



universidad
de León



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019 - 20

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO:

**MEDICINA REGENERATIVA EN
ENFERMEDADES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS,
TERAPIAS ACTUALES Y VISIONES DE
FUTURO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

ALUMNO:

Pablo Rodríguez Barrios

TUTOR:

María Vega Villar Suárez

León, 4 de mayo de 2020

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABREVIATURAS.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. ¿Qué es la medicina regenerativa?.....	3
1.2. Tipos y tecnologías utilizados en medicina regenerativa.....	4
1.2.1. Terapias celulares.....	4
1.2.2. Plasma rico en plaquetas (PRP).....	7
1.2.3. Medios condicionados.....	8
1.3. Mecanismos de acción.....	8
1.3.1. Terapias celulares.....	9
1.3.2. Plasma Rico en Plaquetas (PRP).....	9
1.3.3. Medios condicionados.....	9
1.4. Aplicación de la medicina regenerativa.....	10
1.4.1. Reconstrucción de la estructura de órganos y tejidos a través de la fabricación de andamios, bioimpresión 3D y autoensamblaje.....	10
1.4.2. Integración de injertos con el huésped mediante vascularización e inervación.....	11
1.4.3. Alteración del entorno del huésped para inducir respuestas terapéuticas, particularmente a través de la infusión celular y la modulación del sistema inmune.....	12
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
4.1. Aplicación de la medicina regenerativa en las enfermedades músculo-esqueléticas.....	15
4.2. Limitaciones de la medicina regenerativa.....	19
5. CONCLUSIÓN.....	21
6. BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXO 1.....	29
ANEXO 2.....	30
ANEXO 3.....	31

RESUMEN

La pérdida de órganos y tejidos debido a enfermedades y lesiones ha motivado el desarrollo de terapias que pueden regenerar tejidos y disminuir la dependencia de trasplantes. Surge así, a principios del siglo XXI, el concepto de “medicina regenerativa”. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud en los Estados Unidos de América, la medicina regenerativa es el proceso de crear tejidos vivos y funcionales para reparar o reemplazar la función de tejidos y órganos, consecuencia del envejecimiento, enfermedad, daño o defectos congénitos. Desde el inicio de las investigaciones en este campo, hace varias décadas, una serie de terapias de medicina regenerativa, incluidas las diseñadas para la curación de heridas y las aplicaciones de ortopedia, han recibido ya la aprobación de la Agencia Americana para la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) y ya están disponibles comercialmente. En este trabajo trataremos estas terapias y otros enfoques de la medicina regenerativa, que actualmente se estudian en entornos preclínicos y clínicos. Específicamente, se analizarán las utilidades de la medicina regenerativa en las enfermedades músculo-esqueléticas. Para realizar este trabajo nos hemos basado en la declaración PRISMA que se lleva a cabo en revisiones sistemáticas, como es nuestro caso. Para hacer las búsquedas bibliográficas se utilizó Medline, SciELO y Google Scholar como principales buscadores. Para realizar la búsqueda de los artículos se utilizaron dos criterios uno para la ciencia básica y otro para la práctica clínica. La medicina regenerativa es un campo prometedor para el tratamiento de lesiones. Existen multitud de ensayos que demuestran que las terapias regenerativas pueden ser un gran aliado en el mundo del deporte. También es cierto que la evidencia existente hasta la fecha no es concluyente con la seguridad, la eficacia y la aplicabilidad de cada producto en cada tipo de lesión. Es necesario protocolizar el modo de obtención, preparación y administración e investigar más sobre los posibles beneficios y perjuicios que puedan producir estas terapias para poder utilizarlas de manera óptima. Para ello, es necesario que se realicen más ensayos preclínicos y clínicos. No cabe duda de que la medicina regenerativa dará mucho de qué hablar en un futuro próximo.

ABREVIATURAS:

- FDA: Agencia Americana para la Administración de Medicamentos y Alimentos
- PRP: Plasma Rico en Plaquetas
- ESCs: Células Troncales Embrionarias
- iPSCs: Células Troncales Pluripotentes Inducidas
- MSCs: Células Troncales Mesenquimales
- HSCs: Células Troncales Hematopoyéticas
- ADP: Adenosín Difosfato
- SECCS: Sistema de Circulación de Células Troncales Enriquecido Combinado
- (β -TCP): gránulos de Fosfato Beta-Tricálcico
- ACS: Suero Autólogo Condicionado
- VAS: Escala Visual Análoga
- WOMAC: Índice de Osteoarthritis de las Universidades de Ontario y McMaster
- KSS: Sociedad Deportiva de la Rodilla
- ACL: Ligamento Cruzado Anterior
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- TerCel: Red de Terapia Celular

1. INTRODUCCIÓN

La pérdida de órganos y tejidos debido a enfermedades y lesiones ha motivado el desarrollo de terapias que pueden regenerar tejidos y disminuir la dependencia de trasplantes. Surge así, a principios del siglo XXI, el concepto de “medicina regenerativa” como una parte específica del conocimiento médico, gracias a los intensos trabajos de diferentes grupos biomédicos alrededor del mundo. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud en los Estados Unidos de América, la medicina regenerativa es el proceso de crear tejidos vivos y funcionales para reparar o reemplazar la función de tejidos y órganos, consecuencia del envejecimiento, enfermedad, daño o defectos congénitos (1).

Desde el inicio de las investigaciones en este campo, hace varias décadas, una serie de terapias de medicina regenerativa, incluidas las diseñadas para la curación de heridas y las aplicaciones de ortopedia, han recibido ya la aprobación de la Agencia Americana para la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) y ya están disponibles comercialmente (2).

En este trabajo trataremos estas terapias y otros enfoques de la medicina regenerativa, que actualmente se estudian en entornos preclínicos y clínicos. Específicamente, se analizarán las utilidades de la medicina regenerativa en las enfermedades músculo-esqueléticas.

1.1. ¿Qué es la medicina regenerativa?

La medicina regenerativa es un campo interdisciplinar de investigación y aplicaciones clínicas, que se centra en la reparación, sustitución o regeneración de las células, tejidos u órganos, para restaurar funciones biológicas alteradas por causas, congénitas (malformaciones), enfermedades o traumatismos. La medicina regenerativa utiliza una combinación de varios enfoques tecnológicos, que van más allá del trasplante tradicional y las terapias de reemplazo. Estos enfoques incluyen el uso de células troncales, moléculas solubles, ingeniería genética, ingeniería de tejidos y terapia celular avanzada (3).

1.2. Tipos y tecnologías utilizados en medicina regenerativa

Los tres principales productos utilizados en medicina regenerativa para la regeneración de tejidos son las terapias celulares, el plasma rico en plaquetas (PRP) y los medios de cultivo condicionados (4).

1.2.1. Terapias celulares

Las terapias celulares incluyen el uso de células en un tejido para su reparación. Las terapias celulares utilizan muchos tipos de células diferentes y, al principio, las más utilizadas eran las células adultas de diferentes tejidos (alogénicas o autólogas) cultivadas en diferentes biomateriales con el fin de obtener un sustituto biológico que pudiera resolver algún tipo de defecto o enfermedad (5). Sin embargo, estas células tenían una serie de desventajas, como su baja capacidad de proliferación y diferenciación, por lo que en las últimas décadas se ha promovido el uso de células troncales mesenquimales (MSCs), que compensaban las deficiencias de las células adultas (6).

Las células troncales, son células inmaduras, no especializadas, con una alta capacidad de autorreplicación y que pueden diferenciarse en uno o más tipos de células especializadas con funciones específicas en el organismo (6). Estas células están presentes a lo largo de toda la vida de una persona, organizando y dirigiendo el desarrollo y la regeneración de tejidos y órganos, tanto en organismos relativamente simples, como en aquellos extremadamente complejos (4).

- **Clasificación de las células troncales según su origen**

Las terapias celulares se dividen en dos categorías principales de tipos de células: células troncales embrionarias (ESCs) y células troncales adultas o postnatales.

Existe un tercer grupo de células que derivan de las células somáticas y son las células troncales pluripotentes inducidas (IPSCs) (7).

- **Células troncales embrionarias (ESCs)**

Las células troncales embrionarias son aquellas que derivan del blastómero (totipotentes) o de la masa celular interna del blastocisto (pluripotentes) y pueden dar lugar a todos los tipos celulares de las tres capas embrionarias de un individuo

(8). Tienen la capacidad de proporcionar una cantidad ilimitada de células, por lo que constituyen una importante herramienta para el tratamiento de gran cantidad de enfermedades degenerativas (9). No obstante, es necesario destacar que, a pesar de su gran potencial, la utilización de estas células en medicina regenerativa aún constituye un problema ético, ya que se obtienen de un embrión en sus primeros días de gestación y, además, son células que tienen una gran capacidad tumorigénica. Por todo esto, se ha tratado de buscar nuevas fuentes de células troncales, que no presenten este condicionante ético y estas limitaciones de su uso clínico (10).

Las ESCs, que se obtienen de la masa interna del blastocisto, son pluripotentes, es decir, pueden dar lugar a todos los tejidos de cualquiera de las tres hojas embrionarias, pero no dan lugar a las membranas extraembrionarias. Estas células están sujetas a los mismos problemas éticos, morales y de uso clínico que las totipotentes, por ello su uso también es limitado (11).

- **Células troncales adultas**

Las células troncales adultas o postnatales, son células multipotentes, es decir, se pueden diferenciar en cualquier tejido que derive de su misma capa embrionaria. Tienen una capacidad de diferenciación más limitada que las embrionarias, pero no están sujetas a los problemas éticos y morales a los que están sujetos estas (6). Son células troncales obtenidas de microambientes específicos del ser humano llamados nichos de células troncales como la médula ósea, la sangre, tejido adiposo, hígado y piel. La diferenciación de estas células está limitada al tejido en el que residen (12). Por ejemplo, las células troncales hematopoyéticas (HSCs) son células troncales multipotentes capaces de diferenciarse en cualquier célula sanguínea. Esto permite que se puedan emplear para el tratamiento de alteraciones del sistema circulatorio tanto carcinógenas como no. Se obtienen principalmente de la médula ósea y el cordón umbilical (13). Las MSCs son células troncales multipotentes obtenidas de diferentes fuentes como la médula ósea, la sangre periférica y del cordón umbilical, el tejido adiposo, la piel, el líquido amniótico y la placenta (10). Tienen el potencial de autorrenovarse y de diferenciarse en adipocitos, miocitos, condrocitos y osteoblastos.

Se pueden utilizar para el tratamiento del cartílago de las articulaciones, los huesos y la fisis (placa de crecimiento), los tendones y los ligamentos (11).

- **Células troncales pluripotentes inducidas (IPSCs)**

Son células troncales pluripotentes obtenidas mediante la reprogramación de células somáticas adultas, introduciendo genes específicos asociados a la pluripotencia. Tienen las mismas características que las ESCs, pero éticamente no suponen problema, ya que se obtienen de las células adultas y no de blastómeros o de la masa interna del blastocisto (13). Tampoco se produciría rechazo inmune si las células procedieran del propio paciente (6). Las células más usadas para la reprogramación son los queratinocitos, los fibroblastos y los linfocitos T y B de la sangre periférica (10). Las líneas de IPSCs genéticamente compatibles pueden generarse en cantidades ilimitadas a partir de pacientes afectados por enfermedades de causas conocidas o desconocidas. Estas células pueden diferenciarse *in vitro* en los tipos de células afectadas para obtener información sobre la enfermedad y utilizarlas para identificar nuevos fármacos específicos de la enfermedad y tratar el trastorno (13).

- **Clasificación de células troncales según su potencial de diferenciación**

Las células troncales se dividen en 5 categorías diferentes: totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes y unipotentes (6).

- **Totipotentes:** Pueden dividirse y diferenciarse en cualquier célula. Son las células con mayor potencial de diferenciación. Estas células son capaces de diferenciarse en todas las estructuras embrionarias (tres capas germinales) y en las membranas extraembrionarias. Son las que provienen de los blastómeros de la mórula o de las primeras divisiones celulares.

- **Pluripotentes:** Pueden formar estructuras embrionarias como las tres capas germinales, pero no extraembrionarias como la placenta. Estas son las células de la masa celular interna del blastocisto e IPSCs.

- **Multipotentes:** Tienen un espectro de diferenciación menor que las células pluripotentes, aunque pueden especializarse en células de linajes celulares

específicos. Dentro de estas se encuentran las células troncales hematopoyéticas (HSCs) que pueden diferenciarse en diferentes tipos de células sanguíneas.

- **Oligopotentes:** Pueden diferenciarse en varios tipos de células de su linaje. Célula troncal mieloide que puede dividirse en glóbulos blancos, pero no en rojos.

- **Unipotentes:** Tienen el espectro de diferenciación más estrecho (solo pueden formar un tipo de célula). Los dermatocitos serían de este tipo (6).

1.2.2. Plasma Rico Plaquetas (PRP)

El plasma rico en plaquetas es un preparado a base de plasma cuyos niveles de plaquetas están por encima de los niveles normales en sangre, que contiene proteínas de señalización y de adhesión. Se combina con las terapias celulares para proporcionar un medio controlado para las células. También pueden funcionar como portadores celulares y sistemas de suministros de citoquinas (4).

Las principales funciones de las plaquetas son prevenir la pérdida aguda de sangre y reparar las paredes vasculares y los tejidos adyacentes después de una lesión. Durante la cicatrización de la herida, las plaquetas se activan por contacto con colágeno, expuestas al torrente sanguíneo después de una lesión endotelial (14). Las plaquetas adheridas sufren desgranulación y liberan gránulos citoplasmáticos que contienen serotonina, factores de activación de plaquetas y adenosín difosfato (ADP) (15). Esta secreción es intensa en la primera hora y las plaquetas sintetizan citoquinas y factores de crecimiento durante al menos 7 días más. Se estimula la proliferación celular, la formación de vasos sanguíneos y la migración celular, lo que resulta en la regeneración de los tejidos (14).

Las terapias ricas en plaquetas se desarrollan al centrifugar una cantidad de la sangre del propio paciente y extraer la fracción activa rica en plaquetas. La fracción rica en plaquetas se aplica al tejido lesionado; por ejemplo, por inyección. Las plaquetas tienen la capacidad de producir varios factores de crecimiento, por lo que estas terapias deberían mejorar la cicatrización de los tejidos. Es necesario evaluar si esto se traduce en beneficio clínico (16).

Existen diferentes formas de preparar PRP, desde la centrifugación sanguínea convencional hasta los sistemas comerciales; activado mediante la adición de colágeno, calcio y / o trombina, por contacto de vidrio o por ciclos de congelación y aplicado como suspensión de plaquetas o como un gel (14).

El PRP es un producto biológico que sigue en investigación y todavía no existe evidencia suficiente de su eficacia, puesto que en muchos estudios no se ha tenido en cuenta las condiciones óptimas para su obtención, aunque tiene múltiples aplicaciones potenciales en ortopedia, cirugía reparadora y medicina deportiva (17).

1.2.3. Medios de cultivo condicionados

Se componen de elementos bioactivos secretados por células o tejidos previamente cultivados como citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento, proteínas matricelulares, enzimas, exosomas, ARN mensajeros y microARN denominados, todos en conjunto, secretoma. Es muy útil, ya que se puede manejar fácilmente, esterilizar, empaquetar y almacenar, aunque su valor terapéutico está bajo investigación (4). Proporcionan nutrientes para que las células mantengan sus características y su viabilidad. También hay que tener en cuenta el tiempo de cultivo: poco tiempo no permite liberar suficiente secretoma y mucho tiempo agotaría los nutrientes y se generarían sustancias perjudiciales (18). La fuente de obtención de los medios condicionados son las células cultivadas *in vitro* bajo protocolos específicos. Los efectos tróficos y paracrinos de las MSCs son la base del potencial terapéutico de estos medios (4). Varias investigaciones han propuesto que las MSCs ejercen sus efectos terapéuticos mediante la secreción de factores tróficos que regulan la formación de vasos sanguíneos, la respuesta inmune y la protección del tejido acelerando la cicatrización de heridas, reduciendo la inflamación y protegiendo contra la lesión del tejido isquémico (19).

El medio condicionado en hipoxia tiene más citoquinas y es mejor para alargar el tiempo de cultivo celular y para reducir la posibilidad de apoptosis que el medio condicionado en normoxia. Estos medios constituyen una alternativa muy interesante como medicamento biológico libre de células para enfermedades humanas (18).

1.3. Mecanismos de acción

La medicina regenerativa sirve para reparar, sustituir o regenerar células, tejidos u órganos, y restaurar funciones biológicas alteradas por causas, congénitas (malformaciones), enfermedades o traumatismos (3). Para ello utiliza células troncales, PRP y medios condicionados que actúan de la siguiente manera:

1.3.1. Terapias celulares

Existen dos hipótesis sobre el mecanismo de acción de las células troncales:

- Las células troncales trasplantadas se transforman en células nativas del tejido hospedador, y lo regeneran (20).

- Las células troncales trasplantadas estimulan la autorreparación, preservación y revitalización del tejido, liberando factores tróficos que inducen el crecimiento, la maduración y la función de las células nativas del tejido (20).

Después del trasplante, las células troncales inician un proceso llamado “rolling”, en el que las células troncales ruedan a lo largo de las vénulas postcapilares, hasta que llegan a las células del endotelio vascular, se adhieren a él y viajan al tejido adiposo blanco. Después se produce el denominado “homing”, que se refiere a la retención de las células troncales en los vasos sanguíneos del tejido adiposo blanco para después salir de estos. Por último, las células troncales interactúan con otras células y con la matriz extracelular y liberan factores que reducen el daño local y recuperan el funcionamiento normal del tejido (20).

1.3.2. Plasma Rico en Plaquetas (PRP)

La cuantificación de plaquetas y el contenido del factor de crecimiento deben definirse para comprender los mecanismos moleculares detrás de la capacidad regenerativa de PRP (14). El mecanismo de acción del PRP conlleva tres fases:

- Activación plaquetaria: Las plaquetas se activan por contacto con el colágeno, liberado a la sangre después de una lesión. Esto produce la liberación de citoquinas y factores de crecimiento y se inicia una respuesta inflamatoria.

- Fase proliferativa: Se generan en los vasos sanguíneos y se producen células que posteriormente migrarán al foco inflamatorio. Una vez en el foco, estas células consiguen rescatar las funciones del tejido dañado y repararlo.

- Fase de remodelación: Se reconstruye la célula o el tejido dañado (14, 20).

1.3.3. Medios condicionados

El mecanismo de acción de los medios condicionados se basa en el secretoma de las células troncales, en concreto en nuestro caso, las MSCs, cuyos efectos son la base del potencial terapéutico (4). Las MSCs liberan gran cantidad de moléculas bioactivas como respuesta al entorno local en el que proliferan. Los efectos paracrinos de estas células están influenciados por su microambiente. Es por esto por lo que se deben obtener unas condiciones óptimas para precondicionar las MSCs. Se han observado efectos muy diversos producidos por el secretoma de las MSCs actuando como modulador del sistema inmunitario, inhibidor de la muerte celular y la fibrosis, estimulador de la vascularización, promotor de la remodelación de tejidos y reclutador de otras células, entre otros (21).

1.4. Aplicación de la medicina regenerativa

Las células utilizadas en estas terapias son células autólogas o alogénicas que mantienen su capacidad proliferativa. Las células autólogas requieren la recolección del tejido de un paciente y su uso a menudo requiere un retraso antes del tratamiento, ya que es necesario expandir las células previamente. Fuentes de células alogénicas con baja antigenicidad, permiten que se produzcan en masa tejidos disponibles en el mercado y disminuir el riesgo de una reacción inmune adversa (2). Existen varias terapias que se aplican en medicina regenerativa que se engloban en tres categorías:

1.4.1. Reconstrucción de la estructura de órganos y tejidos a través de la fabricación de andamios (scaffolds), bioimpresión 3D y autoensamblaje

La bioimpresión 3D implica la estratificación precisa de células, andamios biológicos y factores de crecimiento con el objetivo de crear tejido bioidéntico para una variedad de usos. Todo esto está integrado en una parte de la medicina regenerativa denominada ingeniería de tejidos. Las propiedades del andamio son las más cruciales para satisfacer las demandas físicas del proceso de impresión y deben

proporcionar a las células un sustrato seguro y protección contra las tensiones mecánicas y térmicas de la impresión. Los andamios pueden ser naturales, artificiales o hidrogeles (22). El cultivo de las células dentro de los andamios generalmente se controla con dificultad. (2). El proceso de bioimpresión ocurre en tres fases:

- Fase de pre-procesamiento: Se analiza la estructura anatómica del tejido objetivo y se traducen los datos obtenidos del análisis previo con programas de software específicos.

- Fase de procesamiento: Se fabrica el tejido real bioimpreso. La complejidad en esta etapa surge al elegir un método de impresión específico y al formular una combinación de materiales. Existen 4 tipos de bioimpresión: bioimpresión 3D de inyección de tinta, microextrusión de bioimpresión 3D, bioimpresión 3D asistida por láser y estereolitografía.

- Fase de post-procesamiento: Involucra todos los pasos que deben ocurrir antes de que el tejido bioimpreso esté completamente maduro y listo para ser implantado (22).

El material que se imprime capa por capa durante el proceso de bioimpresión es el bioenlace. Está compuesto de material celular, aditivos (factores de crecimiento, moléculas de señalización, etc.) y un andamio de soporte. Las propiedades específicas requeridas de un bioenlace dado dependen en gran medida de la modalidad de impresión, el tipo de tejido objetivo y la concentración celular y se debe lograr un equilibrio entre estos para no perder la viabilidad celular (22).

En algunas situaciones, puede ser posible diseñar nuevos tejidos sin utilizar andamios. Es el caso del autoensamblaje autónomo. Este puede usarse para crear tejidos y para complementar la bioimpresión. Dadas las señales apropiadas y la composición celular inicial, incluso las estructuras complejas pueden formarse de forma autónoma (2).

1.4.2. Integración de injertos con el huésped mediante vascularización e inervación

Para los implantes basados en células, la integración con el sistema vascular del huésped es de primordial importancia para el éxito del injerto. La inducción

controlable de la angiogénesis, nos permitirá aumentar la extensión final del tejido trasplantado a los tejidos del huésped (23). Para vascularizar tejidos manipulados, la propia respuesta angiogénica del cuerpo puede explotarse mediante la presentación de factores de crecimiento angiogénico. Dependiendo de la cantidad y de las características de esos factores, se producirán respuestas angiogénicas diferentes. La inervación por parte del huésped también será necesaria para la función adecuada y la integración completa de muchos tejidos que puede ser inducida por factores de crecimiento como la vascularización (2). Varios factores de crecimiento podrían combinarse simultáneamente con andamios para facilitar la tasa de regeneración (23).

1.4.3 Alteración del entorno del huésped para inducir respuestas terapéuticas, particularmente a través de la infusión celular y la modulación del sistema inmune

La administración de células puede inducir respuestas terapéuticas por medios indirectos, como la secreción de factores de crecimiento y la interacción con las células huésped, sin una incorporación significativa de las células al huésped o que las células trasplantadas formen un tejido en masa. También pueden mejorar la regeneración de tejidos, al alterar el medio extracelular. La terapia con MSCs está dando resultados positivos. En ocasiones es suficiente con el efecto paracrino de las MSCs para producir una respuesta terapéutica, en otras se necesita el contacto entre las células. Diseñar la respuesta inmune local puede permitir la promoción activa de la regeneración (2).

2. OBJETIVOS

Se ha planteado como objetivo principal de este trabajo la realización de una revisión sistemática sobre la medicina regenerativa y la terapia celular para tener un conocimiento básico sobre estos conceptos y poder abordar el objetivo específico.

Como objetivo específico hemos realizado una revisión de la aplicación de la medicina regenerativa y terapia celular en las enfermedades músculo-esqueléticas: cómo responden las terapias y sus aplicaciones en el futuro.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo nos hemos basado en las pautas que aparecen en la declaración PRISMA (24) que se lleva a cabo en revisiones sistemáticas, como es nuestro caso. Para hacer las búsquedas bibliográficas se utilizó Google Scholar, SciELO y Medline (a través de su motor de búsqueda PubMed). Para realizar la búsqueda de los artículos se utilizaron dos criterios:

- El primer criterio fue la búsqueda de artículos de ciencia básica para cumplir el objetivo principal.

- **Criterios de inclusión:**

- Que los textos estuviesen en inglés o español.
- Que estuviesen publicados en los 15 últimos años.
- Que fuesen gratuitos.

- **Criterios de exclusión:**

- Todos aquellos artículos que tratasen sobre la clínica para generalizar los conceptos.

Se utilizaron palabras clave para realizar esta primera búsqueda como: “medicina regenerativa”, “mecanismos de acción”, “terapias celulares”, “plasma rico en plaquetas”, “células troncales mesenquimales”, “células troncales” y “aplicaciones terapéuticas” tanto en inglés como en español juntando en alguna ocasión dos de estos términos.

- El segundo criterio fue la búsqueda de artículos que se centraran en la práctica clínica, en concreto, en lesiones músculo-esqueléticas y cumplir con el objetivo específico.

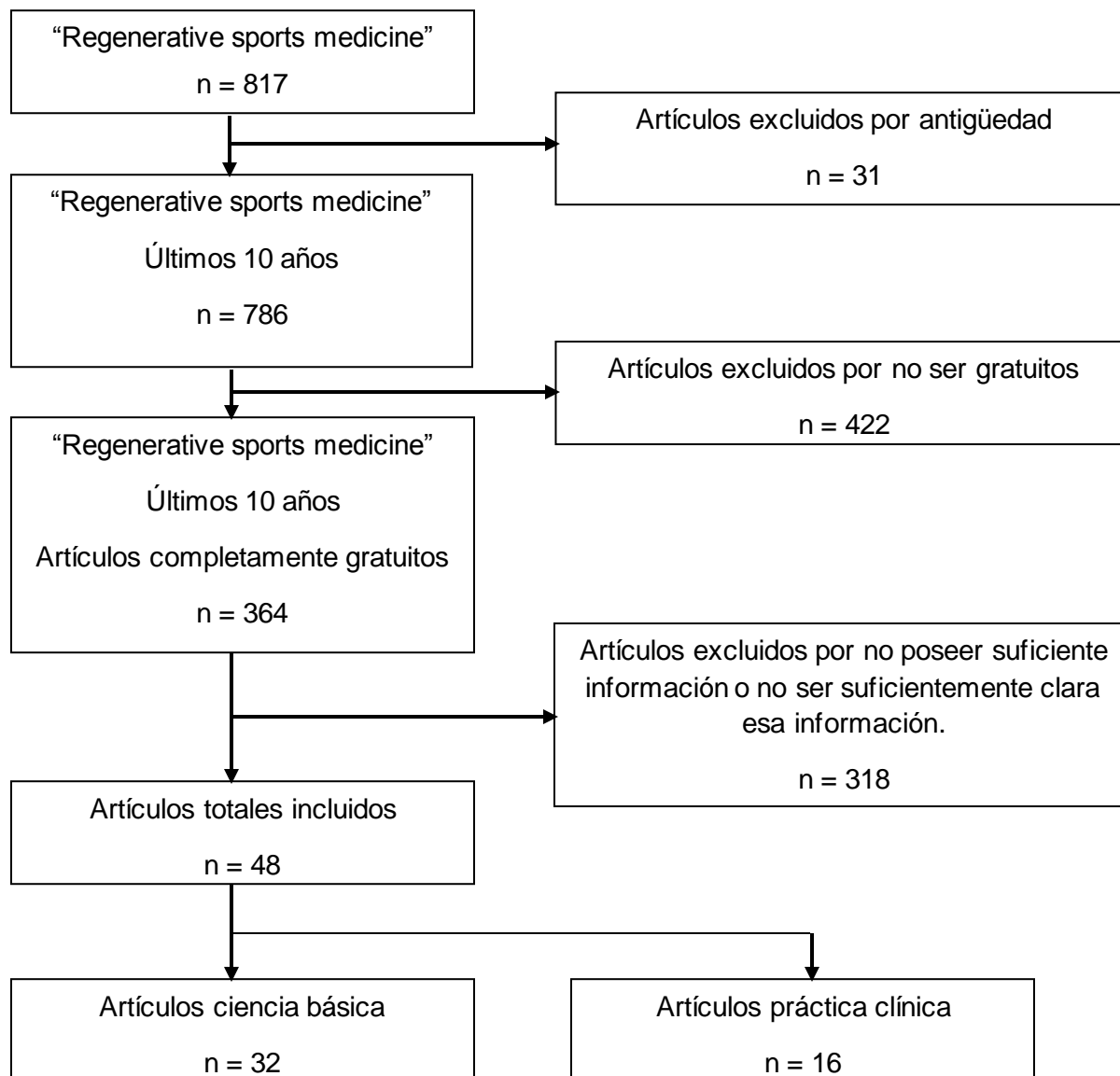
- **Criterios de inclusión:**

- Se tuvieron en cuenta todos aquellos artículos que trataran lesiones músculo-esqueléticas con terapias regenerativas.
- Que estuvieran en inglés o español.
- Que estuviesen publicados en los 10 últimos años.

- Que fuesen gratuitos.
- **Criterios de exclusión:**
 - Aquellos artículos que tratasen otras patologías o que utilizaran otros métodos que no estuviesen incluidos como medicina regenerativa como la acupuntura o la proloterapia.

Se utilizaron palabras clave para realizar esta segunda búsqueda como: “medicina regenerativa deportiva”, “plasma rico en plaquetas”, “células troncales mesenquimales”, “células troncales”, “deporte” y “aplicaciones terapéuticas deportivas” tanto en inglés como en español.

Para una primera extracción de los datos, se utilizó Pubmed con el operador booleano “regenerative sports medicine” y aparecieron 817 artículos. De estos 817 artículos 786 fueron publicados en los últimos 10 años. 422 artículos se excluyeron por no tener el texto completo gratuito quedando 364 artículos. De estos 364 artículos se escogieron algunos de ellos por poseer información clara y suficiente que tenían y se revisó la bibliografía para obtener un total de 32 artículos de ciencia básica y 16 artículos de práctica clínica. En el siguiente esquema representamos el proceso de extracción de datos que hemos seguido.



n = número de artículos

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Utilización de la medicina regenerativa en las enfermedades músculo-esqueléticas

Es habitual sufrir algún tipo de lesión relacionada con los huesos, los músculos, los tendones, las articulaciones o los ligamentos. Por eso, es importante el tratamiento

de estas lesiones. En los últimos años, se ha investigado sobre la utilización de la medicina regenerativa en el deporte, sola o complementando a la cirugía, para tratar todo tipo de lesiones musculoesqueléticas y reducir el tiempo de recuperación de los deportistas (25). Los productos “regenerativos” utilizados son:

- **Células troncales: MSCs**

Las MSCs tienen la capacidad de dividirse en tejidos conectivos, incluidos ligamentos, tendones, huesos, músculos y cartílagos (26). Se diferencian directamente en células específicas de tejido e influyen indirectamente en la regeneración de tejidos mediante la secreción de factores solubles. También son capaces de modular la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, pueden promover la vascularización, la proliferación celular, la diferenciación y modular un proceso inflamatorio (27). Las células se expanden *in vitro* y se aplican directamente al paciente para sustituir las células perdidas ("terapia celular"), o se siembran en andamios tridimensionales ("ingeniería de tejidos") y se diferencian en el tipo de célula demandado. La construcción de tejido artificial compuesto se implanta, posteriormente, en el defecto tisular de los pacientes (27). También tienen la capacidad de migrar a un sitio lesionado mediante la expresión de receptores y moléculas de adhesión, y de proliferar y diferenciarse dentro del tejido de reparación (28).

Las MSCs son útiles para la curación de ligamentos, debido a su alto potencial para la proliferación y la producción de colágeno. Wang et al. (29) realizaron un ensayo controlado aleatorio doble ciego con una inyección intraarticular única de 75 millones de células precursoras mesenquimales inmaduras alogénicas, en un vehículo de ácido hialurónico para pacientes sometidos a reconstrucción del ligamento cruzado anterior. Los pacientes que las recibieron demostraron mejoras significativamente más altas en la lesión de rodilla a lo largo de 24 meses de seguimiento.

En cuanto al tendón, existen pocos estudios en humanos y parece ser que la primera lesión tratada en esta categoría es el manguito de los rotadores. Hernigou et al. (30) fueron de los primeros en publicar un informe sobre el tema, observando mejores tasas de curación (100% versus 67% a los 6 meses) en un estudio de casos

controlados que involucra una media de $51,000 \pm 25,000$ MSCs autólogas derivadas de médula ósea, aplicadas en el momento de la reparación del tendón supraespinoso de espesor completo (27). Una técnica de aplicación a través de andamios con matriz extracelular nativa y la capacidad de siembra y adhesión celular sería lo ideal, mostrando resultados prometedores en animales, pero los datos clínicos aún no están disponibles para la aplicación de MSCs en la reparación de tendones.

Para las lesiones de cartílago, hay disponibles varias construcciones bidimensionales y tridimensionales, pero las aplicaciones para uso clínico se basan en series de casos muy pequeñas. La técnica de aplicación de MSCs se adoptó a partir de la experiencia clínica del trasplante de condrocitos autólogos (fibrina, gel de colágeno, colgajo perióstico) (27).

Existen evidencias que sugieren la utilidad de la terapia celular en las lesiones musculares. Ochi et al (28) examinaron la regeneración muscular en una rata mediante el trasplante de MSCs derivado de médula ósea en una lesión muscular. Un mes después del trasplante, las MSCs trasplantadas promovieron la recuperación muscular histológica y funcionalmente.

Para las lesiones óseas, la ingeniería de tejidos es el tratamiento de elección. La utilización de injertos óseos autólogos y alogénicos se asocia frecuentemente con la morbilidad del sitio donante y el riesgo de transmisión de infecciones. La osteoproducción, la osteoinducción, la osteoconducción y la estimulación mecánica son características de una ingeniería exitosa del tejido óseo (31). Zhuang et al. (32) diseñaron un dispositivo innovador con biomateriales llamado sistema de circulación de células troncales enriquecido combinado (SECCS). En este estudio, 42 pacientes que requirieron injerto óseo se sometieron a un tratamiento basado en SECCS. Sus muestras de médula ósea y gránulos de fosfato beta-tricálcico (β -TCP) se procesaron en el SECCS durante 10-15 minutos, para producir compuestos MSCs/ β -TCP. Estos compuestos fueron injertados nuevamente en las zonas óseas defectuosas. Los resultados mostraron que el $85,53\% \pm 7,95\%$ de MSCs autólogas se seleccionaron, enriquecieron y sembraron con éxito en los andamios β -TCP sincrónicamente. La viabilidad celular permaneció sin cambios después del procesamiento SECCS. Clínicamente, todos los pacientes obtuvieron una cicatrización ósea satisfactoria.

- **Plasma Rico en Plaquetas (PRP)**

Se ha demostrado que el PRP promueve la recuperación muscular a través de factores de crecimiento anabólico liberados por las plaquetas activadas, y al hacerlo, potencialmente reduce el dolor, la hinchazón y el tiempo para volver a practicar deporte (33). Hamid et al. (34) diseñaron un ensayo controlado aleatorio donde los pacientes en el grupo PRP lograron una recuperación completa significativamente antes que los pacientes controles. Además, se observaron puntuaciones de severidad del dolor significativamente más bajas en el grupo PRP a lo largo del estudio. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la puntuación de interferencia del dolor entre los 2 grupos. Existe una enorme heterogeneidad con respecto a la preparación del inyector, la concentración óptima de plaquetas, la presencia de leucocitos y el volumen de PRP que se debe administrar, así como la cantidad y el momento de los tratamientos, por eso es necesaria una mayor investigación (33).

El PRP administrado en el tendón y el ligamento se utiliza para la reducción del dolor y para la reducción del tiempo de la lesión. (35). Seijas et al. (36) demostraron, en un grupo de 98 pacientes de 18 a 65 años con rotura completa del ligamento cruzado anterior que fueron asignados al azar para ser reconstruidos con los injertos autólogos del tendón rotuliano con o sin inyección de PRP, que los pacientes que habían recibido PRP (grupo 1) obtenían mejores resultados que los que no lo recibían (grupo control) en cuanto al tiempo de remodelación del injerto de tendón, aumentando significativamente en el grupo 1.

Las opciones de tratamiento actuales en el cartílago consisten principalmente en estrategias conservadoras, como la viscosuplementación y las inyecciones de plasma rico en plaquetas. Kon et al. (37) demostraron que las inyecciones de PRP autólogas tenían una eficacia mayor y más prolongada que las inyecciones de ácido hialurónico para reducir el dolor y los síntomas y recuperar la función articular en un estudio en el que participaron 150 pacientes afectados por lesiones degenerativas del cartílago y osteoartritis temprana y grave.

El PRP en las lesiones óseas se utiliza para mejorar la integración ósea. Badr et al. (38), demostraron un aumento significativo de las concentraciones de plaquetas y

factor de crecimiento en el grupo que recibió PRP antes del injerto de cresta ilíaca y tuvo un posible efecto potenciador sobre la tasa de formación de hueso a los 3 a 4 meses del injerto.

- **Suero autólogo condicionado (ACS)**

El ACS es un producto sanguíneo autólogo que se comercializa con el nombre de Orthokine® y se utiliza para el tratamiento del tendón, cartílago y músculo. Varios autores demuestran su eficacia como es el caso de Damjanov et al. (39) que demostraron que la terapia con ACS mejoró la función articular y redujo el dolor de hombro de manera más efectiva después de 4 y 24 semanas de tratamiento en comparación con una terapia basada en glucocorticoides en 32 pacientes con tendinopatía supraespinosa crónica. Vitali et al. (40) también demuestran la viabilidad de ACS para el tratamiento de la osteoartritis mostrando una influencia positiva en el dolor y la función articular sin efectos adversos significativos en un estudio donde participaron 15 pacientes con osteoartritis de rodilla, evaluando la escala visual analógica (VAS) para el dolor, el índice de Osteoarthritis de las Universidades de Ontario y McMaster (WOMAC) para el dolor, la rigidez y la funcionalidad y los puntajes funcionales y clínicos de la Sociedad Deportiva de la Rodilla (KSS) para la funcionalidad. Los resultados muestran una mejora de todas las escalas de evaluación a los 6 meses de seguimiento.

- **Combinación de terapias**

En muchas ocasiones, se combinan terapias para conseguir una sinergia positiva en el tratamiento de algunas lesiones. Centeno et al. (41) informaron sobre 29 pacientes que presentaron desgarros sintomáticos, clínicamente confirmados y de grado 1 a 3 de ligamento cruzado anterior (ACL) con menos de 1 cm de retracción. Los pacientes fueron tratados mediante el suministro inyectado de 2 a 5 cm³ de concentrado de médula ósea, generado de 60 a 120 cm³ de aspirado de médula ósea completa, combinado con PRP y lisado de plaquetas e inyectado bajo guía fluoroscópica en el ACL desgarrado y espacio intraarticular. A una media de 8,8 meses de seguimiento, 77% de los pacientes demostraron una mejoría significativa en la integridad del ligamento. Blázquez et al. (42) demostraron en un ensayo *in vitro* que la administración conjunta *in vitro* de Orthokine® y MSCs derivadas de tejido

adiposo puede tener un efecto beneficioso sobre el potencial terapéutico de estas células. Además, la administración intraarticular de Orthokine® podría influir en el comportamiento biológico de las células troncales residentes aumentando su diferenciación condrogénica y su actividad inmunomoduladora inherente.

4.2. Limitaciones de la medicina regenerativa

La medicina regenerativa es un campo prometedor para el tratamiento de muchas lesiones. A pesar de ello, no hay literatura suficiente que demuestre la seguridad y la eficacia de estas terapias. Liou et al. (43) examinaron el efecto del tratamiento con PRP en la diferenciación condrogénica de MSCs humanas adultas derivadas de células troncales adiposas y médula ósea. Ambos tipos de células se colocaron en cultivo de pellets de alta densidad y cultivo encapsulado en hidrogel en condiciones condrogénicas. Los resultados mostraron que el PRP no mejoró la condrogénesis de ninguna de ellas. En general, la condrogénesis se inhibió con el aumento de las concentraciones de PRP y la duración de la exposición, sobre la base de análisis histológicos, bioquímicos y de expresión génica. De Jonge et al. (44) realizaron un ensayo controlado aleatorizado con cincuenta y cuatro pacientes, de 18 a 70 años, con tendinopatía crónica de 2 a 7 cm proximal a la inserción del tendón de Aquiles tratados con PRP y placebo. Los resultados obtenidos no mostraron diferencias clínicas significativas entre ambos grupos. Chahal et al. (45) mediante la búsqueda de cinco estudios con un total de 261 pacientes con lesión del manguito de los rotadores concluyeron que no se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre utilizar y no utilizar PRP para su tratamiento. Shapiro et al. (46) realizaron un ensayo prospectivo, simple ciego, controlado con placebo en 25 pacientes con dolor de rodilla bilateral por osteoartritis bilateral, que recibieron MSCs en una rodilla y placebo de solución salina en la otra. Los resultados mostraron que las MSCs son seguras de usar y viables pero los pacientes del estudio experimentaron un alivio similar del dolor en las rodillas artríticas tratadas con ambos productos. Lamas et al. (47), en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, utilizaron MSCs incrustadas en un andamio xenogénico para tratar a pacientes con roturas del manguito de los rotadores. Los resultados obtenidos no fueron concluyentes en los pacientes tratados con MSCs debido a los efectos adversos que se produjeron durante el estudio.

España es líder mundial en ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada, que incluyen medicamentos de terapia génica, terapia celular y de ingeniería de tejidos. Su desarrollo está promovido desde la investigación académica, gracias a una sobresaliente infraestructura técnica y humana. Tras doce años de regulación en la Unión Europea en esta materia, el ritmo con el que estos productos traspasan la barrera regulatoria se está acelerando debido a que, a pesar de su autorización de comercialización, en algunos casos, no llegan al mercado. Al mismo tiempo, los pacientes reciben mucha información sobre potenciales usos de este tipo de terapias. Son demasiado numerosos los fraudes terapéuticos que han surgido en torno al tratamiento con células, aprovechándose de la vulnerabilidad de los pacientes (48).

El control del punto de vista regulatorio, en qué fase del desarrollo se encuentran estos productos, qué evidencias las amparan y con qué tipo de autorización cuentan, así como identificar aquellas prácticas que se sitúan fuera de la regulación, corre a cargo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), conjuntamente con la Red de Terapia Celular (TerCel) del Instituto de Salud Carlos III. Una de las prioridades en las que se va a trabajar desde la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) es la colaboración de todos los agentes implicados, en la lucha contra este fraude. Tras un ritmo pausado de la incorporación a la práctica clínica de estos productos, en la actualidad se está acelerando la autorización de medicamentos de terapia avanzada. Por ello, el desarrollo de este tipo de medicamentos supone un reto para todos los agentes implicados, tanto para investigadores, para pacientes como para los propios sistemas sanitarios y, sobre todo, para los reguladores que deben garantizar que se cumplan los estándares de calidad necesarios para que estos tratamientos lleguen de manera eficiente y equitativa a los pacientes. En este sentido se ha aprobado el *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud para medicamentos CAR* que ha puesto en marcha el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en colaboración con las comunidades autónomas, profesionales sanitarios y pacientes (48).

5. CONCLUSIÓN

Existen multitud de ensayos que demuestran que las terapias regenerativas pueden ser un gran aliado en la recuperación de las enfermedades músculo-esqueléticas. También es cierto que la evidencia existente hasta la fecha no es concluyente con la seguridad, la eficacia y la aplicabilidad de cada producto en cada tipo de lesión. Es necesario que se protocolice el modo de obtención, preparación y administración y se investigue más sobre los posibles beneficios y perjuicios que puedan producir estas terapias para poder utilizarlas de manera óptima. Para ello, es necesario que se realicen más ensayos preclínicos y clínicos. No cabe duda de que la medicina regenerativa dará mucho de qué hablar en un futuro próximo.

Es importante también, que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) vele por las buenas prácticas en Terapia Celular e impida fraudes relacionados con estas nuevas terapias.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Navarro, F. (2015). Orígenes de la medicina regenerativa. En: El especialista, 44-46. Citado el 31 de enero de 2020. Disponible en: https://regmedaustria.org/images/Allg.Infos_Literatur/Literature-4-ParaHispanoparlantes-OrgenesDeLaMedicinaRegenerativa.pdf
2. Mao, A. S., & Mooney, D. J. (2015). Regenerative medicine: Current therapies and future directions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Citado 31 de enero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1508520112>
3. Mayani, H. (2011). Células troncales y medicina regenerativa: conceptos básicos, estado actual y perspectivas futuras. En: Células Troncales y Medicina Regenerativa. Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), México, 35-6. Citado el 4 de febrero de 2020. Disponible en: <https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/58974323>
4. Andia, I., & Maffulli, N. (2017). Biological Therapies in Regenerative Sports Medicine. Sports Medicine. Citado el 5 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0620-z>

5. Cecilia Fabres, V. (2010). Técnicas del futuro: ingeniería de tejidos y uso de células madre en medicina reproductiva. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Citado el 6 de febrero de 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(10\)70562-9](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(10)70562-9)
6. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Research and Therapy*. Citado el 6 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
7. Pati, S., & Rasmussen, T. E. (2017). Cellular therapies in trauma and critical care medicine: Looking towards the future. *PLoS Medicine*. Citado el 12 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002343>
8. Castrillo, S. P. (2016). Terapia con células madre mesenquimales adultas dirigidas al tratamiento de las enfermedades osteoarticulares. En: Universidad de León. Citado el 15 de febrero de 2020. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=61673>
9. Bremer, S., & Hartung, T. (2005). The Use of Embryonic Stem Cells for Regulatory Developmental Toxicity Testing In Vitro - The Current Status of Test Development. *Current Pharmaceutical Design*. Citado el 16 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1381612043383700>
10. Łos, M. J., Skubis, A., & Ghavami, S. (2018). Stem cells. In *Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine*. Citado el 11 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812258-7.00002-2>
11. Kwon, S. G., Kwon, Y. W., Lee, T. W., Park, G. T., & Kim, J. H. (2018). Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. *Biomaterials Research*. Citado el 11 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0148-4>
12. Daley, G. Q. (2015). Stem cells and the evolving notion of cellular identity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Citado el 16 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0376>
13. Omole, A. E., & Fakoya, A. O. J. (2018). Ten years of progress and promise of induced pluripotent stem cells: Historical origins, characteristics, mechanisms, limitations, and potential applications. *PeerJ*. Citado el 16 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.7717/peerj.4370>

14. Amable, P. R., Carias, R. B. V., Teixeira, M. V. T., Da Cruz Pacheco, Í., Corrêa Do Amaral, R. J. F., Granjeiro, J. M., & Borojevic, R. (2013). Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: Optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Research and Therapy*. Citado el 20 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/scri218>
15. Periyah, M. H., Halim, A. S., & Saad, A. Z. M. (2017). Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in Hemostasis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. Citado el 20 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767294/>
16. Moraes, V. Y., Lenza, M., Tamaoki, M. J., Faloppa, F., & Belloti, J. C. (2014). Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Citado el 20 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010071.pub3>
17. Graiet, H., Lokchine, A., Francois, P., Velier, M., Grimaud, F., Loyens, M., ... Magalon, J. (2018). Use of platelet-rich plasma in regenerative medicine: Technical tools for correct quality control. *BMJ Open Sport and Exercise Medicine*. Citado el 21 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2018-000442>
18. Kim, K. C., & Lee, E. J. (2018). Studies on Conditioned Media in Human Cells: Evaluation Using Various Cell and Culture Conditions, Animal Disease Models. *Journal of Animal Reproduction and Biotechnology*. Citado el 22 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.12750/jet.2018.33.1.41>
19. Tachida, Y., Sakurai, H., & Okutsu, J. (2015). Proteomic Comparison of the Secreted Factors of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Adipose Tissue and Dental Pulp. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*. Citado el 22 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.4172/jpb.1000379>
20. Isaza, C., Julieta, H., & Jainer, A. (2018). La medicina regenerativa: fundamentos y aplicaciones. *Revista Médica de Risaralda*. Citado el 27 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v24n2/0122-0667-rmri-24-02-119.pdf>

21. Ferreira, J. R., Teixeira, G. Q., Santos, S. G., Barbosa, M. A., Almeida-Porada, G., & Gonçalves, R. M. (2018). Mesenchymal Stromal Cell Secretome: Influencing Therapeutic Potential by Cellular Pre-conditioning. *Frontiers in Immunology*. Citado el 27 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02837>
22. Bishop, E. S., Mostafa, S., Pakvasa, M., Luu, H. H., Lee, M. J., Wolf, J. M., ... Reid, R. R. (2017). 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends. *Genes and Diseases*. Citado el 28 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.10.002>
23. Saberianpour, S., Heidarzadeh, M., Geranmayeh, M. H., Hosseinkhani, H., Rahbarghazi, R., & Nouri, M. (2018). Tissue engineering strategies for the induction of angiogenesis using biomaterials. *Journal of Biological Engineering*. Citado el 28 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13036-018-0133-4>
24. Urrútia, G. & Bonfill, X. 2010. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. Citado el 28 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.laalamedilla.org/Investigacion/Recursos/PRISMA%20Spanish%20Sept%202010.pdf>
25. Hernández-Hernández, A., Anillo-Badias, R., Castro-Gutiérrez, Y., León-Valdés, E., Baganet-Cobas, A., & Fernández-Delgado, N. (2013). La medicina regenerativa y sus vínculos con la medicina del deporte. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. Citado el 29 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubheminmhem/rch-2013/rch132d.pdf>
26. Hevesi, M., LaPrade, M., Saris, D. B. F., & Krych, A. J. (2019). Stem Cell Treatment for Ligament Repair and Reconstruction. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. Citado el 30 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12178-019-09580-4>

27. Schmitt, A., Van Griensven, M., Imhoff, A. B., & Buchmann, S. (2012). Application of stem cells in orthopedics. *Stem Cells International*. Citado el 30 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/394962>
28. Ochi, M., Nakasa, T., Kamei, G., Usman, M. A., & El Mahmoud, H. (2014). Regenerative medicine in orthopedics using cells, scaffold, and microRNA. *Journal of Orthopaedic Science*. Citado el 30 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0575-6>
29. Wang, Y., Shimmin, A., Ghosh, P., Marks, P., Linklater, J., Connell, D., ... Cicuttini, F. M. (2017). Safety, tolerability, clinical, and joint structural outcomes of a single intra-articular injection of allogeneic mesenchymal precursor cells in patients following anterior cruciate ligament reconstruction: A controlled double-blind randomised trial. *Arthritis Research and Therapy*. Citado el 1 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1391-0>
30. Hernigou, P., Flouzat Lachaniette, C. H., Delambre, J., Zilber, S., Duffiet, P., Chevallier, N., & Rouard, H. (2014). Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: A case-controlled study. *International Orthopaedics*. Citado el 1 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2391-1>
31. Berebichez-Fridman, R., Gómez-García, R., Granados-Montiel, J., Berebichez-Fastlicht, E., Olivos-Meza, A., Granados, J., ... Ibarra, C. (2017). The Holy Grail of Orthopedic Surgery: Mesenchymal Stem Cells - Their Current Uses and Potential Applications. *Stem Cells International*. Citado el 1 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/2638305>
32. Zhuang, Y., Gan, Y., Shi, D., Zhao, J., Tang, T., & Dai, K. (2017). A novel cytotherapy device for rapid screening, enriching and combining mesenchymal stem cells into a biomaterial for promoting bone regeneration. *Scientific Reports*. Citado el 2 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15451-0>
33. Setayesh, K., Villarreal, A., Gottschalk, A., Tokish, J. M., & Choate, W. S. (2018). Treatment of Muscle Injuries with Platelet-Rich Plasma: a Review of

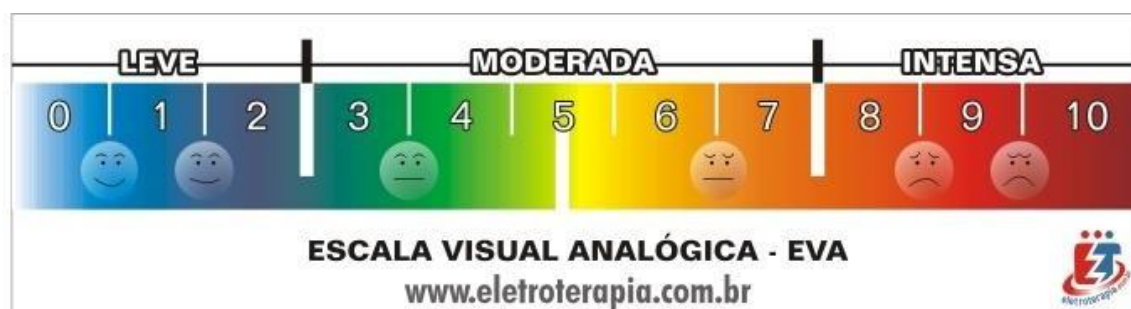
- the Literature. Current Reviews in Musculoskeletal Medicine. Citado el 2 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9526-8>
34. A Hamid, M. S., Mohamed Ali, M. R., Yusof, A., George, J., & Lee, L. P. C. (2014). Platelet-rich plasma injections for the treatment of hamstring injuries: A randomized controlled trial. American Journal of Sports Medicine. Citado el 2 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0363546514541540>
35. Navani, A., Li, G., & Chrystal, J. (2017). Platelet rich plasma in musculoskeletal pathology: A necessary rescue or a lost cause? Pain Physician. Citado el 3 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.36076/ppj.2017.e356>
36. Seijas, R., Ares, O., Catala, J., Alvarez-Diaz, P., Cusco, X., & Cugat, R. (2013). Magnetic resonance imaging evaluation of patellar tendon graft remodelling after anterior cruciate ligament reconstruction with or without platelet-rich plasma. Journal of Orthopaedic Surgery (Hong Kong). Citado el 3 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/230949901302100105>
37. Kon, E., Mandelbaum, B., Buda, R., Filardo, G., Delcogliano, M., Timoncini, A., ... Marcacci, M. (2011). Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: From early degeneration to osteoarthritis. Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery. Citado el 3 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.05.011>
38. Badr, M., Oliver, R., Pemberton, P., & Coulthard, P. (2016). Platelet-rich plasma in grafted maxillae: Growth factor quantification and dynamic histomorphometric evaluation. Implant Dentistry. Citado el 3 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000410>
39. Damjanov, N., Barac, B., Colic, J., Stevanovic, V., Zekovic, A., & Tulic, G. (2018). The efficacy and safety of autologous conditioned serum (ACS) injections compared with betamethasone and placebo injections in the treatment of chronic shoulder joint pain due to supraspinatus tendinopathy: A prospective, randomized, double-blind, controlled study. Medical Ultrasonography. Citado el 4 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.11152/mu-1495>

40. Vitali, M., Ometti, M., Drossinos, A., Pironti, P., Santoleri, L., & Salini, V. (2020). Autologous conditioned serum: clinical and functional results using a novel disease modifying agent for the management of knee osteoarthritis. *Journal of Drug Assessment*. Citado el 4 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21556660.2020.1734009>
41. Centeno, C., Markle, J., Dodson, E., Stemper, I., Williams, C., Hyzy, M., ... Freeman, M. (2018). Symptomatic anterior cruciate ligament tears treated with percutaneous injection of autologous bone marrow concentrate and platelet products: A non-controlled registry study. *Journal of Translational Medicine*. Citado el 4 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1623-3>
42. Blázquez, R., Sánchez-Margallo, F. M., Reinecke, J., Álvarez, V., López, E., Marinaro, F., & Casado, J. G. (2019). Conditioned serum enhances the chondrogenic and immunomodulatory behavior of mesenchymal stem cells. *Frontiers in Pharmacology*. Citado el 4 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00699>
43. Liou, J. J., Rothrauff, B. B., Alexander, P. G., & Tuan, R. S. (2018). Effect of Platelet-Rich Plasma on Chondrogenic Differentiation of Adipose- and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Tissue Engineering - Part A*. Citado el 4 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2018.0065>
44. De Jonge, S., De Vos, R. J., Weir, A., Van Schie, H. T. M., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Verhaar, J. A. N., ... Tol, J. L. (2011). One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic achilles tendinopathy: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Sports Medicine*. Citado el 5 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0363546511404877>
45. Chahal, J., Van Thiel, G. S., Mall, N., Heard, W., Bach, B. R., Cole, B. J., ... Romeo, A. A. (2012). The role of platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: A systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. Citado el 5 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.03.007>

46. Shapiro, S. A., Kazmerchak, S. E., Heckman, M. G., Zubair, A. C., & O'Connor, M. I. (2017). A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *American Journal of Sports Medicine*. Citado el 5 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0363546516662455>
47. Lamas, J. R., García-Fernández, C., Tornero-Esteban, P., Lópiz, Y., Rodríguez-Rodríguez, L., Ortega, L., ... Marco, F. (2019). Adverse effects of xenogenic scaffolding in the context of a randomized double-blind placebo-controlled study for repairing full-thickness rotator cuff tears. *Trials*. Citado el 5 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3504-3>
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2019). Límites, regulación y retos en la jornada sobre “Buenas Prácticas en Terapia Celular”. Citado el 6 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2019/docs/NI-AEMPS_8-2019-jornada-terapia-celular.pdf?x91906

ANEXO 1

Escala VAS



ANEXO 2

Escala WOMAC

Ítem	¿Cuánto dolor tiene...	Ninguno	Peso	Bastante	Mucho	Muchísimo
W-1	...al andar por un terreno llano?	0	1	2	3	4
W-2	...al subir o bajat escaleras...	0	1	2	3	4
W-3	...por la noche en la cama?	0	1	2	3	4
W-4	...al estar sentado o tumabo?	0	1	2	3	4
W-5	...al estar de pie?	0	1	2	3	4
Ítem	¿Cuánta rigidez nota.....	Ninguno	Peso	Bastante	Mucho	Muchísimo
W-6	...después de despertarse por la mañana?	0	1	2	3	4
W-7	...durante el resto del día después de estar sentado, tumbado o descansando?	0	1	2	3	4
Ítem	¿Qué grado de dificultad tiene al...	Ninguno	Peso	Bastante	Mucho	Muchísimo
W-8	...bajar escaleras?	0	1	2	3	4
W-9	...subir escaleras?	0	1	2	3	4
W-10	...levantarse después de estar sentado?	0	1	2	3	4
W-11	...estar de pie?	0	1	2	3	4
W-12	...agacharse para coger algo del suelo?	0	1	2	3	4
W-13	...andar por un terreno llano?	0	1	2	3	4
W-14	...entrar y salir de un coche?	0	1	2	3	4
W-15	...ir de compras?	0	1	2	3	4
W-16	...ponerse las medias o los calcetines?	0	1	2	3	4
W-17	...levantarse de la cama?	0	1	2	3	4
W-18	...quitarse las medias a los calcetines?	0	1	2	3	4
W-19	...estar tumbado en la cama?	0	1	2	3	4
W-20	...entrar y salid de la ducha/bañera?	0	1	2	3	4
W-21	...estar sentado?	0	1	2	3	4
W-22	...Sentarse y levantarse del retrete?	0	1	2	3	4
W-23	...hacer tareas domesticas pesadas?	0	1	2	3	4
W-24	...hacer tareas domesticas ligeras?	0	1	2	3	4

ANEXO 3

Escala KSS

Satisfaction subscale (40 points)

How satisfied are you with the pain level of your knee while...

1. sitting? (8 points = very satisfied)
2. lying in bed? (8 points)
3. getting out of bed? (8 points)
4. performing light household duties? (8 points)
5. performing leisure recreational activities? (8 points)

Expectation subscale (15 points)

My expectations for...

1. pain relief were... (5 points = too high)
2. being able to do my normal activities of daily living were... (5 points)
3. being able to do my leisure, recreational or sports activities were... (5 points)

Functional Activity subscale (100 points)

Walking and standing (30 points)

1. Can you walk without any aids (such as a cane, crutches etc)? (yes/no)
2. If no, which of the following aid(s) do you use? (-10 = wheelchair, -2 = brace)
3. Do you use these aid(s) because of your knees? (yes/no)
4. For how long can you stand... (15 points = >1 hour)
5. How long can you walk... (15 points = >1 hour)
...(with or without aid) before stopping as a result of knee discomfort?

Standard activities (30 points)

How much does your knee bother you during each of the following activities?

1. Walking on a uneven underground (5 points = no bother)
2. Turning or pivoting on your leg (5 points)
3. Climbing up or down a flight of stairs (5 points)
4. getting up from a low couch or a chair without arms (5 points)
5. Getting into or out of a car (5 points)
6. Moving laterally (stepping to the side) (5 points)

Advanced activities (25 points)

How much does your knee bother you during each of the following activities?

1. Climbing a ladder or step stool (5 points)
2. Carrying a shopping bag for a block (5 points)
3. Squatting (5 points)
4. Kneeling (5 points)
5. Running (5 points)

Discretionary activities (15 points)

Please check 3 of the activities below that you consider most important to you. Nine recreational activities [swimming, gardening, etc] and 8 workout and gym activities [weightlifting, stretching exercises, etc].

How much does your knee bother you during each of these activities?

1. Activity A (5 points)
 2. Activity B (5 points)
 3. Activity C (5 points)
-