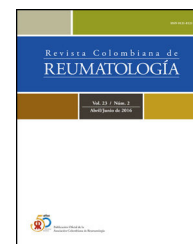




Revista Colombiana de
REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Osteoporosis transitoria del embarazo: serie de casos

Alberto Armijo Sánchez^a, Isabel María Aguilar Gálvez^{a,*}, Nahia Plaza Aulestia^b,
Bárbara Ramírez Muñoz^a y Jordi Boned López^c

^a Unidad de Ginecología, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^b Unidad de Reumatología, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Galdakao, Galdácano, España

^c Unidad de Ginecología, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Policlínica Nuestra Señora del Rosario, Ibiza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2022

Aceptado el 18 de enero de 2023

On-line el xxx

Palabras clave:

Osteoporosis

Embarazo

Gestación

Transitoria

Dolor

Articular

R E S U M E N

La osteoporosis transitoria del embarazo es una enfermedad de baja prevalencia y difícil diagnóstico que afecta sobre todo a embarazadas en el tercer trimestre de gestación. Se caracteriza por dolor mecánico articular, más frecuente en miembros inferiores, osteopenia radiológica y edema óseo en resonancia magnética nuclear. Presentamos una serie de 4 casos en gestantes, entre las 26 semanas de gestación y el puerperio precoz con clínica de coxalgia o gonalgia. El tratamiento se basó en medidas conservadoras: analgésicos permitidos durante la gestación y descarga articular, con la posibilidad de utilizar infiltración articular de corticoesteroides. En el puerperio se pueden añadir bifosfonatos. Todos los cuadros se resolvieron en un plazo máximo de 9 meses, sin secuelas posteriores.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Transient osteoporosis of pregnancy: a case series

A B S T R A C T

Transient osteoporosis of pregnancy is a pathology of low prevalence and difficult diagnosis that mainly affects pregnant women in the third trimester of pregnancy. It is characterized by mechanical joint pain, more frequent in the lower limbs, radiological osteopenia, and bone oedema on magnetic resonance imaging. A series of 4 cases is presented in pregnant women between 26 weeks of gestation and the early puerperium with symptoms of coxalgia and/or knee pain. The treatment was based on conservative measures: analgesics that are allowed during pregnancy and non-weight bearing on the joints, and the possibility of

Keywords:

Osteoporosis

Pregnancy

Gestation

Transient

Pain

Joint

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fd.isa.ag@gmail.com (I.M. Aguilar Gálvez).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.01.001>

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

corticosteroid infiltration into the joint. Bisphosphonates can be added in the puerperium. All cases resolved within a maximum of 9 months, without subsequent sequelae.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La osteoporosis transitoria del embarazo es una enfermedad poco frecuente, generalmente infradiagnosticada, que se presenta como dolor e impotencia funcional del miembro afecto. Suele afectar a mujeres en el último trimestre del embarazo y en el puerperio¹.

Se caracteriza por artralgias mecánicas, osteopenia radiológica y resolución espontánea del cuadro tras el parto². La articulación más afectada suele ser la cadera, hasta en el 75% de los casos^{3,4}, aunque puede afectar a rodillas, tobillos, codos o muñecas⁵. Su fisiopatología es desconocida, si bien se ha propuesto que podría ser secundaria a microlesiones por la sobrecarga mecánica y el desplazamiento del centro de gravedad que acontece durante la gestación⁶, al afectarse preferentemente las articulaciones de carga. El diagnóstico puede realizarse mediante radiografía simple, en la que se muestra osteopenia radiológica, o mediante resonancia magnética nuclear (RMN), en la que se observa un patrón de edema de médula ósea con una intensidad de señal aumentada en imágenes ponderadas en T2. Adicionalmente, la RMN permite hacer el diagnóstico diferencial entre osteoporosis y osteonecrosis avascular⁷.

Serie de casos

A continuación se presentan 4 casos de osteoporosis transitoria en gestantes diagnosticadas en nuestro centro (Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla).

La edad media de las pacientes es de 38,7 años (42-35); 2 de las 4 pacientes presentaban hábito tabáquico, con un consumo de 4,5 y 13 paquetes por año. Una de las pacientes se encontraba en normopeso (22,22 kg/m² de índice de masa corporal), mientras que el resto presentaba un peso por encima del rango de normalidad, una de ellas en rango de obesidad moderada (36,06 kg/m²). Por lo demás, se trataba de mujeres sanas, sin antecedentes médicos relevantes para el caso. En lo referente a la esfera ginecobstétrica, todas las pacientes eran nulíparas, si bien 3 de ellas tenían antecedentes de aborto; 3 de los 4 casos eran gestaciones gemelares: 2 bicoriales-biamnióticas y una monocorial-biamniótica. La clínica fue de coxalgia unilateral (derecha) en el 50% y de gonalgia bilateral en el mismo porcentaje. A excepción de un caso en el que la clínica empezó el segundo día posparto, el resto de las pacientes comenzaron con la clínica en el final del segundo trimestre o en el inicio del tercer trimestre de gestación. En todos los casos, el manejo se realizó con analgesia a demanda y descarga de la articulación afectada, con infiltración articular con corticoides y anestésico local antes del parto en un caso y tras el parto en otro (en este caso se precisó de prednisona oral durante la gestación).

La mitad de las pacientes recibió bifosfonatos orales en el posparto, pero todas las pacientes recibieron suplementos de calcio y colecalciferol y presentaron una mejoría en los siguientes meses posparto, con recuperación completa dentro de los primeros 9 meses (tablas 1 y 2).

Discusión

La osteoporosis transitoria del embarazo es una entidad rara, muchas veces infradiagnosticada, debido a que presenta un dolor mecánico que también es propio de los cambios adaptativos en el embarazo. Es más frecuente en mujeres previamente sanas durante el tercer trimestre del embarazo^{8,9}. Se puede presentar de 2 formas: sistémica y regional. La forma sistémica afecta sobre todo al hueso trabecular y, en particular, a la columna vertebral. Su prevalencia es desconocida, pues alguna de sus manifestaciones clínicas predominantes, como el dolor lumbar, son típicas en el curso de una gestación normoevolutiva, debido a la sobrecarga mecánica propia del embarazo¹⁰. La forma regional, que es la que predomina en nuestra serie de casos, suele asentarse sobre articulaciones de carga, con localización más frecuente en la cadera, seguida de la rodilla. La afectación bilateral resulta más excepcional. No obstante, en nuestra serie de casos, el 50% de las pacientes presentaba gonalgia bilateral, el 25% coxalgia migratoria y otro 25% coxalgia derecha posparto (figs. 1-4).

Su etiopatogenia es desconocida, pero se han propuesto diversas teorías en la bibliografía: compresión del nervio pélvico, insuficiencia vascular con retorno venoso dificultoso, síndrome de dolor regional complejo secundario a microtraumatismos de repetición, debido al aumento del peso durante el embarazo, cambios hormonales propios del embarazo, insuficiente ingesta de calcio y vitamina D antes del embarazo, alteración en la regulación de la PTH o del péptido relacionado con la PTH (PTH-RP) o la presencia de una enfermedad previa que pudiera favorecer la alteración de la homeostasis mineral^{5,6,8,11}.

Parece obligado abrir un inciso para mencionar un breve recuerdo fisiológico sobre el metabolismo del calcio durante la gestación. Se ha establecido que durante el embarazo el organismo materno va a transferir un total de 30 g de calcio al feto, ya que constituye la cifra necesaria para completar la mineralización fetal. Además, el 80% de esa cantidad se movilizará durante el tercer trimestre. Estas demandas fetales serán satisfechas por un aumento en la absorción intestinal de calcio, mediada por el incremento en la concentración circulante de calcitriol, producido por la placenta, la decidua y los riñones fetal y materno. Las cifras de calcio plasmático total disminuyen progresivamente durante la gestación por un aumento del consumo fetal, hemodilución e hipoalbuminemia¹². De ahí la importancia de partir de unos adecuados niveles al inicio del

Tabla 1 – Antecedentes personales de pacientes caso (H. Universitario Virgen de Valme)

Casos	Edad	Hábito tabáquico	Antecedentes médico-quirúrgicos	IMC (kg/m ²)	Tratamiento habitual	Menarquia	Fórmula obstétrica	Tipo de gestación
1	40	No	Translocación robertsoniana (t13:14)	28,83	NC	13	G3A2	Gemelar bicorial-biamniótica (FIV)
2	38	4,5 paquetes/año	Endometrioma OD	29,05	NC	13	G2A1	Gemelar bicorial-biamniótico (FIV)
3	35	No	Hipotiroidismo	36,06	Levotiroxina	12	G1	Única (espontánea)
4	42	13 paquetes/año	No	22,22	NC	11	G2A1	Gemelar monocorial-biamniótico

FIV: fecundación in vitro; IMC: índice de masa corporal; NC: no consta en historia clínica; OD: ovario derecho.

Tabla 2 – Datos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de pacientes caso (H. Universitario Virgen de Valme)

Casos	Semanas de gestación al diagnóstico	Clínica al inicio	Vía de finalización gestación	Tratamiento durante la gestación	Radiografía	RMN	Tratamiento posparto	Tiempo recuperación (meses)
1	30+0	Coxalgia izquierda mecánica	Cesárea electiva a las 38 semanas de gestación (presentación pelviana primer gemelo)	Analgesia + reposo + HBPM	Osteopenia en ambas cabezas femorales (+izquierda), junto a mínimas sugerentes de géodas	Edema de médula ósea en la cabeza y cuello femoral izquierdo, con líquido intraarticular y edema focal en cabeza femoral derecha	Artrocentesis + infiltración + corticoides orales + suplemento Ca y vit D + DA	6
2	31+0	Gonalgia bilateral + limitación funcional	Cesárea electiva a las 34 semanas de gestación (RPM pretérmino)	Corticoides orales + suplemento Ca y vit D + analgesia + DA		Edema óseo en epífisis tibial proximal derecha y epífisis distal de fémur izquierdo	Bifosfonatos orales + suplemento Ca y vit D + DA	9
3	26+0	Gonalgia bilateral + limitación funcional	Parto de inicio espontáneo a las 39+0 semanas	Infiltración bilateral + suplemento Ca y vit D + analgesia + DA	Osteoporosis parcheada bilateral con afectación de ambos cóndilos y epífisis tibiales	Edema óseo bilateral de cóndilos femorales (+ compartimento ext) + meniscopatía grado II bilateral	Suplemento Ca y vit D + DA	1
4	Segundo día posparto	Coxalgia mecánica derecha + limitación funcional	Parto de inicio espontáneo a las 34+4 semanas		Osteopenia sin líneas de fractura	Edema óseo en cabeza femoral derecha y de forma muy discreta en la izquierda	Bifosfonatos orales + analgesia + DA	2

DA: descarga articular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; RMN: resonancia magnética nuclear; RPM: rotura prematura de membranas; vit: vitamina.



Figura 1 – Caso clínico 1. A) RMN corte coronal en STIR donde se observa edema de médula ósea (estrella) que afecta a cabeza femoral izquierda. B) RMN corte coronal en T1.

embarazo. Desafortunadamente, en nuestra serie de casos no estaban disponibles los niveles de calcio y vitamina D de las pacientes previas a la gestación.

En cuanto al papel de la PTH, existe un panorama aún por definir; la hipótesis inicial establecía que la calcemia baja suponía un inductor persistente de cierto hiperparatiroidismo, lo que aumenta la resorción ósea. Hoy en día, es conocido que

el descenso del calcio plasmático total resulta secundario a un estado de hipoalbuminemia, mientras se mantiene constante el nivel de calcio iónico (único referente para el ajuste del nivel del PTH circulante). Por otra parte, estudios histomorfométricos han evidenciado una predominancia de la resorción ósea en la primera mitad del embarazo; sin embargo, en el segundo trimestre, cuando tiene lugar la transferencia masiva de calcio materno al feto, disminuye la resorción y aumenta la formación-mineralización ósea⁶.

Se ha postulado que la absorción de calcio gastrointestinal puede no ser suficiente para cumplir las demandas requeridas para la formación del esqueleto fetal y, por ello, se plantea la suplementación con complementos de calcio durante la gestación. En sujetos con una ingesta dietética baja de calcio, la suplementación podría reducir la resorción ósea y evitar la disminución de la densidad mineral ósea que hemos objetivado. No obstante, esta cuestión queda en entredicho, ya que la evidencia actual indica que el tracto gastrointestinal no puede aumentar la absorción de calcio para proporcionar todos los requerimientos exigidos por el feto¹³.

El diagnóstico es de exclusión, ya que hay diversas enfermedades que pueden simular la osteoporosis transitoria del embarazo, como la distrofia simpático-refleja o distrofia de Südeck, también conocida como síndrome de dolor regional

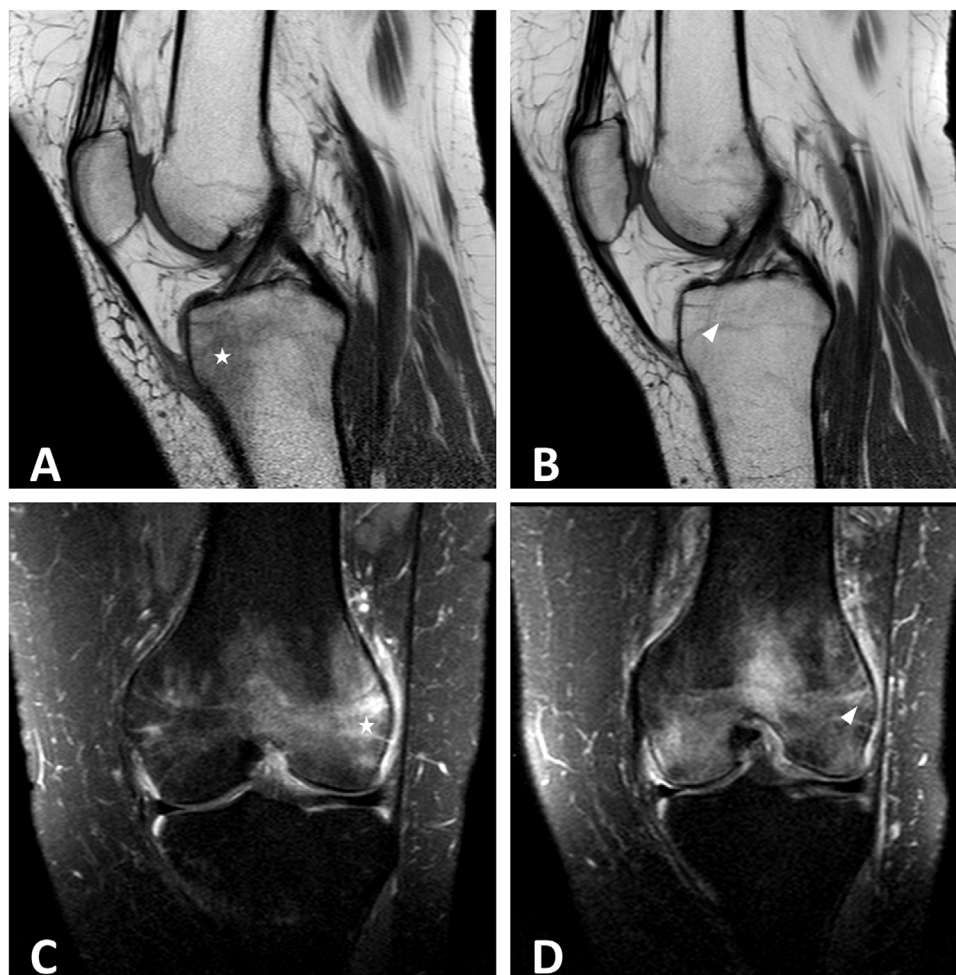


Figura 2 – Caso clínico 2. A y B) RMN corte sagital en T1 donde se observa edema óseo en epífisis tibial proximal derecha hipointenso. C y D) RMN corte coronal de la misma articulación en T2, en el que se observa el edema óseo hiperintenso.

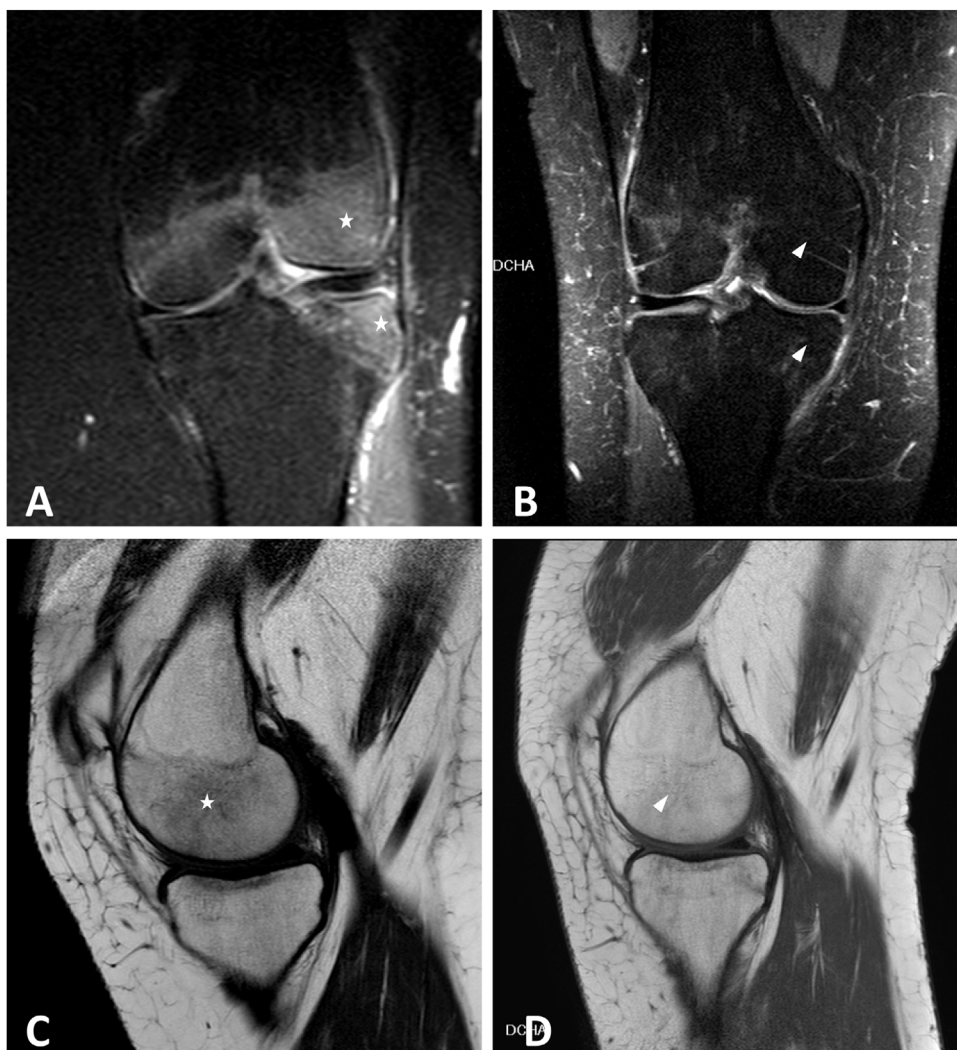


Figura 3 – Caso clínico 3. Edema óseo bilateral de cóndilos femorales, predominantemente en compartimento externo (A y B corte coronal; C y D corte sagital).

complejo, el síndrome de edema medular óseo y la necrosis avascular⁶. Todas ellas cursan con dolor de ritmo mecánico y edema óseo en la RMN, por lo que es necesario tenerlas en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial². Además de estas entidades, se deben considerar las infecciones (osteomielitis, artritis séptica), la sinovitis villonodular pigmentada, las fracturas por estrés y las neoplasias (metástasis, mieloma múltiple, linfoma o tumor óseo primario)¹⁴.

La RMN es la prueba de imagen indicada para demostrar el edema característico de la médula ósea de la articulación afectada, ya que es lo suficientemente sensible como para detectarlo en las primeras 48 h desde el inicio de los síntomas¹³. Muestra una mayor intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2 con supresión grasa o STIR y una intensidad disminuida en imágenes ponderadas en T1^{6,8}, como se observa en las imágenes que presentamos en nuestra serie de casos.

La técnica de elección para el estudio general de la densidad mineral ósea y la osteoporosis es la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), más comúnmente conocida

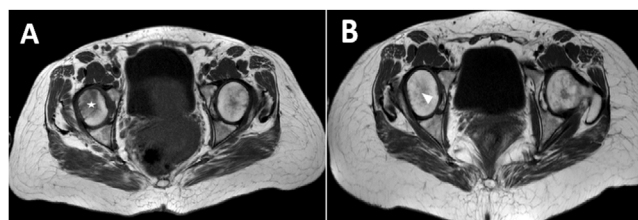


Figura 4 – Caso clínico 4. RMN corte axial. Edema óseo hipointenso en T1 (A) e hiperintenso en T2 (B) en cabeza femoral derecha (estrella) y de forma muy discreta en la izquierda.

como densitometría ósea. Su aplicación en pacientes gestantes está limitada por el uso de radiación ionizante. Una técnica de reciente aparición es la multispectrometría ecográfica por radiofrecuencia (REMS), que podría ser una alternativa para medir la masa ósea durante el embarazo, con una alta sensibilidad y especificidad para la detección de pacientes

sanos, osteopénicos u osteoporóticos, similar a la DEXA¹⁴. Esta novedosa técnica presenta diversas ventajas que facilitarán su estandarización futura, ya que no solo tendría aplicación en pacientes embarazadas, sino también en pediatría, en pacientes con riesgo de osteoporosis secundaria (pacientes diabéticos, nefropáticos, oncológicos), en pacientes inmovilizados por fracturas y en el seguimiento en domicilio^{14,15}.

En cuanto al tratamiento, este se basa en medidas conservadoras, con descarga de la articulación afecta, analgésicos permitidos durante el embarazo a demanda y rehabilitación^{5,16}. El paracetamol es el analgésico más usado durante la gestación, ya que generalmente se considera seguro, debido a su uso extendido y la escasez de efectos adversos documentados⁵. Los antiinflamatorios no esteroideos se han asociado con el cierre prematuro del conducto arterioso fetal y la consiguiente hipertensión pulmonar persistente, nefrotoxicidad fetal y hemorragia periventricular. Como hemos comentado, está en entredicho la suplementación de calcio y vitamina D¹³, así como el uso de corticosteroides tanto intraarticulares como sistémicos ya que, a pesar de disminuir la clínica, pueden ser factores de riesgo para la osteoporosis en sí, por lo que hay que individualizar en cada caso¹⁷. La profilaxis de la trombosis venosa profunda con HBPM también se puede considerar de forma individual debido al riesgo aumentado por el mismo embarazo y el reposo para la descarga de la articulación⁵.

A pesar de la resolución espontánea del cuadro, en la bibliografía se ha descrito el uso del tratamiento antirresortivo con bisfosfonatos, que han demostrado ser eficaces en los casos descritos de osteoporosis transitoria fuera del embarazo. Durante la gestación no deben utilizarse, ya que son considerados de categoría C por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y se pueden asociar a pérdida fetal, distocias de parto, alteraciones viscerales (síndrome de pelvis renal y uréteres), bajo peso y alteraciones en la osificación fetal^{1,6,17}. No obstante, durante el puerperio pueden incorporarse al tratamiento, puesto que presentan un riesgo bajo para la lactancia materna.

Por último, no hay ensayos clínicos aleatorizados ni grandes series de casos que respalden estas decisiones terapéuticas^{6,18}, por lo que nos basamos en opiniones de expertos y en la experiencia en la práctica clínica diaria. Generalmente, suele ser un proceso autolimitado tras el parto, con resolución del cuadro clínico en un plazo de 2 a 12 meses^{9,18}. En nuestra serie de casos, todas las pacientes presentaron una evolución favorable hacia una resolución completa y sin secuelas en un plazo de entre 2 y 9 meses.

Conclusión

La osteoporosis transitoria del embarazo es una entidad rara e infradiagnosticada, la cual puede conllevar una limitación funcional importante que dificulte las actividades básicas de la vida diaria de las pacientes. Su presentación en el tercer trimestre del embarazo supone un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico, ya que en el embarazo algunas pruebas complementarias o fármacos pueden estar desaconsejados. Su etiología es desconocida, aunque se han propuesto varias teorías. Asimismo, se han propuesto diferentes tratamientos,

pero se deben considerar los efectos sobre la madre y el feto y el recién nacido en periodo de lactancia. El tratamiento de primera línea son los analgésicos y la descarga de la articulación afecta. Generalmente, suele presentar una clínica autolimitada con recuperación completa en un periodo de 2 a 12 meses.

Consideraciones éticas

Dado el carácter descriptivo de los casos y la revisión bibliográfica sobre el tema, no ha sido necesaria la autorización por parte del Comité de Bioética, al no realizarse actuación sobre las pacientes. No obstante, para todos los datos clínicos reflejados, así como las imágenes presentes, se ha incluido previo consentimiento informado de cada una de las pacientes.

Dado el carácter descriptivo de los casos y la revisión bibliográfica sobre el tema, no ha sido necesaria la autorización por parte del Comité de Bioética, al no realizarse actuación sobre las pacientes, del mismo modo que no se ha recibido financiación externa. Las imágenes presentes forman parte del estudio clínico realizado por el Servicio Andaluz de Salud y para su uso, así como para el de todos los datos clínicos reflejados en este artículo, se ha requerido consentimiento informado previo de cada una de las pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Núñez Pereira S, Castellet Feliu E, Minguell Monyart J, Joshi Jubert N. Osteoporosis transitoria de rodilla. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:38.
- Jiménez-Martín A, Gómez-Cobo R, Rubio-Gallardo Y, Pérez-Hidalgo S. Osteoporosis transitoria migratoria en miembros inferiores. *Reumatol Clin*. 2019;15:246–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.02.010>.
- Charpidou T, Lang F, Langenegger T, Dedes K, Honegger C. Bilateral transient osteoporosis of the knee during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;287:1259–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2628-4>.
- Stamp L, McLean L, Stewart N, Birdsall M. Bilateral transient osteoporosis of the knee in pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:721–2, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.7.721a>.
- Reese M, Fitzgerald C, Hynes C. Transient osteoporosis of pregnancy of the bilateral hips in twin gestation: A case series. *PM R*. 2015;7:88–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.08.362>.
- Cano-Marquina A, Cano A. Osteoporosis del embarazo. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2012;13:65–70.
- Montella BJ, Nunley JA, Urbaniak JR. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81:790, <http://dx.doi.org/10.2106/00004623-199906000-00006>.
- Patel V, Temkin S, O'Loughlin M. Transient osteoporosis of pregnancy in a 34-year-old female. *Radiol Case Rep*. 2012;7:646, <http://dx.doi.org/10.2484/rcr.v7i2.646>.
- Thanatsis N, Kollia G, Gkliatis J, Decavalas G, Adonakis G. Bilateral transient osteoporosis of the hip in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2017;38:415–6, <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2017.1352571>.

10. Michalakis K, Peitsidis P, Illias I. Pregnancy and lactation associated osteoporosis: A narrative mini-review. *Endocr Regul.* 2011;45:43–7.
11. Gómez de Tejada Romero MJ, García Caballero A, Groba Marco M, Cárdenes León A, Lázaro Archilla J, Sosa Henríquez M. Osteoporosis en el embarazo. Presentación de 5 casos y seguimiento a largo plazo. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2012;4:57–62.
12. González Gi PM, Herranz A, Couceiro E. Metabolismo en el embarazo. Modificaciones endocrinas. En: Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT, editores. *Fundamentos de obstetricia.* Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2007. p. 191–201.
13. Black A, Topping J, Durham B, Farquharson R, Fraser W. A Detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res.* 2010;15:557–63, <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.3.557>.
14. Díez-Pérez A, Brandi ML, Al-Daghri N, Branco JC, Bruyère O, Cavalli L, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: State of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* 2019;31:1375–89, <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-019-01294-4>.
15. Degennaro VA, Brandi ML, Cagninelli G, Casciaro S, Ciardo D, Conversano F, et al. First assessment of bone mineral density in healthy pregnant women by means of radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS) technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:44–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.014>.
16. Bruscas Izu C, San Juan de la Parra S. Osteoporosis transitoria de ambas caderas en el embarazo. *Reumatol Clin.* 2014;10:58–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.01.009>.
17. Maliha G, Morgan J, Vrahas M. Transient osteoporosis of pregnancy. *Injury.* 2012;43:1237–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2012.03.009>.
18. Kovacs C. Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium, and lactation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21:468–75, <http://dx.doi.org/10.1097/MED.000000000000102>.