,136 4. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Adrenal Cortex Hormones") = 1 5. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Hyaluronic Acid") = 916 6. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Arthralgia") = 313 7. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Range of Motion, Articular") = 9 8. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Diagnostic Imaging") = 304 9. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Diagnostic Imaging") AND ("Radiography") = 6;118 10. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Mesenchymal Stem Cells") AND ("Injections, Intra-Articular") = 2 11. ("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee") AND ("Mesenchymal Stem Cells") AND ("Placebos") = 59

	<p>12. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Mesenchymal Stem Cells) AND ("Adrenal Cortex") = 0</p> <p>13. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Mesenchymal Stem Cells) AND ("Hyaluronic Acid") = 229</p> <p>14. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Mesenchymal Stem Cells) AND ("Arthralgia") = 10</p> <p>15. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Mesenchymal Stem Cells) AND ("Range of Motion, Articular") = 0</p> <p>16. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Mesenchymal Stem Cells) AND ("Diagnostic Imaging")= 11</p> <p>17. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Mesenchymal Stem Cells) AND ("Radiography") = 131</p> <p>18. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Injections, Intra-Articular") AND ("Placebos") = 3</p> <p>19. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Injections, Intra-Articular") AND ("Adrenal Cortex Hormones") = 0</p> <p>20. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Injections, Intra-Articular") AND ("Hyaluronic Acid") = 5</p> <p>21. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Injections, Intra-Articular") AND ("Arthralgia") = 0</p> <p>22. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Injections, Intra-Articular") AND ("Range of Motion, Articular") = 0</p> <p>23. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Injections, Intra-Articular")= 0</p> <p>24. (("Osteoarthritis") AND ("Knee") OR ("Osteoarthritis, Knee")) AND ("Injections, Intra-Articular") AND ("Radiography") = 0</p>
--	---

Bitácora de búsqueda Clinical trials

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical trials
Plataforma	clinicaltrials.org
Fecha de búsqueda	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016-2021
Restricción de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1. Studies With Results Interventional Studies Osteoarthritis, Knee Start date on or after 01/01/2016 = 60 2. Studies With Results Interventional Studies Osteoarthritis, Knee Mesenchymal Stem Cells Start date on or after 01/01/2016 = 2

Bitácora de búsqueda para la base de datos Web of Science.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Web of Science
Plataforma	https://www.webofscience.com
Fecha de búsqueda	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016-2021
Restricción de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Excluir: enciclopedia, capítulos de libros, artículos de revisión
Estrategia de búsqueda	1. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(Knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Mesenchymal Stem Cells) = 283 2. ((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee) AND AB=(Injections, Intra-Articular) = 677 3. ((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee) AND AB=(Placebos) = 387 4. ((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee) AND AB=(Adrenal Cortex Hormones) = 0 5. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Hyaluronic Acid) = 343 6. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Arthralgia) = 21 7. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(Range of Motion, Articular) = 125

	<p>8. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Diagnostic Imaging)= 11,251</p> <p>9. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Radiography)= 11,251</p> <p>10. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Mesenchymal stem cells)) AND AB=(Injections, Intra-Articular) = 57</p> <p>11. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Mesenchymal stem cells)) AND AB=(Placebos) = 6</p> <p>12. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Mesenchymal stem cells)) AND AB=(Adrenal Cortex Hormones)= 0</p> <p>13. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Mesenchymal stem cells)) AND AB=(Hyaluronic Acid)= 17</p> <p>14. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Mesenchymal stem cells)) AND AB=(Arthralgia)= 1</p> <p>15. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Mesenchymal stem cells)) AND AB=(Range of Motion, Articular)= 4</p> <p>16. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Mesenchymal stem cells)) AND AB=(Diagnostic Imaging)= 11,251</p> <p>17. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Mesenchymal stem cells)) AND AB=(Radiography)= 11,251</p> <p>18. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Injections, Intra-Articular)) AND AB=(Placebos)= 56</p> <p>19. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Injections, Intra-Articular)) AND AB=(Cortex Hormones)= 0</p> <p>20. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Injections, Intra-Articular)) AND AB=(Hyaluronic Acid)= 181</p>
--	---

	<p>21. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Injections, Intra-Articular)) AND AB=(Arthralgia)= 5</p> <p>22. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Injections, Intra-Articular)) AND AB=(Range of Motion, Articular)= 21</p> <p>23. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Injections, Intra-Articular)) AND AB=(Diagnostic Imaging)= 11,251</p> <p>24. (((AB=(Osteoarthritis)) AND AB=(knee)) OR AB=(Osteoarthritis, Knee)) AND AB=(Injections, Intra-Articular)) AND AB=(Radiography)= 11,251</p>
--	---

Bitácora de búsqueda Scielo

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Scielo
Plataforma	scielo.org
Fecha de búsqueda	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016-2021
Restricción de lenguaje	Ninguna
Otros limites	enciclopedia, capítulos de libros, artículos de revisión
Estrategia de búsqueda	<p>1. (ab:(Osteoarthritis)) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Mesenchymal stem cells))= 0</p> <p>2. (ab:(Osteoarthritis)) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Intra-Articular))= 25</p> <p>3. (ab:(Osteoarthritis)) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(placebos))= 0</p> <p>4. (ab:(Osteoarthritis)) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Adrenal Cortex Hormones))= 0</p> <p>5. (ab:(Osteoarthritis)) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Hyaluronic Acid))= 8</p> <p>6. (ab:(Osteoarthritis)) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Arthralgia))= 1</p> <p>7. (ab:(Osteoarthritis)) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Range of Motion, Articular))= 5</p>

	<p>8. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Diagnostic Imaging))= 1</p> <p>9. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Radiography))= 0</p> <p>10. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Mesenchymal stem cells)) AND (ab:(Injections, Intra-Articular))= 0</p> <p>11. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Mesenchymal stem cells)) AND (ab:(Placebos))= 0</p> <p>12. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Mesenchymal stem cells)) AND (ab:(Adrenal Cortex Hormones))= 0</p> <p>13. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Mesenchymal stem cells)) AND (ab:(Hyaluronic Acid))= 0</p> <p>14. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Mesenchymal stem cells)) AND (ab:(Arthralgia))= 0</p> <p>15. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Mesenchymal stem cells)) AND (ab:(Range of Motion, Articular))= 0</p> <p>16. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Mesenchymal stem cells)) AND (ab:(Diagnostic Imaging)) = 0</p> <p>17. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Mesenchymal stem cells)) AND (ab:(Radiography))= 0</p> <p>18. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Injections, Intra-Articular)) AND (ab:(Placebos))= 1</p> <p>19. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Injections, Intra-Articular)) AND (ab:(Adrenal Cortex Hormones))= 1</p> <p>20. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Injections, Intra-Articular)) AND (ab:(Hyaluronic Acid))= 4</p>
--	---

	<p>21. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Injections, Intra-Articular)) AND (ab:(Arthralgia))= 0</p> <p>22. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Injections, Intra-Articular)) AND (ab:(Range of Motion, Articular))= 0</p> <p>23. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Injections, Intra-Articular)) AND (ab:(Diagnostic Imaging))= 0</p> <p>24. (Osteoarthritis) AND (ab:(knee)) OR (ab:(Osteoarthritis, Knee)) AND (ab:(Injections, Intra-Articular)) AND (ab:(Radiography))= 0</p>
--	--

Bitácora de búsqueda OVID

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	OVID MEDLINE ®
Plataforma	https://ovidsp-dc2-ovid-com.ezproxy.ucaldas.edu.co/ovid-a/ovidweb.cgi
Fecha de búsqueda	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016-2021
Restricción de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Humanos
Estrategia de búsqueda	<p>1. (((Osteoarthritis and Knee) or Osteoarthritis, Knee) and Mesenchymal stem cells).mp. [mp=title, abstract] =38</p> <p>2. (((Osteoarthritis and Knee) or Osteoarthritis, Knee) and Injections, Intra-Articular).mp. [mp=title, abstract] =0</p> <p>3. (((Osteoarthritis and Knee) or Osteoarthritis, Knee) and Placebos).mp. [mp=title, abstract] =0</p> <p>4. (((Osteoarthritis and Knee) or Osteoarthritis, Knee) and Adrenal Cortex Hormones).mp. [mp=title, abstract] =0</p> <p>5. (((Osteoarthritis and Knee) or Osteoarthritis, Knee) and Hyaluronic Acid).mp. [mp=title, abstract] =102</p> <p>6. (((Osteoarthritis and Knee) or Osteoarthritis, Knee) and Arthralgia).mp. [mp=title, abstract] =0</p> <p>7. (((Osteoarthritis and Knee) or Osteoarthritis, Knee) and Range of Motion, Articular).mp. [mp=title, abstract] =0</p>

	<p>8. (((Osteoarthritis and Knee) or Osteoarthritis, Knee) and Diagnostic Imaging).mp. [mp=title, abstract] =1</p> <p>9. (((Osteoarthritis and Knee) or Osteoarthritis, Knee) and Radiography).mp. [mp=title, abstract] =4</p> <p>10. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Mesenchymal stem cells and Injections, Intra-Articular).mp. [mp=title, abstract] =0</p> <p>11. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Mesenchymal stem cells and Placebos).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>12. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Mesenchymal stem cells and Adrenal Cortex Hormones).mp. [mp=title, abstract]=0</p> <p>13. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Mesenchymal stem cells and Hyaluronic Acid).mp. [mp=title, abstract] = 2</p> <p>14. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Mesenchymal stem cells and Arthralgia).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>15. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Mesenchymal stem cells and Range of Motion, Articular).mp. [mp=title, abstract] =0</p> <p>16. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Mesenchymal stem cells and Diagnostic Imaging).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>17. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Mesenchymal stem cells and Radiography).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>18. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Injections, Intra-Articular and Adrenal Cortex Hormones).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>19. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Injections, Intra-Articular and Hyaluronic Acid).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>20. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Injections, Intra-Articular and Arthralgia).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>21. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Injections, Intra-Articular and Arthralgia).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>22. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Injections, Intra-Articular and</p>
--	--

	<p>Range of Motion, Articular).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>23. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Injections, Intra-Articular and Diagnostic Imaging).mp. [mp=title, abstract]= 0</p> <p>24. ((Osteoarthritis, Knee or Osteoarthritis) and Knee and Injections, Intra-Articular and Radiography).mp. [mp=title, abstract]= 0</p>
--	---

Bitácora de búsqueda SCOPUS

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	SCOPUS
Plataforma	https://www-scopus-com.ezproxy.ucaldas.edu.co/search/form.uri?display=basic#basic
Fecha de búsqueda	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016-2021
Restricción de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Humanos
Estrategia de búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis AND knee OR osteoarthritis, AND knee AND mesenchymal AND stem AND cells)= 639 2. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis AND knee OR osteoarthritis, AND knee AND injections, AND intra-articular)=1489 3. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis AND knee OR osteoarthritis, AND knee AND placebos)= 870 4. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis AND knee OR osteoarthritis, AND knee AND adrenal AND cortex AND hormones)= 103 5. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis AND knee OR osteoarthritis, AND knee AND hyaluronic AND acid)= 1051 6. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis AND knee OR osteoarthritis, AND knee AND arthralgia)= 1076 7. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis AND knee OR osteoarthritis, AND knee AND range AND of AND motion, AND articular)= 1776 8. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis AND knee OR osteoarthritis, AND knee AND diagnostic AND imaging)= 3364 9. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis AND knee OR osteoarthritis, AND knee AND radiography)= 2918

	<p>10. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND mesenchymal AND stem AND cells AND injections, AND intra-articular)= 213</p> <p>11. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND mesenchymal AND stem AND cells AND placebos)= 37</p> <p>12. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND mesenchymal AND stem AND cells AND adrenal AND cortex AND hormones)= 9</p> <p>13. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND mesenchymal AND stem AND cells AND hyaluronic AND acid)= 147</p> <p>14. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND mesenchymal AND stem AND cells AND arthralgia)= 28</p> <p>15. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND mesenchymal AND stem AND cells AND range AND of AND motion, AND articular)= 17</p> <p>16. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND mesenchymal AND stem AND cells AND diagnostic AND imaging)= 47</p> <p>17. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND mesenchymal AND stem AND cells AND radiography)= 34</p> <p>18. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND injections, AND intra-articular AND placebos)= 150</p> <p>19. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND injections, AND intra-articular AND adrenal AND cortex AND hormones)= 81</p> <p>20. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND injections, AND intra-articular AND hyaluronic AND acid)= 577</p> <p>21. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND injections, AND intra-articular AND arthralgia)=? 158</p> <p>22. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND</p>
--	---

	<p>injections, AND intra-articular AND range AND of AND motion, AND articular)= 86</p> <p>23. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND injections, AND intra-articular AND diagnostic AND imaging)= 127</p> <p>24. TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis, AND knee OR osteoarthritis AND knee AND injections, AND intra-articular AND radiography)= 98</p>
--	---

Bitácora de búsqueda PubMed (MEDLINE)

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	PubMed (MEDLINE)
Plataforma	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/
Fecha de búsqueda	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016-2021
Restricción de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Humanos
Estrategia de búsqueda	<p>1. Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] AND Mesenchymal stem cells[Title/Abstract]= 303</p> <p>2. Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] AND Injections, Intra-Articular[Title/Abstract]= 4</p> <p>3. Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] AND Placebos[Title/Abstract] = 3</p> <p>4. Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] AND Adrenal Cortex Hormones[Title/Abstract]= 0</p> <p>5. Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] AND Hyaluronic Acid[Title/Abstract]= 549</p> <p>6. Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] AND Arthralgia[Title/Abstract]= 36</p> <p>7. Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] AND Range of Motion, Articular[Title/Abstract] = 3</p>

	<p>8. Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] AND Diagnostic Imaging[Title/Abstract]= 19</p> <p>9. Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] AND Radiography[Title/Abstract]= 270</p> <p>10. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Mesenchymal stem cells[Title/Abstract] AND Injections, Intra-Articular[Title/Abstract]= 0</p> <p>11. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Mesenchymal stem cells[Title/Abstract] AND Placebos[Title/Abstract]= 0</p> <p>12. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Mesenchymal stem cells[Title/Abstract] AND Adrenal Cortex Hormones[Title/Abstract]= 0</p> <p>13. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Mesenchymal stem cells[Title/Abstract] AND Hyaluronic Acid[Title/Abstract]= 31</p> <p>14. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Mesenchymal stem cells[Title/Abstract] AND Arthralgia[Title/Abstract]= 2</p> <p>15. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Mesenchymal stem cells[Title/Abstract] AND Range of Motion, Articular[Title/Abstract]= 0</p> <p>16. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Mesenchymal stem cells[Title/Abstract] AND Diagnostic Imaging[Title/Abstract]= 0</p> <p>17. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Mesenchymal stem cells[Title/Abstract] AND Radiography[Title/Abstract]= 3</p> <p>18. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Injections, Intra-</p>
--	--

	<p>Articular[Title/Abstract] AND Placebos[Title/Abstract]= 0</p> <p>19. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Injections, Intra-Articular[Title/Abstract] AND Adrenal Cortex Hormones[Title/Abstract]= 0</p> <p>20. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Injections, Intra-Articular[Title/Abstract] AND Hyaluronic Acid[Title/Abstract]= 1</p> <p>21. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Injections, Intra-Articular[Title/Abstract] AND Arthralgia[Title/Abstract]= 0</p> <p>22. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Injections, Intra-Articular[Title/Abstract] AND Range of Motion, Articular[Title/Abstract]= 0</p> <p>23. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Injections, Intra-Articular[Title/Abstract] AND Diagnostic Imaging[Title/Abstract]= 0</p> <p>24. Osteoarthritis, Knee[Title/Abstract] OR Osteoarthritis[Title/Abstract] AND Knee[Title/Abstract] AND Injections, Intra-Articular[Title/Abstract] AND Radiography[Title/Abstract]= 0</p>
--	---

Bitácora de búsqueda LILACS (Portal Regional de la BVS)

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS (Portal Regional de la BVS)
Plataforma	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es
Fecha de búsqueda	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016-2021
Restricción de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Texto completo
Estrategia de búsqueda	<p>1. (Osteoarthritis) AND (Knee) OR (Osteoarthritis, Knee) AND (Mesenchymal stem cells)= 392</p> <p>2. (Osteoarthritis) AND (Knee) OR (Osteoarthritis, Knee) AND (Injections, Intra-Articular)= 922</p>

	<p>3. (Osteoarthritis) AND (Knee) OR (Osteoarthritis, Knee) AND (Placebos)= 26</p> <p>4. (Osteoarthritis) AND (Knee) OR (Osteoarthritis, Knee) AND (Adrenal Cortex Hormones)= 80</p> <p>5. (Osteoarthritis) AND (Knee) OR (Osteoarthritis, Knee) AND (Hyaluronic Acid)= 600</p> <p>6. (Osteoarthritis) AND (Knee) OR (Osteoarthritis, Knee) AND (Arthralgia)= 650</p> <p>7. (Osteoarthritis) AND (Knee) OR (Osteoarthritis, Knee) AND (Range of Motion, Articular)= 1455</p> <p>8. (Osteoarthritis) AND (Knee) OR (Osteoarthritis, Knee) AND (Diagnostic Imaging)= 2944</p> <p>9. (Osteoarthritis) AND (Knee) OR (Osteoarthritis, Knee) AND (Radiography)= 3061</p> <p>10. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Mesenchymal stem cells) AND (Injections, Intra-Articular)= 125</p> <p>11. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Mesenchymal stem cells) AND (Placebos)= 3</p> <p>12. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Mesenchymal stem cells) AND (Adrenal Cortex Hormones)= 4</p> <p>13. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Mesenchymal stem cells) AND (Hyaluronic Acid)= 59</p> <p>14. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Mesenchymal stem cells) AND (Arthralgia)= 8</p> <p>15. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Mesenchymal stem cells) AND (Range of Motion, Articular)= 10</p> <p>16. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Mesenchymal stem cells) AND (Diagnostic Imaging)= 38</p> <p>17. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND</p>
--	---

	<p>(Mesenchymal stem cells) AND (Radiography)=40</p> <p>18. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Injections, Intra-Articular) AND (Placebos)= 6</p> <p>19. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Injections, Intra-Articular) AND (Adrenal Cortex Hormones)= 66</p> <p>20. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Injections, Intra-Articular) AND (Hyaluronic Acid)= 377</p> <p>21. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Injections, Intra-Articular) AND (Arthralgia)= 67</p> <p>22. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Injections, Intra-Articular) AND (Range of Motion, Articular)= 45</p> <p>23. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Injections, Intra-Articular) AND (Diagnostic Imaging)= 117</p> <p>24. (Osteoarthritis, Knee) OR (Osteoarthritis) AND (Knee) AND (Injections, Intra-Articular) AND (Radiography)= 117</p>
--	---

Bitácora de búsqueda Cochrane Library

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library
Plataforma	https://www.cochranelibrary.com/advanced-search
Fecha de búsqueda	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016-2021
Restricción de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda	<p>1. Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>2. Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis, Knee in Title Abstract</p>

	<p>Keyword AND Injections, Intra-Articular in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>3. Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword AND Placebos in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>4. Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword AND Adrenal Cortex Hormones in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>5. Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword AND Hyaluronic Acid in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>6. Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword AND Arthralgia in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>7. Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword AND Range of Motion, Articular in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>8. Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword AND Diagnostic Imaging in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>9. Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword AND Radiography in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>10. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword AND Injections, Intra-Articular in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>11. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword AND Placebos in Title Abstract Keyword = 6562</p>
--	---

	<p>12. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword AND Adrenal Cortex Hormones in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>13. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword AND Hyaluronic Acid in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>14. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword AND Arthralgia in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>15. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword AND Range of Motion, Articular in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>16. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword AND Diagnostic Imaging in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>17. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword AND Radiography in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>18. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Mesenchymal stem cells in Title Abstract Keyword AND Injections, Intra-Articular in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>19. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Injections, Intra-Articular in Title Abstract Keyword AND Placebos in Title Abstract Keyword = 6562</p>
--	--

	<p>20. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Injections, Intra-Articular in Title Abstract Keyword AND Adrenal Cortex Hormones in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>21. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Injections, Intra-Articular in Title Abstract Keyword AND Hyaluronic Acid in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>22. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Injections, Intra-Articular in Title Abstract Keyword AND Arthralgia in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>23. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Injections, Intra-Articular in Title Abstract Keyword AND Diagnostic Imaging in Title Abstract Keyword = 6562</p> <p>24. Osteoarthritis, Knee in Title Abstract Keyword OR Osteoarthritis in Title Abstract Keyword AND Knee in Title Abstract Keyword AND Injections, Intra-Articular in Title Abstract Keyword AND Radiography in Title Abstract Keyword = 6562</p>
--	---

Bitácora de búsqueda Google Scholar

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	https://scholar.google.com/schhp?hl=es&authuser=1#d=gs_asd
Fecha de búsqueda	22/08/2021
Rango de fecha de búsqueda	2016-2021
Restricción de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda	<p>1.Osteoarthritis+AND+Knee+OR+Osteoarthritis%2C+Knee+AND+Mesenchymal+stem+cells = 44</p> <p>2.Osteoarthritis+AND+Knee+OR+Osteoarthritis%2C+Knee+AND+Injections%2C+Intra-Articular = 63</p> <p>3.Osteoarthritis+AND+Knee+OR+Osteoarthritis%2C+Knee+AND+Placebos = 0</p>

	<p>4.Osteoarthritis+AND+Knee+OR+Osteoarthritis%2C+Knee+AND+Adrenal+Cortex+Hormones = 0</p> <p>5.Osteoarthritis+AND+Knee+OR+Osteoarthritis%2C+Knee+AND+Hyaluronic+Acid = 168</p> <p>6.Osteoarthritis+AND+Knee+OR+Osteoarthritis%2C+Knee+AND+Arthralgia = 0</p> <p>7.Osteoarthritis+AND+Knee+OR+Osteoarthritis%2C+Knee+AND+Range+of+Motion%2C+Articular = 0</p> <p>8.Osteoarthritis+AND+Knee+OR+Osteoarthritis%2C+Knee+AND+Diagnostic+Imaging = 3</p> <p>9.Osteoarthritis+AND+Knee+OR+Osteoarthritis%2C+Knee+AND+Radiography = 19</p> <p>10.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Mesenchymal+stem+cells+AND+Injections%2C+Intra-Articular = 4</p> <p>11.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Mesenchymal+stem+cells+AND+Placebos = 0</p> <p>12.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Mesenchymal+stem+cells+AND+Adrenal+Cortex+Hormones = 0</p> <p>13.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Mesenchymal+stem+cells+AND+Hyaluronic+Acid = 3</p> <p>14.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Mesenchymal+stem+cells+AND+Arthralgia = 0</p> <p>15.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Mesenchymal+stem+cells+AND+Range+of+Motion%2C+Articular = 0</p> <p>16.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Mesenchymal+stem+cells+AND+Diagnostic+Imaging = 0</p> <p>17.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Mesenchymal+stem+cells+AND+Diagnostic+Imaging+AND+Radiography = 0</p> <p>18.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Injections%2C+Intra-Articular+AND+Placebos = 0</p> <p>19.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Injections%2C+Intra-</p>
--	--

	<p>Articular+AND+Adrenal+Cortex+Hormones = 0</p> <p>20.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Injections%2C+Intra-Articular+AND+Hyaluronic+Acid = 19</p> <p>21.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Injections%2C+Intra-Articular+AND+Arthralgia = 0</p> <p>22.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Injections%2C+Intra-Articular+AND+Range+of+Motion%2C+Articular = 0</p> <p>23. Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Injections%2C+Intra-Articular+AND+Diagnostic+Imaging = 0</p> <p>24.Osteoarthritis%2C+Knee+OR+Osteoarthritis+AND+Knee+AND+Injections%2C+Intra-Articular+AND+Radiography = 0</p>
--	---

10. Referencias bibliográficas

1. Cisternas M, Murphy L, Sacks J, Solomon D, Pasta D, Helmick C. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population – based survey. *Arthritis Care Res.* 2016;68(5):574–580. doi: 10.1002/acr.22721. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26315529/>
2. Xia, B.; Di, C.; Zhang, J.; Hu, S.; Jin, H.; Tong, P. Osteoarthritis pathogenesis: A review of molecular mechanisms. *Calcif. Tissue Int.* 2014, 95, 495–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311420/>
3. Harkness E, Macfarlane G, Silman A, McBeth J. Is musculoskeletal pain more common now than 40 years ago?: Two population-based cross-sectional studies. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:890–5. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/44/7/890/2899264>
4. Cardiel M. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;2 45 Suppl 2:ii7–22 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16709584/>
5. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalence of rheumatic disease in Colombia according to the Colombian Rheumatology Association (COPCORD) strategy. Prevalence study of rheumatic disease in Colombian population older than 18 years. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(4):245–56. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombiana-reumatologia-english-edition--474-articulo-prevalence-rheumatic-disease-in-colombia-S2444440519300354>
6. Schoels M, Wong J, Scott D, Zink A, Richards P, Landewe R, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:995–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20447950/>
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. Dillon C, Rasch E, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2271–2279. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17013996/>

9. Van Manen M, Nace J, Mont M. Management of primary knee osteoarthritis and indications for total knee arthroplasty for general practitioners. *J Am Osteopath Assoc.* 2012;112(11):709–715. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139341/>
10. Losina E, Thornhill T, Rome B, Wright J, Katz J. The dramatic increase in total knee replacement utilization rates in the United States cannot be fully explained by growth in population size and the obesity epidemic. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(3):201–207. doi: 10.2106/JBJS.J.01958. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22298051/>
11. Zhao L, Kaye A, Abd-Elsayed 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/>
12. Temple-Wong M, Ren S, Quach P, Hansen B, Chen A, Hasegawa A, et al. 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/>
13. 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/>
14. Barry F, Murphy M (2013) Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol* 9:584–594. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881068/>
15. 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/>
16. 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/>
17. 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/>

18. 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>
19. 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. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25622293/>
20. 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. Published 2021 Feb 18. doi:10.1177/1759720X21996953. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7897835/>
21. Hunter, DJ y Felson, DT (2006). Osteoarthritis. *BMJ (Clinical research ed.)* , 332 (7542), 639–642. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7542.639>
22. Harrison. Principios de medicina interna 20 ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2018.
23. 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 [Internet].* 2019 [citado 31 May 2021];, 21(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/738>
24. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Feb;28(1):5-15. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.004. PMID: 24792942. (4.2 https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-osteoarthritis?search=osteoarthritis&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=7)
25. Kolasinski, SL, Neogi, T., Hochberg, MC, et al. (2020), Guía de la Fundación de Artritis / Colegio Estadounidense de Reumatología de 2019 para el manejo de la osteoartritis de mano, cadera y rodilla. *Arthritis Rheumatol*, 72: 220-233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>
26. Cisternas, MG, Murphy, L., Sacks, JJ, Solomon, DH, Pasta, DJ y Helmick, CG (2016). Métodos alternativos para definir la osteoartritis y el impacto en la estimación de la prevalencia en una encuesta de población de EE. UU. *Atención e investigación de la artritis* , 68 (5), 574–580. <https://doi.org/10.1002/acr.22721>

27. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jan;11(1):35-44. doi: 10.1038/nrrheum.2014.162. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25266449; PMCID: PMC4374654.
28. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453. Epub 2012 Mar 5. PMID: 22392533; PMCID: PMC3366018.
29. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Dunlop D, Guermazi A, Bathon JM, Eaton CB, Hochberg MC, Jackson RD, Kwoh CK, Mysiw WJ, Crema MD, Roemer FW, Nevitt MC. Significance of preradiographic magnetic resonance imaging lesions in persons at increased risk of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jul;66(7):1811-9. doi: 10.1002/art.38611. PMID: 24974824; PMCID: PMC4162852.
30. Waller, K. A., Zhang, L. X., Elsaid, K. A., Fleming, B. C., Warman, M. L., & Jay, G. D. (2013). Role of lubricin and boundary lubrication in the prevention of chondrocyte apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(15), 5852–5857. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219289110>
31. Heinemeier KM, Schjerling P, Heinemeier J, Møller MB, Krogsgaard MR, Grum-Schwensen T, Petersen MM, Kjaer M. Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage. *Sci Transl Med*. 2016 Jul 6;8(346):346ra90. doi: 10.1126/scitranslmed.aad8335. PMID: 27384346.
32. Pathogenesis of osteoarthritis - UpToDate [Internet]. [citado el 30 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteoarthritis?search=diagnosis-and-classification-of-osteoarthritis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1519977320
33. Taljanovic MS, Graham AR, Benjamin JB, Gmitro AF, Krupinski EA, Schwartz SA, Hunter TB, Resnick DL. Bone marrow edema pattern in advanced hip osteoarthritis: quantitative assessment with magnetic resonance imaging and correlation with clinical examination, radiographic findings, and histopathology. *Skeletal Radiol*. 2008 May;37(5):423-31. doi: 10.1007/s00256-008-0446-3. Epub 2008 Feb 15. PMID: 18274742.
34. Wood MJ, Leckenby A, Reynolds G, Spiering R, Pratt AG, Rankin KS, Isaacs JD, Haniffa MA, Milling S, Hilkens CM. Macrophage proliferation distinguishes 2 subgroups of knee osteoarthritis patients. *JCI Insight*. 2019 Jan

24;4(2):e125325. doi: 10.1172/jci.insight.125325. Epub ahead of print. PMID: 30674730; PMCID: PMC6413777.

35. Liu-Bryan, R., & Terkeltaub, R. (2012). The growing array of innate inflammatory ignition switches in osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*, 64(7), 2055–2058. <https://doi.org/10.1002/art.34492>
36. Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):412-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65. Epub 2016 May 19. PMID: 27192932; PMCID: PMC4938009.
37. Lioté F, Ea HK. Clinical implications of pathogenic calcium crystals. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):192-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000038. PMID: 24452194.
38. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):177-91. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.002. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24703342.
39. Roemer FW, Englund M, Turkiewicz A, Struglics A, Guermazi A, Lohmander LS, Larsson S, Frobell R. Molecular and Structural Biomarkers of Inflammation at Two Years After Acute Anterior Cruciate Ligament Injury Do Not Predict Structural Knee Osteoarthritis at Five Years. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):238-243. doi: 10.1002/art.40687. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30079991.
40. Struglics A, Larsson S, Kumahashi N, Frobell R, Lohmander LS. Changes in Cytokines and Aggrecan ARGS Neoepitope in Synovial Fluid and Serum and in C-Terminal Crosslinking Telopeptide of Type II Collagen and N-Terminal Crosslinking Telopeptide of Type I Collagen in Urine Over Five Years After Anterior Cruciate Ligament Rupture: An Exploratory Analysis in the Knee Anterior Cruciate Ligament, Nonsurgical Versus Surgical Treatment Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jul;67(7):1816-25. doi: 10.1002/art.39146. PMID: 25914389.
41. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013 Dec;80(6):568-73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24176735.
42. Kannu P, Bateman JF, Randle S, Cowie S, du Sart D, McGrath S, Edwards M, Savarirayan R. Premature arthritis is a distinct type II collagen phenotype. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1421-30. doi: 10.1002/art.27354. PMID: 20131279.
43. Moision K, Chang A, Eckstein F, Chmiel JS, Wirth W, Almagor O, Prasad P, Cahue S, Kothari A, Sharma L. Varus-valgus alignment: reduced risk of

subsequent cartilage loss in the less loaded compartment. *Arthritis Rheum.* 2011 Apr;63(4):1002-9. doi: 10.1002/art.30216. PMID: 21225680; PMCID: PMC3069128.

44. Nuki, G. Osteoarthritis: a problem of joint failure. *Z Rheumatol* 58, 142–147 (1999). <https://doi.org/10.1007/s003930050164>
45. Hart, DJ y Spector, TD (1995). La clasificación y evaluación de la osteoartritis. *Reumatología clínica de Baillière*, 9 (2), 407–432. doi: 10.1016 / s0950-3579 (05) 80198-0
46. Kohn, Mark D et al. “Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis.” *Clinical orthopaedics and related research* vol. 474,8 (2016): 1886-93. doi:10.1007/s11999-016-4732-4
47. Chalem Choueka M, Arango Pilonieta CE, Díaz Cortes ME, Sánchez JD, Forero Franco JP, Llinás Hernández PJ, et al. *Rev Col Med Fis Rehab* 2017;27(2):160-184. doi: <http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v27n2a4>
48. Bellamy, M., Buchanan, W., Goldsmith, C., Campbell, J. y L. Stitt. Validation Study of WOMAC: A Health Status Instrument for Measuring Clinically Important Patient Relevant Outcomes to Antirheumatic Drug Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee. *J Rheumatol* 1988;15: 1833-1840. 18.
49. Lequesne, M. G. The Algofunctional Indices for Hip and Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol*, 1997;24:779-781
50. Nguyen, U. S., Zhang, Y., Zhu, Y., Niu, J., Zhang, B. y D. T. Felson. Increasing Prevalence of Knee Pain and Symptomatic Knee Osteoarthritis: Survey and Cohort Data. *Ann Intern Med*, 2011;155:725-732
51. Kellgren, J. y J. Lawrence (1963). *Atlas of Standard Radiographs. The Epidemiology of Chronic Rheumatism*, vol. 2. Oxford: Blackwell Scientific Publications. Mencionado por Zhang Y. y J. M. Jordan. *Epidemiology of Osteoarthritis. Clin Geriatr Med* agosto 2010;26(3):355-369. DOI:10.1016/j.cger.2010.03.001.
52. Demehri, S., Hafezi-Nejad, N. y J. A. Carrino. Conventional and Novel Imaging Modalities in Osteoarthritis: Current State of the Evidence. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:295-303.
53. Hunter, David J. “Focusing osteoarthritis management on modifiable risk factors and future therapeutic prospects.” *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* vol. 1,1 (2009): 35-47. doi:10.1177/1759720X09342132

54. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-osteoarthritis?search=osteoarthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
55. Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *J Sci Med Sport*. 2011 Jan;14(1):4-9. doi: 10.1016/j.jsams.2010.08.002. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20851051.
56. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, Beavers DP, Hunter DJ, Lyles MF, Eckstein F, Williamson JD, Carr JJ, Guermazi A, Loeser RF. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1263-73. doi: 10.1001/jama.2013.277669. PMID: 24065013; PMCID: PMC4450354.
57. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24462672.
58. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9(9):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD007400. PMID: 22972108; PMCID: PMC4160008.
59. Koppel AJ, Roemer FW, Murakami AM, Diaz LE, Crema MD, Guermazi A. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? *Radiology*. 2019 Dec;293(3):656-663. doi: 10.1148/radiol.2019190341. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31617798.
60. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, Ward RJ. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283. PMID: 28510679; PMCID: PMC5815012.
61. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231. PMID: 25560713.
62. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Doherty M, Zhang W, Birrell F, Porcheret M, Dziedzic K, Bernstein I, Wise E, Conaghan PG. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic

literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):552-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25732175; PMCID: PMC4789700.

63. Machado G C, Maher C G, Ferreira P H, Pinheiro M B, Lin C C, Day R O et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials *BMJ* 2015; 350 :h1225 doi:10.1136/bmj.h1225
64. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31278997.
65. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2013 Jun;67(6):585-94. doi: 10.1111/ijcp.12115. PMID: 23679910.
66. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep;76(9):1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860. Epub 2017 May 22. PMID: 28533290; PMCID: PMC5561371.
67. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2010 Jan;30(3):357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5. Epub 2009 Jun 21. PMID: 19544061.
68. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G; CS/GS Combined Therapy Study Group. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):77-85. doi: 10.1002/art.39819. Erratum in: *Arthritis Rheumatol.* 2017 Oct;69(10):2080. PMID: 27477804.
69. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1505467>
70. Beswick AD, Wyld V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for

osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open*. 2012 Feb 22;2(1):e000435. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000435. PMID: 22357571; PMCID: PMC3289991.

71. 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. PMID: 23344005; PMCID: PMC3748969.
72. Thorlund J B, Juhl C B, Roos E M, Lohmander L S. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms *BMJ* 2015; 350 :h2747 doi:10.1136/bmj.h2747
73. 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. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26432430.
74. https://www.uptodate.com/contents/management-of-knee-osteoarthritis?sectionName=Nutritional%20supplements&search=osteoarthritis&topicRef=106097&anchor=H2395310656&source=see_link#H2395310656
75. Beyer N, Da Silva L. Mesenchymal stem cells: Isolation in vitro, expansion and characterization. *Handb Exp Pharmacol*. 2006;(174):249-82. PMID 16370331.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.

80. 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.
81. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod* 2004; 8 (6): 1738-50.
82. 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*. Ago 2003; 88(8): 845-52. 16.
83. Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol*. Abr 2000; 109(1): 235-42.
84. 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
85. Lee, W. S., Kim, H. J., Kim, K. I., Kim, G. B., & Jin, W. (2019). 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*, 8(6), 504–511. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0122>
86. Nasb, M., Liangjiang, H., Gong, C. et al. Human adipose-derived Mesenchymal stem cells, low-intensity pulsed ultrasound, or their combination for the treatment of knee osteoarthritis: study protocol for a first-in-man randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 21, 33 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12891-020-3056-4>
87. E. Ong, M. Chimutengwende-Gordon, and W. Khan, "Stem cell therapy for knee ligament, articular cartilage and meniscal injuries," *Current Stem Cell Research & Therapy*, vol. 8, no. 6, pp. 422–428, 2013.
88. Jaewoo Pak, Jung Hun Lee, Wiwi Andralia Kartolo, Sang Hee Lee , " Regeneración del cartílago en humanos con células madre derivadas del tejido adiposo: estado actual en las implicaciones clínicas ", *BioMed Research International* , vol. 2016 , artículo ID 4702674 , 12 páginas , 2016 . <https://doi.org/10.1155/2016/4702674>
89. Vega A, Martin-Ferrero MA, Del Canto F et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: A randomized controlled trial. *Transplantation* 2015;99:1681–1690.

90. Orozco L, Munar A, Soler R et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: Two-year follow-up results. *Transplantation* 2014;97:e66–e68.
91. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: An international Delphi study. *Qual Life Res [Internet]*. 2010 May [cited 2021 Nov 12];19(4):539–49. Available from: [/pmc/articles/PMC2852520/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764668/)
92. Ferreira I, Urrútia G, Coello PA. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):688–96.
93. Manterolaa C, Astudilloa P, Ariasb E, Clarosc N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*. 2013;91(3):149–55.
94. 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. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
95. 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*. 1996/02/01 ed. 1996;17(1):1–12.
96. Stephen H. Halpern, M. Joanne Douglas. Appendix: Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials. *Evidence-based Obstetric Anesthesia*, 2005:237-238. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9780470988343.app>.
97. Descarga de RevMan 5 [Internet]. *Cochrane.org*. [citado el 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>
98. 3. Resolución Numero 8430 de 1993, Ministerio de Salud de Colombia [Internet]. 1993. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
99. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, Cates C, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>

100. 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* [Internet]. 2016;14(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-016-0998-2>
101. 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* [Internet]. 2019;8(6):504–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/sctm.18-0122>
102. 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* [Internet]. 2019;10(1):143. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1248-3>
103. 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* [Internet]. 2017;12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-017-0689-6>
104. 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: Umbilical cord MSC for knee osteoarthritis. *Stem Cells Transl Med* [Internet]. 2019;8(3):215–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/sctm.18-0053>
105. 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* [Internet]. 2017;45(1):82–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0363546516662455>
106. 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. *Cytherapy* [Internet]. 2019;21(1):54–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.11.003>

107. 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* [Internet]. 2020;21(1):207. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03231-3>
108. Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: A randomized controlled trial: A randomized controlled trial. *Transplantation* [Internet]. 2015;99(8):1681–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000678>
109. 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* [Internet]. 2016;30(12):1472–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7507/1002-1892.20160305>
110. 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* [Internet]. 2020;28(6):1989–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-019-05732-8>
111. 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* [Internet]. 2019;8(8):746–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/sctm.18-0183>
112. 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* [Internet]. 2018;20(10):1238–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.08.005>
113. 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* [Internet]. 2019 [citado el 16 de diciembre de 2021];14(3):213–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762487/>
114. 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* [Internet]. 2018 [citado el 16 de diciembre de 2021];21(1):140–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28752679/>
115. 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* [Internet]. 2016;18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1195-7>
 116. 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* [Internet]. 2019;43(5):1123–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-018-4099-0>
 117. 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* [Internet]. 2017;45(12):2774–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0363546517716641>
 118. Medical Science journal. Effect of administration of mesenchymal stem cells on cartilage recovery and knee function in patients with Knee Osteoarthritis [Internet]. *Discoveryjournals.org*. [citado el 16 de diciembre de 2021]. Disponible en: http://www.discoveryjournals.org/medicalsecience/current_issue/v24/n103/A6.htm
 119. 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* [Internet]. 2018;16(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1420-z>
 120. 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* [Internet]. 2019;10(1):308. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1406-7>
 121. 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* [Internet].

2020;48(3):588–98.

Disponibile

en:

<http://dx.doi.org/10.1177/0363546519899923>