



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,
Volumen 8, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6

USO DE CÉLULAS MADRE EN PATOLOGÍAS OSTEO-ARTICULARES

USE OF STEM CELLS IN OSTEO-ARTICULAR PATHOLOGIES

Adonis Aaron Gavilanez Rodriguez
Universidad Católica del Ecuador: Quito, EC

María José Paspuel Villacís
Medico General de la Universidad Central del Ecuador

Geovany Andrés Mendoza Minaya
Centro Integral de Ortopedia y Traumatología (Ciot): Quito, Pichincha, Ec

Karen Raquel Cofre Zapata
Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Martín Ismael Rodríguez Marcillo
Universidad de Las Américas: Quito, EC

Steven Mauricio Suárez Velastegui
Universidad de Las Américas: Quito, EC

Uso de células madre en patologías osteo-articulares

Adonis Aaron Gavilanez Rodriguez

agavilanez9612@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-1865-4166>

Universidad Católica del Ecuador: Quito, EC

María José Paspuel Villacís

majopaspuel@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6485-3182>

Medico General de la Universidad Central del Ecuador

Geovany Andrés Mendoza Minaya

geovanymendoza942@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-3435-5717>

Centro Integral de Ortopedia y Traumatología (Ciot): Quito, Pichincha, Ec

Karen Raquel Cofre Zapata

cofre.salud@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-9889-6190>

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Martín Ismael Rodríguez Marcillo

martinrim12@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-0732-5171>

Universidad de Las Américas: Quito, EC

Steven Mauricio Suárez Velastegui

steven_7_suarez@outlook.com

<https://orcid.org/0009-0006-3808-159X>

Universidad de Las Américas: Quito, EC

RESUMEN

Las enfermedades osteo articulares son una de las principales causas de consultas médicas alrededor del mundo, causando altas tasas de discapacidad y generando múltiples molestias y dolor a las personas que la padecen, en ocasiones incluso discapacidad. El tejido cartilaginoso es muy sensible y propenso al proceso de la degeneración esto aumenta si se practica algún deporte de impacto e incluso el propio envejecimiento. La tasa de auto-reparación es baja, dentro de las patologías articulares las enfermedades osteo articulares son degenerativas y producen una gran limitante en cuanto a la realización de actividades cotidianas diarias y afecta severamente a la calidad de vida. Las terapias biológicas que se disponen en la actualidad para el tratamiento de artrosis y lesiones condrales, han mostrado una esperanza y gran eficacia en el tratamiento de estas patologías. Las terapias con células madre y progenitoras muestran altas tasas de beneficios y alivio a la sintomatología presentada. El propósito de esta revisión es resumir de manera condensada las diferentes terapias con células madre que en la actualidad existen y que muestran grandes resultados cuando se tratan en lesiones condrales focales y artrosis.

Palabras clave: células madre, lesiones osteocondrales, células madre mesenquimales

Use of stem cells in osteo-articular pathologies

ABSTRACT

Osteoarticular diseases are one of the main causes of medical consultations around the world, causing high rates of disability and generating multiple discomforts and pain for people who suffer from it, sometimes even disability. Cartilage tissue is very sensitive and prone to the degeneration process, this increases if you practice any impact sports and even aging itself. The rate of self-repair is low, among joint pathologies, osteoarticular diseases are degenerative and produce a great limitation in terms of carrying out daily activities and severely affect quality and life. The biological therapies currently available for the treatment of osteoarthritis and chondral lesions have shown hope and great effectiveness in the treatment of these pathologies. Therapies with stem and progenitor cells show high rates of benefits and relief of the symptoms presented. The purpose of this review is to summarize in a condensed way the different stem cell therapies that currently exist and that show great results when treated in focal chondral lesions and osteoarthritis.

Keywords: stem cells, osteochondral lesions, mesenchymal stem cells



INTRODUCCION

La restauración de estructuras osteo articulares degeneradas se mantienen como un gran desafío para la ciencia médica actual hasta hoy en los días, la tendencia al aumento en el número de personas que padecen este tipo de patologías aumenta de manera estrepitosa cada año, haciendo necesario la aplicación de nuevos tratamientos a los ya convencionales que brinden una mejoría de manera permanente. Este principio se fundamenta en el alivio del dolor y la eventual restauración de la función articular. Los tipos más comunes de trastornos osteoarticulares incluyen desordenes asociados con el dolor mialgia y artralgia, crepitaciones articulares y alteraciones de la sensibilidad a nivel local, además de una muy probable disfunción de la dinámica articular, que posiblemente se relaciones con enfermedades como la osteoartritis y artritis. ¹

El tratamiento en la osteoartritis se enfoca en la prevención de la destrucción del cartílago y hueso, alivio del dolor y eventualmente una posible restauración articular. En algunos casos no es posible revertir la enfermedad mediante tratamientos conservadores o quirúrgicos convencionales, ante lo cual de la aplicación de células madre han ganado un importante espacio como tratamiento y alternativa prometedora. La ingeniería tisular y biotecnología han dado grandes avances en los últimos años, esto debido a las diferentes terapias que muestran , entre ellas la aplicación y estudio del beneficio de las células madre mesenquimales (CMM), presentan muy buena evidencia con resultados muy prometedores , debido a su capacidad de dar origen a distintitos linajes celulares a través de diversos procesos de cultivo y diferenciación entro los que se encuentran los de tipo adipogénico, condrogénico y osteogénico. ³

El empleo de este material celular puede ayudar al tratamiento de la degeneración del cartílago articular con resultados muy positivos, siendo su principal objetivo el tratamiento de enfermedades a partir del reemplazo de células dañadas dentro de la articulación. A pesar de que hasta el momento no existe un consenso definido con respecto a la mejor fuente de obtención de las células madre con capacidades condrogénicas y osteogénicas ya que todas poseen ventajas y desventajas. En la actualidad son pocos estudios que describen el uso de las CMM en la regeneración de articulaciones.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en las siguientes bases de datos: PubMed, EBSCO, Web of Science, Scopus, Epistemonikos y The Cochrane Library. Se utilizaron las siguientes palabras clave: stem cells; osteochondral lesions; mesenchymal stem cells. combinados entre sí con los operadores

booleanos AND, OR y NOT. Los criterios de inclusión fueron artículos en idioma inglés y español, y todos aquellos estudios con énfasis en la regeneración cartilaginosa y ósea mediante el uso de células madre mesenquimales de trastornos articulares degenerativos. Se consideraron como criterios de exclusión los estudios anteriores al año 2005 y en los que el desgaste articular se haya debido a un trauma agudo. Se evaluó el nivel de evidencia científica y el grado de recomendación de los artículos con las pautas del Centre for Evidence-Based Medicine de la Universidad de Oxford. Para la evaluación de la calidad de reporte de los artículos seleccionados fueron utilizadas las pautas PRISMA, CONSORT Y STROBE.

RESULTADOS

Definición

La osteoartritis, o artrosis, es una enfermedad articular degenerativa crónica que afecta al cartílago articular y hueso cortical. La fricción generada entre ambos huesos esta aumentada debido a la pérdida del tejido que recubre las superficies haciendo que este tenga un movimiento más brusco. ⁴

Cuando el tamaño del cartílago empieza su reducción, los huesos tienen un roce el cual genera dolor y por ende se produce una inflamación, rigidez y disminución de la movilidad. Cuando la etapa está avanzada, hay una formación de osteofitos que son unas espuelas de contenido óseo acompañado de remodelación en estructuras óseas. ^{1,4}

Etiología artrosis

La etiología de la artrosis u osteoartritis es multifactorial debido a que involucra una serie de combinaciones de factores mecánicos, genéticos y biológicos que aportan a un mayor desgaste del cartílago articular e inflama las estructuras a su alrededor. ⁴

Los principales factores que interactúan con esta patología es la edad, debido a que aumenta el desgaste de las articulaciones; genética, hay una predisposición asociada en manos y cadera; sexo, en las mujeres tienen un mayor impacto después de la menopausia; factores biomecánicos, causados por traumatismos articulares y microlesiones repetitivas; obesidad, el exceso de peso hace una sobrecarga sobre las articulaciones de la rodilla y cadera; desbalance muscular, muy poca musculatura y débil hace que disminuya el soporte articular; factores inflamatorios, hay unos procesos de bajo grado inflamatorio que contribuyen a la degeneración del cartílago; por último, las enfermedades metabólicas como la diabetes o la hemocromatosis están asociadas a un mayor riesgo de padecer de artrosis. ^{1,2,4}

Cuando hay una interacción de alguno o todos estos factores, hay una mayor predisposición a que el cartílago articular se degrade y genere daño en las estructuras de sus alrededores ocasionando los síntomas más comunes como rigidez, dolor y limitación funcional de las articulaciones.³

Tendinopatía rotuliana

Es un trastorno musculoesquelético caracterizado por un dolor localizado en el polo inferior de la rótula se relaciona con la carga que aumenta con la demanda de los extensores de la rodilla, específicamente con actividades que almacenan y liberan energía en el tendón rotuliano, debido a la producción de citocinas de la almohadilla grasa que tiene conexiones vasculares con el tendón rotuliano, y a su vez, conexiones fasciales con los ligamentos patelofemoral y tibiofemoral y el tendón rotuliano, se le conoce también como “jumper’s knee” o “rodilla del saltador”.⁵⁻⁶

El principal factor diferenciador de la tendinopatía rotuliana es la localización del dolor en la región anteroinferior de la rodilla, se siente especialmente durante la extensión final o con la presión digital aplicada directamente sobre la almohadilla grasa (prueba de Hoffa), se presenta comúnmente en movimientos frecuentes de salto y aterrizaje, como el voleibol (45%), el baloncesto (32%) y las carreras de larga distancia (14%).⁵⁻⁷

Ante estudios para recuperación de tendinopatía rotuliana se encuentran ejercicios de carga progresiva del tendón (PTLE) con etapas aplicadas con ejercicios en cuatro etapas: isométricos (estáticos), isotónicos (dinámicos), polimétricos (de almacenamiento de energía) y ejercicios específicos de deportes a pacientes con dolor aceptable con EVA ≤ 3 puntos, además de terapia de ejercicio excéntrico (EET) en personas con soporte de dolor EVA 0-5 puntos, aumentar la reconstrucción de la fibra de colágeno en el tendón.⁷⁻⁸ Sin embargo, en periodos cortos se encuentra una buena eficacia de contracciones isométricas- isotónicas para aliviar el dolor del tendón rotuliano cuando se iguala el tiempo total bajo tensión, con un alivio inmediato y este beneficio se mantiene 45 minutos después de la intervención.⁷⁻⁹ El vendaje terapéutico elástico se utiliza como tratamiento conservador inicial para los atletas, que alivia la tensión en el tendón rotuliano mediante la modificación del ángulo rotuliano hasta 2 horas después del deporte, con el apoyo de la correa infrapatelar logra disminuir el dolor al saltar restringiendo la aducción de la rodilla y estimulando el músculo vasto lateral, cabe destacar, que su uso es limitado solo en actividad física pero no es un tratamiento integral de la patología.⁷

Adicional se presenta la electrólisis ecoguiada o USGET (ultrasound-guided galvanic electrolysis) consiste en la aplicación de una corriente galvánica no termal con control ecográfico para provocar una reacción inflamatoria local controlada, que aumenta la síntesis de colágeno y el aumento de Ca^{++} intracelular combinada con fisioterapia convencional tiene efectos beneficiosos en la reducción del dolor, la discapacidad y en las características ecográficas.¹⁰⁻¹¹

Las intervenciones con ácido hialurónico es uno de los principales componentes del líquido sinovial, así como de la matriz extracelular tendinosa, además el plasma rico en plaquetas junto con sus factores de crecimiento, son importantes para la cicatrización de las heridas y para facilitar la reparación de los tejidos, es posible que induzcan una respuesta inflamatoria no deseada en el lugar de la inyección, por lo que se encuentran preparados ricos y pobres en leucocitos, pero pueden ofrecer resultados mejores y más estables en el seguimiento a largo plazo.¹⁰

Las células troncales mesenquimales (MSC) han mostrado resultados prometedores en afecciones cardiacas, neurológicas, autoinmunes y musculoesqueléticas. 8 Las MSC se encuentran disponibles, se pueden inyectar directamente o después del procesamiento, purificación y amplificación, debido a que migran al sitio de la lesión, son impulsados por factores de crecimiento que en estudios recientes se evidencia que la proteína morfogenética ósea-12 (BMP-12), el factor de crecimiento/diferenciación-5 (GDF-5) y el TGF- β mejoran la lesión en comparación con el tratamiento con MSC solas, además secretan otras citocinas solubles que inducen la proliferación celular y regulan la señalización, además de mejorar las propiedades de formación de tendones de las células madre/progenitoras del tendón (TSPC), promoviendo así la reparación del tendón.¹²⁻¹³

Además, las MSC colágeno que influye directamente en el tipo III, el cual aumenta significativamente en las primeras etapas de la curación del tendón, lo que proporciona una solución rápida para el sitio dañado, en un estimado de 6 y 8 semanas por el reemplazo del colágeno tipo I que restaura su estructura lineal, lo que da como resultado un aumento de la reticulación de las fibras de colágeno y la formación de tejido similar a los tendones.¹³

Sin embargo, algunas publicaciones parecen sugerir que no se administren durante las primeras fases del proceso de la lesión, ya que esto podría dar lugar a efectos proinflamatorios no deseados. Por el contrario,

hacerlo más tarde podría promover un proceso de inmunosupresión deseado que llevaría a la resolución de la lesión. ¹²

En conclusión, la lesión del tendón rotuliano es típica ante la práctica de diferentes deportes por el sobreestímulo del tendón en la flexión y extensión de rodilla, caracterizado por un dolor en la región anteroinferior de la rótula por una inflamación de la almohadilla grasa, para ello se evidencia diferentes métodos fisioterapéuticos que implican ejercicios isotónicos, isométricos, polimétricos; electrolisis y vendaje elástico a corta y larga duración, que mejoran la calidad de vida ante la lesión, sin embargo, existe tratamientos invasivos con el uso de ácido hialurónico, plasma rico en plaquetas y en los últimos años, el uso de células madre mesenquimales es innovador y prometedor que permite la curación de tendones que sigue en investigaciones vastas para ello.

Terapia Lipogens

Es parte de las terapias regenerativas, que consisten en crear tejidos con funcionalidad adecuada para reemplazar o reparar tejidos afuncionales debido a cambios degenerativos de la edad, congénitos, o daños causados por cualquier otra causa. ¹⁴

Esta terapia está basada en el uso de células madre mesenquimales. Se obtiene tejido adiposo micro fragmentado con nicho vascular intacto. Estas células tienen capacidad proliferativa, inmunomodulador, inhiben mecanismos proinflamatorios y estimulan los antiinflamatorios. ¹⁵

Este tipo de células pueden ser obtenidas de la médula ósea y del tejido adiposo. Sin embargo, las células provenientes del tejido adiposo son más fáciles de recolectar con iguales propiedades que las provenientes de la médula ósea. Por otro lado, estas células son muy fáciles de usar para regeneración de tejidos. ¹⁶

La actividad proliferativa va de la mano con pluripotencialidad, lo que permite a estas células madurar a una estirpe celular diferente según los estímulos que se presenten o la necesidad celular. ¹⁷

Esta terapia combina citocinas con las células madre mesenquimales. Los mecanismos inmunomoduladores y antiinflamatorios incluyen supresión de los linfocitos CD4+ y CD8+, la expresión de receptores de membranas tipo Toll (2 y 8) e inhibición de las células dendríticas. ¹⁸

Esto conlleva la producción incrementada de IL-10 y disminución de TNF- α e IFN- γ . Por otro lado, los macrófagos son transformados en M2 que contribuyen a la reparación de heridas causados por el incremento de interleucinas. ¹⁸

Todo esto ayuda a que el cartílago compense la capacidad regenerativa para modular la inflamación, inmunidad, incrementar la supervivencia celular y aumentar la capacidad de diferenciación y angiogénesis. Todo esto ha hecho que se emplee en el tratamiento de artrosis de cadera y rodilla. Se realiza con inyección intraarticular.¹⁹

DISCUSION

El Rol de las Células Madre en el Tendón de Aquiles

La ruptura del tendón de Aquiles representa una de las lesiones más frecuentes, especialmente en individuos que practican deportes. Su tratamiento suele ser quirúrgico, y la posibilidad de re-ruptura, que se estima entre un 2% y un 8%, continúa siendo un tema de preocupación en el ámbito médico. La probabilidad de re-ruptura está influenciada por múltiples factores, entre ellos la calidad de la cicatrización, la técnica quirúrgica empleada, el manejo postoperatorio y la rehabilitación del paciente. Además, la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus tipo II y el uso prolongado de corticoides complican la regeneración del tejido, afectando el proceso de recuperación.^{20,21}

En los últimos años, el uso de células madre mesenquimales (CMM) ha tomado relevancia en la medicina regenerativa debido a su capacidad para diferenciarse en tenocitos, las células que componen y fortalecen el tendón. Las CMM, además de favorecer la regeneración, modulan la respuesta inflamatoria, mejoran la cicatrización y permiten la formación de un tejido tendinoso más resistente y funcional que el tejido cicatricial. Estos efectos ponen en evidencia el potencial de las CMM para reducir las tasas de re-ruptura en el tendón de Aquiles, proponiendo una solución innovadora a un problema complejo.²²⁻²³

Estudios preclínicos en modelos animales han brindado datos prometedores sobre el uso de CMM en la reparación del tendón. En investigaciones con ratas, se observó que al emplear suturas impregnadas con células madre en la restauración del tendón de Aquiles, las fibras de colágeno se organizaban de manera más ordenada y el tejido cicatricial resultaba significativamente menor en comparación con técnicas tradicionales. Estos hallazgos sugieren que las CMM no solo optimizan la cicatrización, sino que también ofrecen una mayor resistencia al tendón, disminuyendo así el riesgo de recurrencia de la lesión.²⁴⁻²⁶

En estudios clínicos con pacientes humanos, los resultados también han sido favorables. Ensayos recientes han mostrado que la incorporación de CMM en la cirugía del tendón de Aquiles mejora la regeneración del tejido, disminuyendo las tasas de re-ruptura. Los pacientes que recibieron inyecciones de CMM presentaron

una recuperación más rápida, menor dolor postoperatorio y una funcionalidad mejorada en comparación con los métodos convencionales, evidenciando así el potencial transformador de esta terapia en la práctica clínica.²⁷⁻²⁸

A pesar de los resultados prometedores, el uso de terapia con CMM en la práctica clínica todavía enfrenta obstáculos importantes. La variabilidad en las fuentes de obtención de las células, junto con la falta de protocolos clínicos bien definidos, subraya la necesidad de estudios adicionales que evalúen su seguridad a largo plazo. Asimismo, es necesario investigar métodos eficaces de administración, incluyendo el uso de factores de crecimiento o biomateriales que puedan potenciar la eficacia de las CMM en la regeneración tendinosa.²⁹

CONCLUSIONES

En conclusión, la aplicación de células madre mesenquimales representa un progreso significativo en el tratamiento de lesiones del tendón de Aquiles. La evidencia obtenida tanto en modelos animales como en estudios clínicos en humanos sugiere que las CMM no solo mejoran la calidad de la cicatrización, sino que también disminuyen el riesgo de re-ruptura, promoviendo una recuperación más completa. Sin embargo, es fundamental realizar estudios a largo plazo que permitan confirmar estos resultados y desarrollar protocolos clínicos seguros y efectivos, facilitando así su adopción en la práctica médica rutinaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Helgeland E, Shanbhag S, Pedersen TO, Mustafa K, Rosén A. Scaffold-Based Temporomandibular Joint Tissue Regeneration in Experimental Animal Models: A Systematic Review An abstract of this article was presented as a poster, at The Bergen Stem Cell Consortium (BSCC), Annual meeting, Bergen, Norway, September 3-4, 2017. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018;24(4):300-16
- 2.-. Cui D, Li H, Xu X, Ye L, Zhou X, Zheng L, et al. Mesenchymal Stem Cells for Cartilage Regeneration of TMJ Osteoarthritis. *Stem Cells Int.* 2017; 2017:1-11.
3. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-7.
- 4.-Eduardo Wainstein G. Patogénesis de la artrosis. *Rev médica Clín Las Condes* 2014;25(5):723–7.

5. Malliaras P, Cook J, Purdam C. Patellar tendinopathy: Clinical diagnosis, load management, and advice for challenging case presentations | Journal of Orthopaedic & Sports Physical therapy [Internet]. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy; 2015 [cited 2024 Nov 1]
6. Ivorra Domenech, Pablo. Tratamiento fisioterápico de la tendinopatía rotuliana. Universidad Miguel Hernández. [Internet]. Departamentos de la UMH::Patología y Cirugía; 2024. [cited 2024 Nv 1]. Available from: <https://hdl.handle.net/11000/33604>
7. Dungkong S. A Narrative Review Current Physical Therapy Management for Patellar Tendinopathy. Siriraj Med J [Internet]. 2024 Mar. 1 [cited 2024 Nov. 1];76(3):167-73.
8. Breda, Stephan, et al. “Decreasing Patellar Tendon Stiffness during Exercise Therapy for Patellar Tendinopathy Is Associated with Better Outcome.” *Journal of Science and Medicine in Sport*, U.S. National Library of Medicine, May 2022. Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35094931/.
9. Pearson, Stephen J. PhD^{*}; Stadler, Sarah BSc[†]; Menz, Hylton PhD[§]; Morrissey, Dylan PhD[‡]; Scott, Isabelle BSc[†]; Munteanu, Shannon PhD[§]; Malliaras, Peter PhD[†]. Immediate and Short-Term Effects of Short- and Long-Duration Isometric Contractions in Patellar Tendinopathy. *Clinical Journal of Sport Medicine* [Internet] 30(4):p 335-340, July 2020
10. Sharif, F., Ahmad, A. & Gilani, S.A. RETRACTED ARTICLE: Effectiveness of ultrasound guided dry needling in management of jumper’s knee: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31993->
11. Aznar, D., Cuadrado L, Rodríguez-Marqués, González M. Patellar tendinopathy: a practical consensus guide for choosing the best treatment. *Revista Española de Artroscopia y Cirugía Articular* [Internet]. 2023 December
12. Trebinjac S, Gharairi M. Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Tendon and Ligament Injuries- clinical Evidence. *Med Arch* [Internet]. 2020 Oct;74(5):387-390 [cited 2024 Nov. 1]. Available from: doi: 10.5455/medarh.2020.74.387-390.
13. Jiang L, Lu J, Chen Y, Lyu K, Long L, Wang X, Liu T, Li S. Mesenchymal stem cells: An efficient cell therapy for tendon repair (Review). *Int J Mol Med* [Internet] . 2023 Aug;52(2):70[cited 2024 Nov. 1]. Available from: doi: 10.3892/ijmm.2023.5273.

14. Rangel Jaimes GW, Ortega Agon KA, Cediell Carillo XJ, Rueda Quijano NA, Cabeza Diaz KN. Medicina regenerativa en el tratamiento de dolor crónico. Una revisión integrativa de la literatura. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación*. 2023 Jul 4;33(1):181–94.
15. Tremolada C, Rocheteau P, Bisognano C, Zeira O, Alessandri G. Micro Fractured Adipose Tissue Graft (Lipogems), Regenerative Surgery And Potential Outcomes For Infectious And Cancer Diseases. *J Stem Cell Res (Overl Park)*. 2023 Sep 27;4(2):1–20.
16. Li W, Guo H, Wang C, Zhang Y, Wang J. Autologous micro-fragmented adipose tissue in the treatment of atherosclerosis patients with knee osteoarthritis in geriatric population: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2023 Aug 1;18(8 August).
17. Dall’Oca C, Breda S, Elena N, Valentini R, Samaila EM, Magnan B. Mesenchymal stem cells injection in hip osteoarthritis: Preliminary results. *Acta Biomedica*. 2019;90:75–80.
18. Entessari M, Oliveira LP. Current evidence on mesenchymal stem cells for hip osteoarthritis: a narrative review. Vol. 18, *Regenerative Medicine*. Newlands Press Ltd; 2023. p. 749–58.
19. Parra Méndez ME, Ferreras De Andrés F, Angel M, Vega R, Ferrero AR, Ferrero GR, et al. Las células madre mesenquimales (msc) como medicina regenerativa en la artrosis de rodilla (koa). 2023.
20. Park SH, Lee HS, Young KW, Seo SG. Treatment of acute achilles tendon rupture. Vol. 12, *CiOS Clinics in Orthopedic Surgery*. Korean Orthopaedic Association; 2020. p. 1–8.
21. Thompson J, Baravarian B. Acute and Chronic Achilles Tendon Ruptures in Athletes. Vol. 28, *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2011. p. 117–35.
22. Schulze-Tanzil GG, Delgado Cáceres M, Stange R, Wildemann B, Docheva D. Tendon healing: a concise review on cellular and molecular mechanisms with a particular focus on the Achilles tendon. 2022;11(8).
23. Yee Lui PP. Stem cell technology for tendon regeneration: Current status, challenges, and future research directions. Vol. 8, *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*. Dove Medical Press Ltd; 2015. p. 163–74.

- 24 Maruyama M, Wei L, Thio T, Storaci HW, Ueda Y, Yao J. The Effect of Mesenchymal Stem Cell Sheets on Early Healing of the Achilles Tendon in Rats. *Tissue Eng Part A*. 2020 Feb 1;26(3–4):206–13.
- 25 Chen Z, Chen P, Zheng M, Gao J, Liu D, Wang A, et al. Challenges and perspectives of tendon-derived cell therapy for tendinopathy: from bench to bedside. Vol. 13, *Stem Cell Research and Therapy*. BioMed Central Ltd; 2022.
- 26 Leong DJ, Sun HB. Mesenchymal stem cells in tendon repair and regeneration: basic understanding and translational challenges. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Nov 1;1383(1):88–96.
- 27 Freedman BR, Mooney DJ, Weber E. Advances toward transformative therapies for tendon diseases. Vol. 14, *Science Translational Medicine*. American Association for the Advancement of Science; 2022.
- 28 Jiang L, Lu J, Chen Y, Lyu K, Long L, Wang X, et al. Mesenchymal stem cells: An efficient cell therapy for tendon repair (Review). Vol. 52, *International Journal of Molecular Medicine*. Spandidos Publications; 2023.
- 29 Yee Lui PP. Stem cell technology for tendon regeneration: Current status, challenges, and future research directions. Vol. 8, *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*. Dove Medical Press Ltd; 2015. p. 163–74.