

# Células madre mesenquimales como tratamiento para la regeneración de patologías articulares degenerativas. Revisión Narrativa.

## Mesenchymal stem cells as a treatment for the regeneration of degenerative articular diseases. A narrative review.

Víctor León<sup>1</sup>, Juan Alberto O’Ryan<sup>1</sup>, Alfredo Noguera<sup>2\*</sup>, Pedro Solé<sup>2</sup>

1. Cirujano Dentista, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

2. Cirujano Dentista, Cirujano Maxilofacial, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

\* Correspondencia Autor: Alfredo Noguera Pantoja | Dirección: Monseñor Álvaro del Portillo 12455, Las Condes. | Teléfono: +56 9 8768 2655 | E-mail: anoguera@miuandes.cl  
Trabajo recibido el 08/07/2020.  
Trabajo revisado 26/08/2020  
Aprobado para su publicación el 01/10/2020

### RESUMEN

**Introducción:** La reconstrucción de las estructuras de la articulación temporomandibular (ATM) degenerada permanecen como un desafío clínico hasta el día de hoy, y su tratamiento se ha enfocado principalmente en el alivio del dolor y la eventual restauración de la función articular. **Objetivo:** Describir, mediante una revisión narrativa, las propiedades y características de diferentes células mesenquimales para el tratamiento regenerativo de patologías articulares. **Material y método:** Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en las bases de datos de PubMed, EBSCO, Web of Science, Scopus y The Cochrane Library a partir del año 2005, en idioma inglés y español, con énfasis en la regeneración articular de la rodilla y la ATM. Se excluyeron aquellos estudios donde la degeneración articular fuese producto de un trauma. Fueron evaluados dieciocho artículos. **Resultados y discusión:** Resaltan los diferentes protocolos utilizados con células madre mesenquimales derivadas de médula ósea, tejido adiposo y cordón umbilical humano, con resultados de regeneración articular en todos los casos a nivel radiográfico e histológico cuando fue posible. El tratamiento de las patologías articulares en la ATM ha sido poco descrito, con buenos resultados en reportes de caso y estudios observacionales.

### PALABRAS CLAVE:

Células madre; Articulación temporomandibular; Regeneración.

Int. J. Inter. Dent Vol. 14(3); 253-256, 2021.

### ABSTRACT

**Introduction:** To date, temporomandibular joint (TMJ) reconstruction remains a clinical challenge, and its treatment has focused mainly on pain relief and the eventual restoration of joint function. **Aim:** To describe, through a narrative review, the properties and characteristics of different mesenchymal cells for the regenerative treatment of joint diseases. **Material and method:** An electronic search of the literature was carried out in the databases of PubMed, EBSCO, Web of Science, Scopus and The Cochrane Library since the year 2005, in English and Spanish, emphasizing joint regeneration of the knee and the TMJ. Studies where joint degeneration was the result of trauma were excluded. Eighteen articles were evaluated. **Results and discussion:** The reported literature highlights the different protocols used with mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue and human umbilical cord, with results of joint regeneration in all cases at radiographic and histological level when possible. The treatment of joint diseases in the TMJ has been poorly described, with good results in case reports and observational studies. Because of this, it is important to continue investigating this matter to establish clear treatment protocols in the temporomandibular joint.

### KEY WORDS:

Stem cells; Temporomandibular joint; Regeneration.

Int. J. Inter. Dent Vol. 14(3); 253-256, 2021.

## INTRODUCCIÓN

La reconstrucción de las estructuras de la articulación temporomandibular (ATM) degeneradas permanecen como un desafío clínico hasta el día de hoy. Los tipos más comunes de trastornos temporomandibulares (TTM) incluyen desordenes asociados con dolor (miofacial y artralgia), ruidos articulares (crépitos y/o clics), sensibilidad en la región preauricular y/o disfunción en la dinámica mandibular, e incluyen enfermedades relacionadas con la ATM (trastornos internos), como la osteoartritis y artritis<sup>(1,2)</sup>. Los trastornos internos se definen como la posición anormal del disco temporomandibular relativo al cóndilo y eminencia, y se reporta que están presentes en un 20-90% de los pacientes con TTM<sup>(1)</sup>, siendo afectada el 15% de la población mundial con osteoartritis (OA)<sup>(3)</sup>.

El tratamiento de la OA en la ATM se enfoca en la prevención de la destrucción del cartílago y hueso subcondral, alivio del dolor y eventualmente la restauración de la función articular. En muchos casos no es posible revertir esta enfermedad mediante los tratamientos conservadores y quirúrgicos convencionales, por lo que la ingeniería tisular ha sido considerada como una alternativa prometedora para el tratamiento de estas patologías<sup>(1,4)</sup>.

En el campo de la ingeniería tisular y biotecnología, el estudio de las células madre mesenquimales (MSCs) ha sido cada vez más frecuente, debido a su capacidad de dar origen a distintos linajes celulares a través de diversos procesos de cultivo y diferenciación, entre los que se encuentran los de tipo adipogénico, condrogénico y osteogénico<sup>(5-7)</sup>. El empleo de estas células para tratar la degeneración del cartílago articular ha demostrado ser un tratamiento prometedor, cuyo objetivo apunta al tratamiento de enfermedades a partir del reemplazo de células que han sido dañadas dentro de la ATM<sup>(8,9)</sup>. A pesar de esto, aún no hay consenso respecto a la mejor fuente de obtención de células madre con capacidades condrogénicas y osteogénicas, ya que todas poseen distintas ventajas y desventajas.

Actualmente, son pocos los estudios que describen el uso de células madre mesenquimales en la regeneración de patologías de la ATM, sin embargo, su uso ha sido ampliamente estudiado en enfermedades degenerativas en la rodilla, articulación que se describe como similar a la ATM, tanto en funcionamiento como en las estructuras anatómicas y sus patologías<sup>(1,2,10)</sup>. Basado en esto, se analizaron las alternativas terapéuticas en rodilla y ATM.

El objetivo de esta revisión es describir la terapia regenerativa basada en el uso de células madre mesenquimales para trastornos degenerativos de la ATM en cuanto a su obtención, aplicación y resultados terapéuticos, y compararlos con la articulación de la rodilla.

## 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", "regeneration therapies", "temporomandibular joint", "temporomandibular disorders", "cartilage regeneration" y "osteoarthritis", 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, tanto de la ATM como de la articulación de la rodilla. 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. El riesgo de sesgo de los ensayos clínicos seleccionados fue evaluado a través una pauta modificada de la propuesta por *The Cochrane Collaboration* y la posterior asignación de un puntaje a cada artículo. Finalmente, para evaluar la ética de los artículos se consideró la existencia/declaración de consentimiento informado, aprobación de un comité de ética y la declaración de conflictos de interés.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvieron 125 artículos luego de realizar la búsqueda electrónica, sin aplicar filtros en ninguna base de datos. De ellos, 6 artículos se encontraban repetidos. Posterior a los criterios de inclusión y exclusión, fueron seleccionados 18 artículos, distribuidos de la siguiente forma: 2 revisiones sistemáticas, 11 ensayos clínicos, 2 estudios observacionales y 3 revisiones narrativas (Tabla 1).

Los tipos de células madre mesenquimales más utilizados en los

artículos seleccionados fueron: *Bone Marrow Mesenchymal Stem cells* (BMSCs)<sup>(11-16)</sup>, *Adipose Derived Stem Cells* (ADSCs)<sup>(2,17,18)</sup> y *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (HUCMSCs)<sup>(19)</sup>, cuyas ventajas corresponden a su potencial de diferenciación en múltiples linajes celulares, su efecto antiinflamatorio y antiinmunoinductor y su capacidad de formar componentes cartilaginosos y óseos cuando son combinados con los andamiajes correctos<sup>(4)</sup>.

Dentro de las BMSCs, el método de administración más utilizado fue la inyección intraarticular de células madre directamente en el sitio receptor<sup>(11,12,15,20)</sup>, con resultados favorables en la regeneración articular de la ATM en animales y menores índices de inflamación visibles desde los 3 días<sup>(11,15)</sup>. Por otro lado, al ser evaluada la inyección intravenosa de BMSC<sup>(16)</sup> en la ATM de ratas con artritis reumatoide inducida, aquellas pertenecientes al grupo de control, que no recibieron la terapia celular, mostraron un mayor deterioro de las estructuras articulares, mientras que en el grupo experimental se pudo observar una ATM casi normal después de recibir el tratamiento. Estos resultados son similares a los obtenidos en diversos ensayos clínicos realizados en la articulación de la rodilla<sup>(12-14,21)</sup>, en los cuales la aplicación de BMSCs intra-articular se relacionó con una mayor capacidad regenerativa por parte de la articulación. A pesar de que ambas formas de aplicación han tenido resultados favorables, la dosificación directa de las BMSCs en el sitio receptor mediante la inyección intraarticular ha sido descrita como la mejor técnica para llevar a cabo este procedimiento, ya que, al administrar las células de manera intravenosa, existe la posibilidad de que se depositen en otros órganos y tejidos previo a la articulación<sup>(11,20)</sup>. Estos cambios favorables a nivel articular descritos en diversos estudios, se deben probablemente a la gran capacidad de diferenciación en distintos linajes que poseen las células madre<sup>(22)</sup>.

El uso de ADSCs también ha sido descrito como una buena fuente de MSCs, y ha sido utilizado en el manejo de patologías articulares tanto en la rodilla como en la ATM<sup>(2,17,18)</sup>. La obtención de tejido adiposo en procedimientos ambulatorios con el uso de anestesia local es una de sus principales ventajas ya que no presenta mayores complicaciones asociadas<sup>(2,17,18)</sup>. Las ADSCs en la rodilla han sido aplicadas para el manejo de múltiples patologías, entre ellas, la osteoartritis, en la cual se ha logrado disminuir el dolor y crear un ambiente propicio para la regeneración de tejido al ser utilizado en bajas concentraciones celulares (2x10<sup>6</sup>)<sup>(17)</sup>. Contrario a esto, y debido principalmente a la baja cantidad de participantes dentro de los estudios, se han visto artículos que describen que la regeneración de tejidos es mejor al utilizar mayores dosis de ADSCs (1x10<sup>8</sup>)<sup>(21)</sup>. A pesar de esto y avalado por la aplicación de células madre en la rodilla, se han utilizado las ADSCs (1cc) en el tratamiento de TTM, disminuyendo considerablemente el dolor en el corto plazo en casos leves, aumentando la apertura máxima en +3mm y aliviando la sintomatología asociada (cefalea), junto con una regeneración articular<sup>(2)</sup>.

En cuanto a las HUCMSCs, no hay artículos que hablen de su aplicación en la ATM, sin embargo, han sido utilizadas en rodillas con osteoartritis, logrando la regeneración de los tejidos articulares al cabo de 24 meses de seguimiento, sin la formación de tejido óseo adyacente<sup>(19)</sup>. La técnica de aplicación consiste en la exposición del defecto cartilaginoso, junto con la perforación del tejido óseo y la posterior aplicación de HUCMSCs obtenidas de un donante externo + ácido hialurónico (AH)<sup>(19)</sup>. En relación con el uso de AH en conjunto con células madre, este ha sido utilizado también en combinación con BMSCs para la regeneración de cartílago articular en caninos, con mejores resultados a las 28 semanas post-aplicación en comparación con el uso simple de AH<sup>(23)</sup>.

### Ingeniería tisular en la ATM

Dentro del tratamiento de las patologías degenerativas articulares en la ATM, solo un autor refiere la aplicación directa de células madre (ADSCs) como alternativa terapéutica<sup>(18)</sup>, mientras que otros postulan que el tratamiento de estos TTM no depende solamente de la aplicación de células madre en el sitio afectado, sino que está íntimamente relacionado con el tipo de tejido que se busca obtener y los andamiajes utilizados<sup>(1,2,4,15,24,25)</sup>. Se ha descrito el uso de nano-grasa y ADSCs abdominal, como una fuente de fácil obtención y posterior aplicación en la ATM, con resultados positivos 2 semanas post-tratamiento en el alivio de la sintomatología articular<sup>(12)</sup>, dinámica mandibular y clics articulares<sup>(2,18)</sup>.

Por otro lado, son varios los autores que estipulan que el uso de andamiajes en base a biomateriales es esencial para el soporte estructural y guiar el desarrollo celular en la regeneración de los tejidos articulares<sup>(1,4,15,24,25)</sup>. En aquellos pacientes en los que no se utilizó un andamiaje, no fue evaluada la regeneración articular<sup>(18)</sup>, mientras que en aquellos estudios que utilizaron una combinación de ADSCs con ácido hialurónico (AH) mediante artrocentesis, se ha podido observar una regeneración de los tejidos articulares en lapsos de hasta 6 meses, razón por la cual el uso de AH ha sido descrito como el andamiaje ideal

para la regeneración de cartílago articular<sup>(2,25)</sup>. El AH corresponde a un polisacárido abundante en las matrices cartilaginosas, constituyendo un microambiente de diferenciación condrogénica ideal para la regeneración de cartílago. Además, sus hidrogeles promueven la diferenciación de células madre en condrocitos y su síntesis en matrices cartilaginosas, y soportan niveles de expresión condrogénica necesarios para la regeneración de tejido<sup>(1,25)</sup>.

Al evaluar el efecto de las BMSCs en los cambios degenerativos de la ATM asociada a artritis, fueron comparados los resultados en conejos sin tratamiento (Grupo I), con solución de fosfato salino (PBS) (Grupo II) y PBS+ BMSCs (Grupo III), con una visible regeneración articular a nivel histológico del grupo III<sup>(15)</sup>, mientras que en el grupo II se observó una mayor reparación fibrosa, similar con lo descrito en otros estudios<sup>(4,11,15)</sup>. Otro factor importante descrito al momento de utilizar BMSCs ha sido la diferenciación previa al tratamiento de estas. Se ha visto una mayor capacidad regenerativa y mejores resultados en protocolos de inyección intraarticular de BMSCs pre-condrogénicas con AH versus BMSCs no diferenciadas con AH en tratamientos de OA de la ATM<sup>(1,4,11)</sup>.

Para la regeneración del disco articular, específicamente, han sido descritos mejores resultados en ADSCs condrogénicas pre-diferenciadas con andamiajes de ácido poliglicólico (PGA) y polilacto-coglicólico (PGLA) en comparación a ADSCs no diferenciadas previamente<sup>(1,4,25)</sup>. La

razón por la que varios autores prefieren el uso de ADSCs en la ATM radica en su capacidad de diferenciación en múltiples linajes, junto con su capacidad de resistir ambientes con poco oxígeno y vascularización<sup>(25)</sup>.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, debido al limitado potencial de reparación de los tejidos que componen la ATM, la utilización de células madre como tratamiento para la regeneración de enfermedades degenerativas puede ser considerado como una terapia prometedora. El método de aplicación debe seguir siendo estudiado mediante investigaciones con mayor nivel de evidencia y cantidad de participantes, para así poder definir protocolos que nos permitan el tratamiento de estas patologías en el corto plazo. El uso de andamiajes y su combinación con células madre parece ser el procedimiento que mejores resultados entrega al momento de evaluar regeneración articular, sin embargo, las múltiples limitaciones de los estudios nos impiden proponer un tipo de célula madre mesenquimal y/o andamiaje con resultados mejores que otro.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores relatan no tener conflicto de interés

**Tabla 1:**

Autor	Año	Diseño del estudio	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Mafi et al. <sup>(22)</sup>	2011	Revisión sistemática	2a	B
Chen et al. <sup>(11)</sup>	2013	Ensayo clínico no aleatorizado in vitro	-	-
Kehoe et al. <sup>(20)</sup>	2014	Ensayo clínico controlado aleatorizado en animales	-	-
Jo et al. <sup>(21)</sup>	2014	Ensayo clínico no aleatorizado	1b	A
Zhang et al. <sup>(24)</sup>	2015	Revisión narrativa	5	D
De Windt et al. <sup>(12)</sup>	2016	Ensayo clínico no aleatorizado	1b	A
Pers et al. <sup>(17)</sup>	2016	Ensayo clínico no aleatorizado	1b	A
Al-Najar et al. <sup>(13)</sup>	2017	Ensayo clínico no aleatorizado	1b	A
De Windt et al. <sup>(14)</sup>	2017	Ensayo clínico no aleatorizado	1b	A
Park et al. <sup>(19)</sup>	2017	Ensayo clínico no aleatorizado	1b	A
Cui et al. <sup>(4)</sup>	2017	Revisión narrativa	5	D
Zaki et al. <sup>(15)</sup>	2017	Ensayo clínico controlado aleatorizado en animales	-	-
El Qashty et al. <sup>(16)</sup>	2018	Ensayo clínico controlado aleatorizado en animales	-	-
Mahmood et al. <sup>(18)</sup>	2018	Observacional	2b	B
Li et al. <sup>(23)</sup>	2018	Ensayo clínico controlado aleatorizado en animales	-	-
Helgeland et al. <sup>(1)</sup>	2018	Revisión sistemática de ECA animales	-	-
Van Bellinghen et al. <sup>(25)</sup>	2018	Revisión narrativa	5	D
Carboni et al. <sup>(2)</sup>	2019	Observacional	2b	B

\*Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos en animales o in vitro no poseen grado de recomendación de acuerdo con pauta "Niveles de evidencia Centre for Evidence-Based Medicine"<sup>(26)</sup>. ECA = Ensayo clínico aleatorizado.

## Bibliografía

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. Carboni A, Amodeo G, Perugini M, Arangio P, Orsini R, Scopelliti D. Temporomandibular Disorders Clinical and Anatomical Outcomes After Fat-Derived Stem Cells Injection. *J Craniofac Surg.* 2019;30(3):793-7.
3. Kalladka M, Quek S, Heir G, Eliav E, Mupparapu M, Viswanath A. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Diagnosis and Long-Term Conservative Management: A Topic Review. *J Indian Prosthodont Soc.* 2014;14(1):6-15.
4. 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.
5. 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.
6. Perdisa F, Gostyrńska N, Roffi A, Filardo G, Marcacci M, Kon E. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Articular Cartilage: A Systematic Review on Preclinical and Clinical Evidence. *Stem Cells Int.* 2015;2015:1-13.
7. Cruz IBM da, Severo AL, Azzolin VF, Garcia LFM, Kuhn A, Lech O. Regenerative potential of the cartilaginous tissue in mesenchymal stem cells: update, limitations, and challenges. *Rev Bras Ortop Engl Ed.* 2017;52(1):2-10.
8. Shruthi M. Importance of stem cells in dentistry. *Ann Essences Dent.* 2012;4(2):75-8.
9. Sedgley CM, Botero TM. Dental Stem Cells and Their Sources. *Dent Clin North Am.* 2012;56(3):549-61.
10. Bertolucci LE. The Trilogy of the "Triad of O'Donoghue" in the Knee and Its Analogy to the TMJ Derangement. *Cranio.* 1990;8(3):264-70.
11. Chen K, Man C, Zhang B, Hu J, Zhu S-S. Effect of in vitro chondrogenic differentiation of autologous mesenchymal stem cells on cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(2):240-8.
12. de Windt TS, Vonk LA, Slaper-Cortenbach ICM, van den Broek MPH, Nizak R, van Rijen MHP, et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Stimulate Cartilage Regeneration and Are Safe for Single-Stage Cartilage Repair in Humans upon Mixture with Recycled Autologous Chondrons: Allogeneic MSCs Stimulate Cartilage Repair in the Knee. *Stem Cells.* 2017;35(1):256-64.
13. 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.* 2017;12(1):190.
14. de Windt TS, Vonk LA, Slaper-Cortenbach ICM, Nizak R, van Rijen MHP, Saris DBF. Allogeneic MSCs and Recycled Autologous Chondrons Mixed in a One-Stage Cartilage Cell Transplantation: A First-in-Man Trial in 35 Patients: Allogeneic MSCs Augment One-Stage Cartilage Repair. *STEM CELLS.* 2017;35(8):1984-93.
15. Zaki AA, Zaghloul M, Helal ME, Mansour NA, Grawish ME. Impact of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cells on Degenerative Changes of Articulating Surfaces Associated With the Arthritic Temporomandibular Joint: An Experimental Study in Rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(12):2529-39.
16. El Qashty RMN, Mohamed NN, Radwan LRS, Ibrahim FMM. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on healing of temporomandibular joints in rats with induced rheumatoid arthritis. *Eur J Oral Sci.* 2018;126(4):272-81.
17. Pers Y-M, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial: ASCs for Severe OA of the Knee. *STEM CELLS Transl Med.* 2016;5(7):847-56.
18. Mahmood VH, Shihab SM. Assessment of Therapeutic Effect of Intra-Articular Nanofat Injection for Temporomandibular Disorders: *J Craniofac Surg.* 2019;30(3):659-62.
19. Park Y-B, Ha C-W, Lee C-H, Yoon YC, Park Y-G. Cartilage Regeneration in Osteoarthritic Patients by a Composite of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronate Hydrogel: Results from a Clinical Trial for Safety and Proof-of-Concept with 7 Years of Extended Follow-Up: MSCs for Cartilage Regeneration in Osteoarthritis. *STEM CELLS Transl Med.* 2017;6(2):613-21.
20. Kehoe O, Cartwright A, Askari A, El Haj AJ, Middleton J. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells leads to reduced inflammation and cartilage damage in murine antigen-induced arthritis. *J Transl Med.* 2014;12(1):157.
21. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial: IA Injection of MSCs for Knee Osteoarthritis. *Stem Cells.* 2014;32(5):1254-66.
22. Mafi R. Sources of Adult Mesenchymal Stem Cells Applicable for Musculoskeletal Applications - A Systematic Review of the Literature. *Open Orthop J.* 2011;5(1):242-8.
23. Li L, Duan X, Fan Z, Chen L, Xing F, Xu Z, et al. Mesenchymal Stem Cells in Combination with Hyaluronic Acid for Articular Cartilage Defects. *Sci Rep.* 2018;8(1):9900.
24. Zhang S, Yap AUJ, Toh WS. Stem Cells for Temporomandibular Joint Repair and Regeneration. *Stem Cell Rev Rep.* 2015;11(5):728-42.
25. Van Bellinghen X, Idoux-Gillet Y, Pugliano M, Strub M, Bornert F, Clauss F, et al. Temporomandibular Joint Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):446.
26. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enferm Inflammatoria Intest Al Dia.* 2003;2(2):39-42.