

Ortobiológicos 2024: definición, elaboración y mecanismo de acción de las alternativas más utilizadas hoy en Ortopedia

Luciano Rossi,* Lorena Levi**

*Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Directora Científica, Laboratorio Regenerar, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

La ortobiología está emergiendo como una nueva subespecialidad de la Ortopedia, con una aceptación gradual. Si bien el primer impulso del uso masivo de las terapias biológicas en Ortopedia vino de la mano del plasma rico en plaquetas y el concentrado de médula ósea por su elaboración y aplicación fáciles; en la última década, se han producido avances importantes y ha surgido numerosa evidencia clínica sobre los resultados de otras terapias biológicas prometedoras, como el lisado plaquetario, las células mesenquimales derivadas del tejido adiposo y los cultivos celulares. Este artículo tiene como objetivo describir las terapias biológicas más utilizadas actualmente en Ortopedia, con especial énfasis en su proceso de elaboración, su composición y mecanismo de acción.

Palabras clave: Ortobiológicos; plasma rico en plaquetas; concentrado de médula ósea; cultivos celulares; células mesenquimales derivadas del tejido adiposo.

Nivel de Evidencia: V

Orthobiologics 2024: Definition, Manufacturing, and Mechanism of Action of the Most Commonly Used Alternatives Currently Used in Orthopedics

ABSTRACT

Orthobiologics is emerging as a new subspecialty of orthopedics, with gradual acceptance. While platelet-rich plasma (PRP) and bone marrow concentrate (BMC) provided the initial catalyst for the widespread use of biological therapies in orthopedics due to their ease of preparation and application, there have been significant advances in the last decade, with numerous clinical evidence emerging on the outcomes of other promising biological therapies such as platelet lysate, adipose-derived stromal vascular fraction cells (SVF), and cell cultures. The following article aims to describe the most widely used biological therapies currently used in orthopedics, with special emphasis on their manufacturing process, composition, and mechanism of action.

Keywords: Orthobiologics; platelet rich plasma; bone marrow concentrate; cell cultures; mesenchymal cells derived from adipose tissue.

Level of Evidence: V

INTRODUCCIÓN

Se acuñó el término “Ortobiológicos” para referirse a un tipo de tratamiento ortopédico que utiliza sustancias naturales derivadas del cuerpo para la curación de lesiones musculoesqueléticas y degenerativas. Se trata básicamente de una combinación de dos palabras: “orto”, que hace referencia a la Ortopedia, y “biológicos”, que se refiere a sustancias derivadas del propio cuerpo (no debe confundirse con la terminología de la industria farmacéutica, que se refiere a una categoría de fármacos derivados de organismos vivos mediante la tecnología del ADN recombi-

Recibido el 2-2-2024. Aceptado luego de la evaluación el 25-5-2024 • Dr. LUCIANO ROSSI • luciano.rossi@hospitalitaliano.org.ar  <https://orcid.org/0000-0002-1397-2402>

Cómo citar este artículo: Rossi L, Levi L. Ortobiológicos 2024: definición, elaboración y mecanismo de acción de las alternativas más utilizadas hoy en Ortopedia. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2024;89(4):431-439. <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2024.89.4.1920>

nante). En los últimos 20 años, con entusiasmo y esperanzas, pero también algunas decepciones, la ortobiología está emergiendo como una nueva subespecialidad de la Ortopedia, con una aceptación gradual. La ortobiología es un ejemplo claro del avance de la medicina traslacional que ha convertido prometedores descubrimientos de laboratorio en aplicaciones clínicas concretas. Esto ha llevado a la publicación, en la última década, de una exponencial cantidad de ensayos clínicos y metanálisis sobre el tema que incluyen enfermedades musculoesqueléticas frecuentes, como la artrosis, las tendinopatías y las lesiones del cartílago, entre otras.¹⁻⁵

Si bien el primer impulso del uso masivo de las terapias biológicas en Ortopedia vino de la mano del plasma rico en plaquetas (PRP) y el concentrado de médula ósea por su fácil elaboración y aplicación; en la última década, se han producido avances importantes y ha surgido numerosa evidencia clínica sobre los resultados de otras terapias biológicas prometedoras, como el lisado plaquetario (LP), las células mesenquimales derivadas del tejido adiposo (fracción estromal vascular) y los cultivos celulares.

Este artículo tiene como objetivo describir las terapias biológicas más utilizadas actualmente en Ortopedia, con especial énfasis en su proceso de elaboración, su composición y mecanismo de acción.

PLASMA RICO EN PLAQUETAS

El PRP es un producto biológico autólogo obtenido de la sangre a partir de centrifugaciones diferenciales. Colabora con la regeneración tisular natural, ya que contiene factores de crecimiento, como factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento tisular β , factor de crecimiento vascular endotelial y factor de crecimiento similar a la insulina,⁶⁻⁸ entre otros, que van a unirse a la membrana plasmática de las células mesenquimales para desencadenar su proliferación y activación.⁹ A su vez, esta unión genera una retroalimentación positiva en el microambiente que provoca más ruptura plaquetaria, liberación de factores de crecimiento y nuevamente unión de los factores de crecimiento a la membrana de las células. Como consecuencia se producen una mayor proliferación y diferenciación hasta lograr la inhibición de la respuesta inflamatoria y la posterior regeneración.¹⁰ Estos componentes no solo regulan la migración y proliferación celulares, sino que también contribuyen con la angiogénesis y la remodelación del tejido para crear un microambiente favorable que mejora la reparación y regeneración tisulares.

Los factores de crecimiento son cruciales para este proceso. Inician el proceso de regeneración inhibiendo la apoptosis, produciendo efectos anabólicos y antiinflamatorios, y activando la proliferación y diferenciación celulares.¹¹

Una vez que se produce la activación de plaquetas después de una lesión, los factores son secretados y se unen a células diana para estimular la proliferación celular, la neovascularización, la formación de matriz y la síntesis de colágeno.^{5,6,12} En el caso de la regeneración ósea, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, por ejemplo, se adhiere a la membrana plasmática de las células óseas para estimular la remodelación, la mitosis y la fagocitosis del tejido dañado.^{13,14} Se ha demostrado que el factor de crecimiento tisular β regula la proliferación, diferenciación, quimiotaxis y adhesión a células progenitoras. También ha mostrado ser un potente inductor de la condrogénesis regulando positivamente la producción de colágeno tipo II en las células madre mesenquimales.¹⁵ Tanto los condrocitos como los osteoblastos poseen receptores de membrana para factor de crecimiento tisular β apoyando así la teoría de que esta molécula juega un rol significativo en el proceso de regeneración ósea y cartilaginosa.¹⁶ Así el factor de crecimiento vascular endotelial desempeña un papel crítico en la angiogénesis y regeneración de cartílago.^{17,18} Además, actúa sinérgicamente con proteínas osteogénicas, como BMO4 y BMO2, colaborando con el reclutamiento celular, prolongando la supervivencia, estimulando la angiogénesis y acelerando la reabsorción de cartílago y la mineralización ósea.^{19,20}

Para obtener PRP se necesitará una muestra de sangre que luego será concentrada x5 mediante una serie de centrifugaciones diferenciales de las cuales se toma la fase donde se encuentran concentradas las plaquetas (Figura 1). En el caso de que se indique, se puede tomar también la fracción linfocitaria para colaborar con el proceso regenerativo. De la fracción obtenida se determinan el recuento plaquetario y el tiempo de coagulación, cuyos valores se entregan en un certificado de análisis junto con el producto preparado listo para ser inyectado en el paciente. Todo el proceso se realiza bajo condiciones de laboratorio de bioseguridad tipo II teniendo en cuenta todas

las condiciones de esterilidad necesarias. Este producto puede obtenerse en aproximadamente dos horas y es una buena alternativa para tratamientos que deben hacerse de manera rápida.

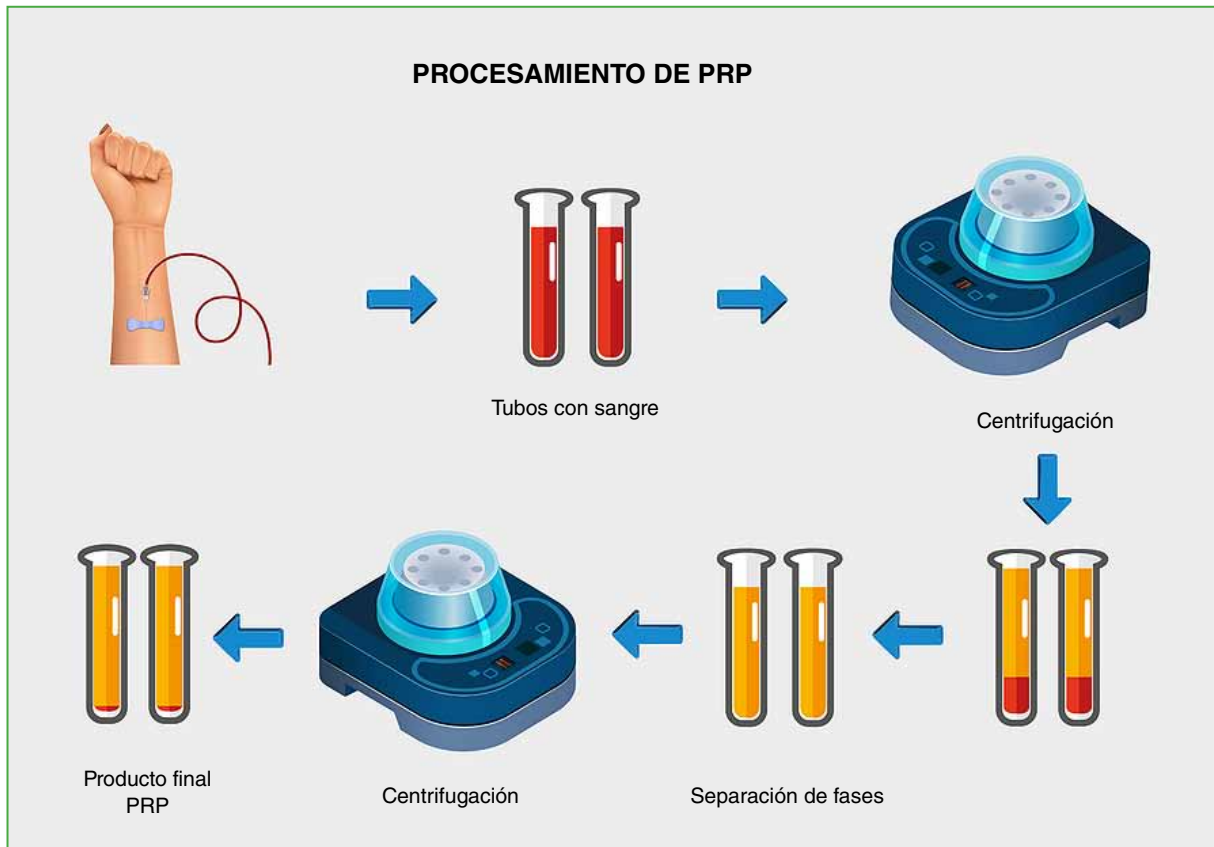


Figura 1. Procesamiento de plasma rico en plaquetas (PRP). Se obtiene mediante una secuencia de centrifugaciones diferenciales a partir de una muestra de sangre periférica. El producto final se aplica en la zona de la lesión de manera local.

LISADO DE PLAQUETAS

El LP es una de las fuentes más ricas de moléculas bioactivas que pueden obtenerse mediante una muestra de sangre periférica. Se lo considera la evolución del PRP, ya que tanto la proliferación celular como la diferenciación de células madre es significativamente más alta cuando se utiliza en combinación. Es un producto que, en lugar de ser un concentrado plaquetario, es un concentrado de factores de crecimiento autólogos obtenidos del mismo individuo. En los últimos años, ha ganado mayor atención, porque su preparación es acelular, así se reducen las consecuencias de la inmunogenicidad y contiene altas concentraciones de factor de crecimiento y citocinas. Puede ser criopreservado y almacenado por períodos largos, a diferencia del PRP que no puede ser expuesto a menos de 4° C, ya que la mezcla de plaquetas es extremadamente sensible a la temperatura.^{21,22}

Para obtener el LP, es necesario, tal como en el PRP, contar con una muestra de sangre obtenida en presencia de anticoagulantes.²³ De la misma manera que en el PRP, la muestra debe ser remitida al laboratorio para ser procesada. Su obtención se basa en una combinación de centrifugaciones diferenciales intercaladas con lisis mecánica o química de las plaquetas, y la posterior purificación de los factores obtenidos (Figura 2). Este proceso demora en el laboratorio alrededor de 8 h, por lo que es conveniente realizarlo de un día para el otro.



Figura 2. Procesamiento del lisado de plaquetas. Se obtiene mediante una secuencia de centrifugaciones diferenciales a partir de una muestra de sangre periférica. Como se puede almacenar, se puede realizar una sola extracción para todas las aplicaciones y almacenar las dosis por usar. Al igual que el plasma rico en plaquetas, el producto final se aplica en la zona de la lesión de manera local.

En general, el médico obtiene la muestra del paciente el día anterior a ser utilizado, y esta es remitida al laboratorio. Inmediatamente antes de la entrega, al producto se lo somete a un último procedimiento que asegura la calidad y la potencia del LP. La muestra es entregada en el consultorio del médico unos minutos antes de la consulta, lista para ser inyectada en el paciente, con un certificado de análisis que contiene el número de plaquetas iniciales antes de la lisis y el control del tiempo de coagulación.

Al igual que el PRP, todo el producto se elabora en un laboratorio de bioseguridad tipo II y bajo las condiciones más estrictas de bioseguridad y controles.

Una de las grandes ventajas del LP respecto del PRP es su posibilidad de ser almacenado. De esta manera, si el paciente debe recibir más de una aplicación, podrá realizarse una sola extracción de sangre contemplando el volumen necesario para todas las aplicaciones. El profesional podrá programar sus aplicaciones de manera más ordenada y solo deberá avisar al laboratorio unos días antes para que la muestra esté disponible y lista para ser utilizada minutos antes de la consulta médica.

CONCENTRADO CELULAR

El concentrado celular es una composición heterogénea de células que incluye, entre otras, células madre mesenquimales endógenas y puede ser utilizado en medicina regenerativa. Puede reducir la apoptosis de las células circundantes, la inflamación y la fibrosis, activando los mecanismos regenerativos fisiológicos mediante la proliferación y diferenciación celulares. Además, tiene el potencial de diferenciarse en múltiples linajes, entre ellos, osteoblastos, adipocitos, mioblastos, células epiteliales. Puede contribuir a la angiogénesis de manera paracrina y autocrina,²⁴ y modula la respuesta inflamatoria, colaborando con el reclutamiento de moléculas al sitio de la lesión.²⁵

Se ha comprobado que el PRP y el concentrado de células, ya sea de médula ósea o tejido adiposo, tienen efectos sinérgicos y complementarios para la regeneración tisular.^{26,27}

El concentrado celular puede ser obtenido a partir de médula ósea (concentrado de médula ósea) o de tejido adiposo (fracción estromal vascular). En ambos casos, se consigue un concentrado de células nucleadas, entre las cuales se obtiene una población determinada y única formada por fibroblastos, células endoteliales, inmunológicas, hematopoyéticas, pericitos, células vasculares y células mesenquimales, entre otras. La diferencia entre ambos tejidos radica en que la concentración de células mesenquimales de una muestra proveniente de tejido adiposo tiene una concentración de células madre mesenquimales del 3%,²⁷ mientras que, en el caso de la médula ósea, la concentración es significativamente menor.

Otra consideración al elegir el tipo de muestra por utilizar será la forma de obtener el tejido. En el caso de la médula ósea, podrá obtenerse a partir de la cresta ilíaca, el esternón o cualquier otro hueso que el profesional prefiera, habitualmente en el quirófano y bajo anestesia general. En cambio, el tejido adiposo se extrae en un consultorio médico, sin necesidad de preparación, con anestesia local en el sitio de la toma.

Para obtener la médula ósea, es necesario procesar, al menos, 60 ml de tejido en una jeringa con heparina. Luego será remitida al laboratorio para ser procesada. El procesamiento dura aproximadamente 4 horas. Este producto se obtiene mediante la centrifugación diferencial (Figura 3). El producto final está compuesto por un concentrado denominado concentrado de médula ósea, compuesto por células nucleadas, tales como fibroblastos, células inmunológicas, endoteliales y mesenquimales. Se entrega en el consultorio o el quirófano unos minutos antes de la aplicación, con un certificado de análisis que indica el número total de células nucleadas, el porcentaje de viabilidad celular, el volumen total entregado y en qué producto se encuentra resuspendido (solución fisiológica, LP, PRP, etc.). No se puede almacenar y debe usarse dentro de las 6 horas.

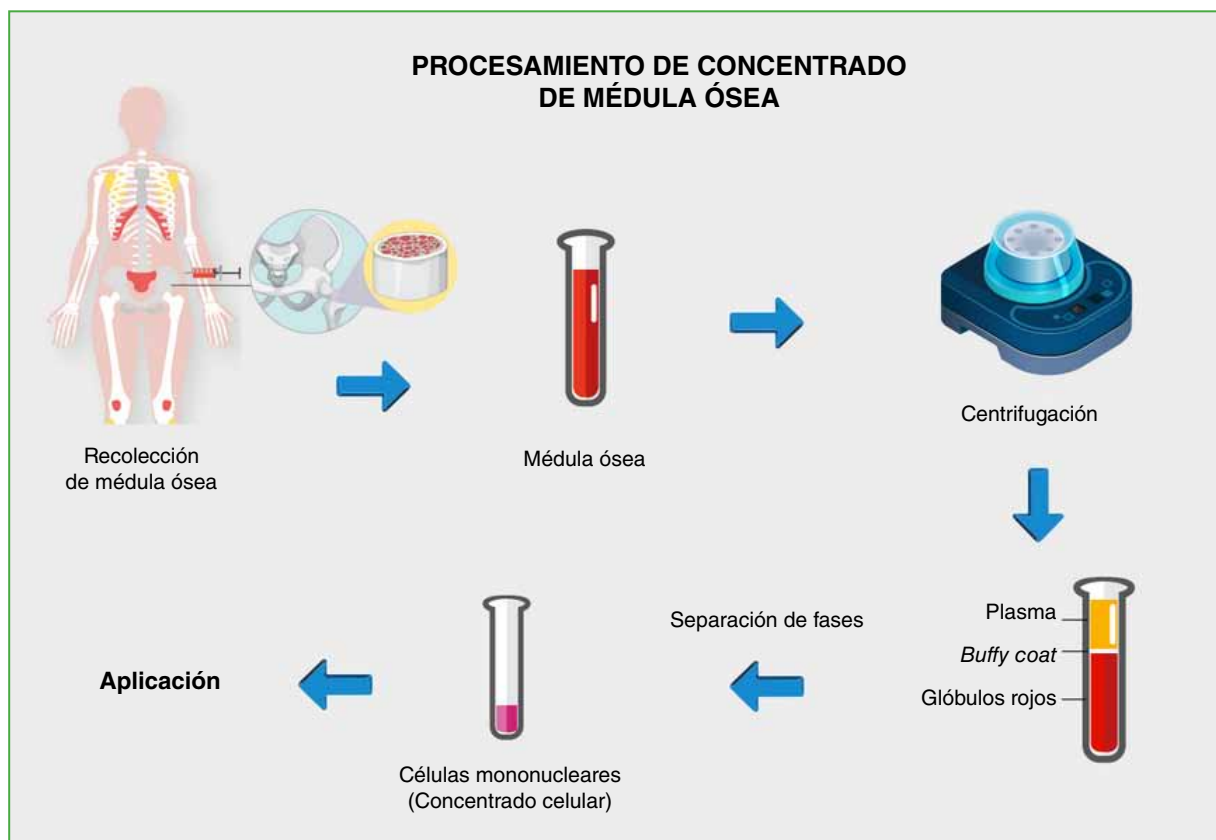


Figura 3. Procesamiento de concentrado de médula ósea. Se obtiene mediante centrifugación a partir de una muestra de médula ósea. El *buffy coat* es aislado para así ser aplicado, conteniendo un concentrado de células nucleadas, entre ellas, las células mesenquimales.

Para el concentrado de tejido adiposo (denominado fracción estromal vascular), deberá obtenerse, al menos, 1 g de grasa y se lleva al laboratorio para ser procesada. El tiempo de procesamiento es de alrededor de 5 h y, por este motivo, habitualmente la muestra se toma el día anterior a su aplicación (Figura 4). La muestra final se envía al consultorio o al quirófano teniendo en cuenta que la viabilidad celular y el número de células se mantienen estables hasta 6 h después del procesamiento.

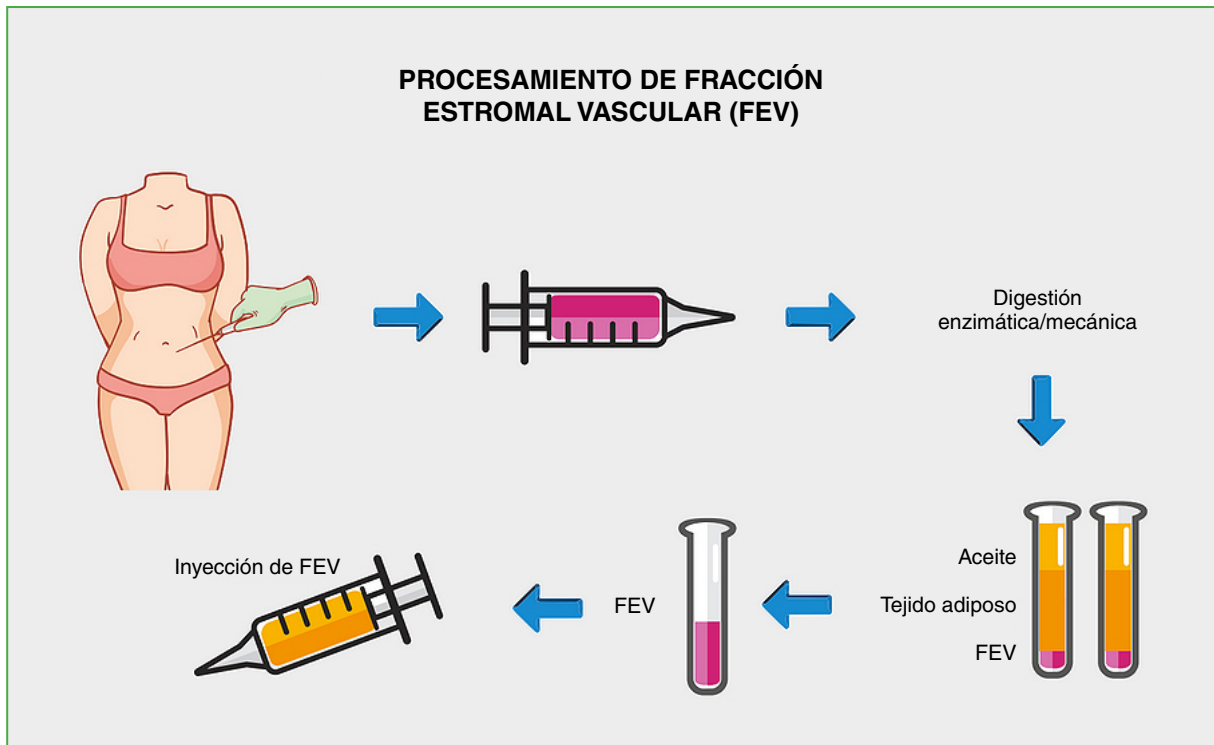


Figura 4. Procesamiento de la fracción estromal vascular a partir de tejido adiposo. El tejido adiposo es sometido a digestión mecánica y enzimática. Puede ser obtenido mediante un pequeño corte de un fragmento de tejido o por medio de liposucción. Contiene, al igual que el concentrado de médula ósea, un conjunto de células mononucleares, entre ellas, las mesenquimales. El producto final es aplicado en la zona de la lesión, y puede ser combinado con lisado de plaquetas o plasma rico en plaquetas para potenciar su efecto.

La razón de combinar PRP con concentrados celulares se basa en que el PRP provee un microambiente óptimo en el cual las células pueden desencadenar la proliferación y diferenciación celulares^{2,9,18} y que puede actuar como biomaterial para atraer y mantener a las células madre mesenquimales en el sitio por más tiempo.^{19,20}

CULTIVO CELULAR

El cultivo celular puede obtenerse a partir de múltiples tejidos, como el adiposo,²⁴ entre otros, mediante una técnica mínimamente invasiva. De esta manera, las células madre mesenquimales se han convertido en candidatas importantes para las terapias basadas en medicina regenerativa e ingeniería de tejidos.²³ Estas células se utilizan para el tratamiento de diferentes tipos celulares, como hueso,^{17,18} cartílago,¹⁹ tendón,^{20,21} músculo.^{22,24}

La ventaja de un cultivo celular respecto de cualquiera de los concentrados celulares es que la población celular es 95% pura en células madre mesenquimales, por lo que el total de células participará del proceso regenerativo.

Habitualmente se combinan con LP o PRP para obtener un efecto sinérgico.

El número de células por utilizar varía de acuerdo con el protocolo encarado por el profesional y teniendo en cuenta también el tamaño de la lesión y el órgano involucrado.

El tiempo de procesamiento es de aproximadamente un mes para llegar al número celular necesario (Figura 5). Se ha demostrado que este producto biológico es el más eficaz para la regeneración tisular, los efectos provocados se mantienen por más tiempo que con los de otros métodos.^{23,26}

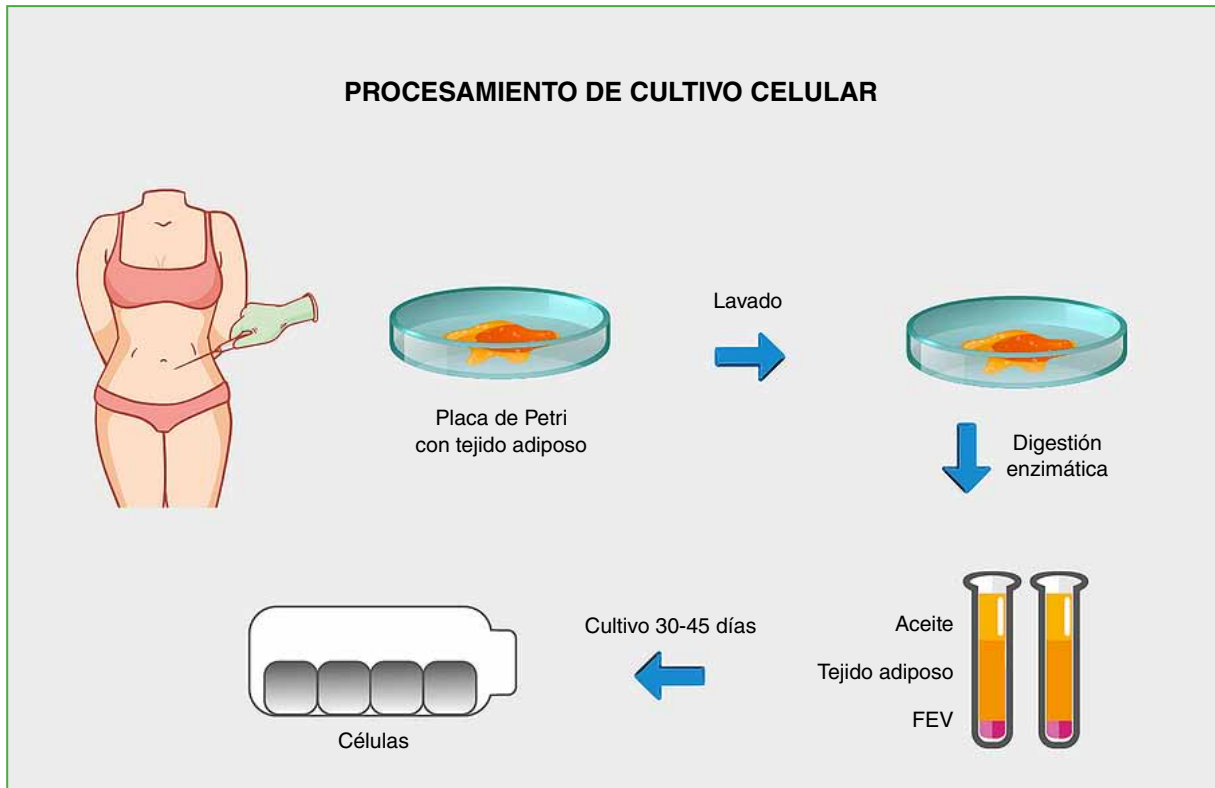


Figura 5. Procesamiento de cultivo celular a partir de tejido adiposo. Una vez obtenida la fracción estromal vascular (FEV), a través del uso de medios diferenciales, se favorece el crecimiento de las células madre versus las de otros tipos. Las células son cultivadas hasta obtener finalmente una población compuesta por un 95-98% de células mesenquimales. Como el producto puede criopreservarse, es posible procesar más de una dosis para evitar una extracción adicional de tejido adiposo.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS

El proceso de pensamiento del traumatólogo está cambiando claramente, pasando de ser una intervención orientada puramente a la mecánica a incorporar y respetar la biología. Los agentes ortobiológicos, como el PRP, las células progenitoras del tejido conjuntivo derivadas de la médula ósea, el tejido adiposo y los cultivos celulares tienen un enorme potencial para tratar las deficiencias en la cicatrización de los tejidos blandos. La principal limitación actual es la variabilidad en la composición y la actividad biológica de las formulaciones ortobiológicas, lo que dificulta la elección del tratamiento óptimo para un tejido o enfermedad específicos. Los datos actuales sugieren que los ortobiológicos “modifican los síntomas”, pero hay pocas pruebas de que puedan conducir a una verdadera regeneración tisular (“modificar la estructura”). Las líneas de investigación de ciencias básicas actuales están orientadas a la comprensión precisa de los mecanismos celulares y moleculares subyacentes de la degeneración y reparación tisulares. Esto permitirá un enfoque terapéutico más preciso en el que podremos elegir el tratamiento ortobiológico óptimo para problemas ortopédicos específicos. Las terapias emergentes, como el uso de exosomas y los enfoques de terapia génica, son muy prometedoras como métodos mejorados tanto para tratar los síntomas como para influir en la regeneración tisular.

Conflicto de intereses: El Dr. L. Rossi no declara conflictos de intereses. La Dra. L. Levi es Directora Científica del Laboratorio Regenerar.

ORCID de L. Levi: <https://orcid.org/0009-0003-5809-1339>

BIBLIOGRAFÍA

1. Kruel AVS, Ribeiro LL, Gusmão PD, Huber SC, Lana JFSD. Orthobiologics in the treatment of hip disorders. *World J Stem Cells* 2021;13(4):304-16. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i4.304>
2. Van Schaik KD, Lee KS. Orthobiologics: Diagnosis and treatment of common tendinopathies. *Semin Musculoskeletal Radiol* 2021;25(6):735-44. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735475>
3. Rauck RC, Eliasberg CD, Rodeo S, Rodeo SA. Orthobiologics for the management of early arthritis in the middle-aged athlete. *Sports Med Arthrosc Rev* 2022;30(2):e9-e16. <https://doi.org/10.1097/JSA.0000000000000337>
4. Panero AJ, Everts PA, Nakagawa H, Sussman W, Qin X. Basic science of allograft orthobiologics. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2023;34(1):49-61. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2022.08.005>
5. Marx R, Carlson E, Eichstaedt R, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(6):638-46. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(98)90029-4)
6. Marx R. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10(4):225-8. <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>
7. Malhotra A, Pelletier M, Yu Y, Walsh W. Can platelet-rich plasma (PRP) improve bone healing? A comparison between the theory and experimental outcomes. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013;133(2):153-65. <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1641-1>
8. Xin W, Wen J, Yaqiong Z, Yongqiang H, Yanxu Z, Xueli S, et al. Platelet-rich plasma therapy in the treatment of diseases associated with orthopedic injuries. *Tissue Eng Part B Rev* 2020;26(6):571-85. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2019.0292>
9. Zheng C, Zhu Q, Liu X, Huang X, He C, Jiang L, et al. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells *in vitro*. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;10(5):428-3. <https://doi.org/10.1002/term.1756>
10. Anitua E, Prado R, Orive G. Allogeneic platelet rich plasma: at the dawn of an off-the-shelf therapy? *Trends Biotechnol* 2017;35(2):91-3. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.11.001>
11. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-rich plasma: New performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
12. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(4):489-96. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.003>
13. Heldin C, Westermark B. PDGF-like growth factors in autocrine stimulation of growth. *J Cell Physiol Suppl* 1987;133(Suppl 5):31-4. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041330407>
14. Andrew J, Hoyland J, Freemont A, Marsh D. Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures. *Bone* 1995;16(4):455-60. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)90191-4](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)90191-4)
15. Barry F, Boynton R, Liu B, Murphy J. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components. *Exp Cell Res* 2001;268(2):189-200. <https://doi.org/10.1006/excr.2001.5278>
16. Lieberman J, Daluiski A, Einhorn T. The role of growth factors in the repair of bone biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg* 2002;84(6):1032-44. <https://doi.org/10.2106/00004623-200206000-00022>
17. Gerber H, Vu T, Ryan A, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples' hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999;5(6):623-8. <https://doi.org/10.1038/9467>
18. Maes C, Stockmans I, Moermans K, Van Looveren R, Smets N, Carmeliet P, et al. Soluble VEGF isoforms are essential for establishing epiphyseal vascularization and regulating chondrocyte development and survival. *J Clin Invest* 2004;113(2):188-99. <https://doi.org/10.1172/JCI19383>

19. Bethany EL, Kisiday JD, Bahney CS, Ehrhart NP, Goodrich LR. The platelet-rich plasma and mesenchymal stem cell milieu: A review of therapeutic effects on bone healing. *J Orthop Res* 2020;38(12):2539-50. <https://doi.org/10.1002/jor.24786>
20. da Fonseca L, Silva Santos G, Cares Huber S, Mazzini Setti T, Setti T, Lana FJ. Human platelet lysate - A potent (and overlooked) orthobiologic. *J Clin Orthop Trauma* 2021;21:101534. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.101534>
21. Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, Louis ML, Silvestre A, Giraudo L, et al. DEPA classification: A proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2016;2(1):e000060. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2015-000060>
22. Kolaparthi LK, Sanivarapu S, Moogla S, Kutcham RS. Adipose tissue-adequate, accessible regenerative material. *Int J Stem Cells* 2015;8(2):121-7. <https://doi.org/10.15283/ijsc.2015.8.2.121>
23. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem* 2006;98(5):1076-84. <https://doi.org/10.1002/jcb.20886>
24. Kim SJ, Kim EK, Kim SJ, Song DH. Effects of bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma on patients with partial tear of the rotator cuff tendon. *J Orthop Surg Res* 2018;13(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0693-x>
25. Zhao T, Yan W, Xu K, Qi Y, Dai X, Shi Z. Combined treatment with platelet-rich plasma and brain-derived neurotrophic factor-overexpressing bone marrow stromal cells supports axonal remyelination in a rat spinal cord hemi-section model. *Cytotherapy* 2013;15(7):792-804. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.04.004>
26. Tsuji W. Adipose-derived stem cells: Implications in tissue regeneration. *World J Stem Cells* 2014;6(3):312-21. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i3.312>
27. Hede K, Christensen BB, Jensen J, Foldager CB, Lind M. Combined bone marrow aspirate and platelet-rich plasma for cartilage repair: Two-year clinical results. *Cartilage* 2019;13(1_suppl):937S-947S. <https://doi.org/10.1177/1947603519876329>