



Plasma rico en plaquetas y células madre mesenquimales intrarticulares en artrosis

Platelet rich plasma and intra-articular mesenchymal stem cells in osteoarthritis

J. C. Tornero-Tornero¹ y L. E. Fernández Rodríguez²

¹Unidad Dolor. Servicio Anestesiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ²Unidad Dolor. Servicio Anestesiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España

ABSTRACT

Osteoarthritis is a degenerative disorder that progresses slowly and is becoming more and more common in our population. Until a few years ago, it has been treated with oral analgesics, intra-articular injections with corticosteroids, botulinum toxin and hyaluronic acid and even with surgical joint replacement in the most advanced cases.

Regenerative medicine is the great hope in the treatment of this pathology to improve the quality of life of patients and try to slow down its progression. There are two types of regenerative intra-articular injection therapies that we must differentiate, PRP (Platelet-rich plasma) and MSC (Mesenchymal stem cells) with promising results.

Although there is the potential benefit of biological therapies acting directly on the affected joint, rigorous and well-designed clinical trials are necessary to establish the safety and efficacy of these therapies.

Key words: Osteoarthritis, intra-articular injection, platelet-rich plasma, stem cells.

RESUMEN

La osteoartritis es un trastorno degenerativo que progresa lentamente y cada vez es más frecuente en nuestra población. Hasta hace escasos años se ha tratado con analgésicos orales, inyecciones intrarticulares con corticoides, toxina botulínica y ácido hialurónico e incluso con recambio articular quirúrgico en los casos más avanzados.

La medicina regenerativa es la gran esperanza en el tratamiento de esta patología para mejorar la calidad de vida de los pacientes y tratar de enlentecer su progresión. Existen dos tipos de terapias regenerativas de inyección intrarticular que debemos de diferenciar: el plasma rico en plaquetas (PRP) y las células madre (MSC), con prometedores resultados.

Aunque existe el beneficio potencial de las terapias biológicas actuando directamente en la articulación afectada, son necesarios ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados para establecer la seguridad y eficacia de estas terapias.

Palabras clave: Osteoartritis, artrosis, inyección intrarticular, plasma rico en plaquetas, células madre.

INTRODUCCIÓN

La medicina regenerativa es la gran esperanza en múltiples patologías como la osteoartritis, donde el dolor y la disfunción articular son morbilidades derivadas de la misma que causan un empeoramiento de la calidad de vida en los pacientes que la sufren.

En este artículo de revisión se muestran diferentes estudios publicados hasta la fecha junto a su evidencia en relación con las infiltraciones intrarticulares de células madre mesenquimales (MSC) o plasma rico en plaquetas (PRP). La terapia con PRP o con MSC es diferente y en ocasiones pueden generar confusión.

OSTEOARTRITIS Y SU TRATAMIENTO

La osteoartritis, también llamada artrosis, es un trastorno degenerativo y lentamente progresivo. Su prevalencia está aumentando en los últimos años dado el envejecimiento progresivo de la población que afecta a su calidad de vida.

Las articulaciones más afectadas son las manos, las rodillas y las caderas. En el caso de las rodillas y las caderas, se ve favorecida por el aumento de los casos de obesidad en la población.

Existe un daño progresivo tanto en el cartílago, en el hueso y en los tejidos blandos circundantes a la articulación. Cuando avanza la enfermedad, se llega a la pérdida total del cartílago. No se puede decir con el respaldo de la evidencia que el cartílago gravemente dañado, a día de hoy, se pueda regenerar.

Desafortunadamente, en la actualidad no existe un tratamiento para la artrosis avanzada y, en muchas ocasiones, necesitan remplazamiento con prótesis articulares, las cuales no están exentas de riesgos para los pacientes y, además, no todos los pacientes son candidatos para cirugía, como los pacientes con alto riesgo para la anestesia o tolerar procedimientos quirúrgicos prolongados.

¿Cómo medir el grado de osteoartritis?

La mayoría de los estudios utilizan la escala de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Se trata de un índice para evaluar actividad subjetiva de la enfermedad en pacientes diagnosticados de artrosis. Contiene 24 ítems agrupados en tres escalas: dolor (0-20), rigidez (0-8), capacidad funcional (0-68). Cada ítem se contesta con una escala tipo verbal de cinco niveles que se codifican: ninguno = 0; poco = 1; bastante = 2; mucho = 3; muchísimo = 4. El rango de respuesta varía entre 0 y 98 [1].

Para la evaluación de pruebas de imagen se utiliza la *clasificación radiológica de Kellgren y Lawrence*, que va desde el grado 0 donde no existen signos de artrosis hasta el IV donde la afectación es grave (Tabla I).

¿Cómo tratarla?

El tratamiento ideal debería reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de la articulación con la administra-

TABLA III
CLASIFICACIÓN RADIOLOGICA DE LA OSTEOARTRITIS
(KELLGREN Y LAWRENCE)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Grado 0: normal - Grado 1: dudoso: <ul style="list-style-type: none"> • Dudoso estrechamiento del espacio articular • Posible osteofitosis - Grado 2: leve: <ul style="list-style-type: none"> • Posible estrechamiento del espacio articular • Osteofitos - Grado 3: moderado: <ul style="list-style-type: none"> • Estrechamiento del espacio articular • Osteofitosis moderada múltiple • Leve esclerosis • Posible deformidad de los extremos de los huesos - Grado 4: grave: <ul style="list-style-type: none"> • Marcado estrechamiento del espacio articular • Abundante osteofitosis • Esclerosis grave • Deformidad de los extremos de los huesos |
|--|

ción local del producto sanitario y con el menor efecto secundario posible. Los cambios en el estilo de vida y los tratamientos conservadores con AINE son uno de los pilares iniciales y básicos.

Otro de los ejes en el tratamiento son las inyecciones intrarticulares, una de las terapias mínimamente invasivas que se han realizado comúnmente con corticosteroides desde los años 50. Esta intervención genera un alivio temporal del dolor sin frenar el desarrollo de la enfermedad. Su uso repetido puede generar múltiples efectos secundarios como la atrofia muscular, el daño en el cartílago y toxicidad [2].

A partir de los años 90 se utiliza con buenos resultados el ácido hialurónico intrarticular. Como objetivo principal se busca aumentar el volumen intrarticular para reducir la intensidad de la fricción entre las caras articulares. Esta lubricación y mejoría de la viscosidad mejora el dolor. Requiere de inyecciones repetidas, dado que la mejoría es solo temporal [3].

Otros investigadores han usado ozono o toxina botulínica IA pero ninguna de las mismas ha tenido evidencia de la regeneración articular en la enfermedad.

En los últimos años se han publicado múltiples estudios de terapias biológicas regenerativas para el tratamiento del dolor causado por la artrosis. Hasta el momento, hay alguna evidencia de que las inyecciones tanto de PRP intrarticular como de MSC puedan mejorar temporalmente los síntomas en aquellos casos leves y moderados. Sin embargo, hay pocos datos que sugieran beneficios en casos avanzados.

Faltan evidencias científicas que apoyen la afirmación que tanto el PRP como las células madre pueden regenerar el cartílago gravemente dañado. Por todos estos motivos es primordial identificar, que grupo poblacional se podrá beneficiar de estas opciones de tratamiento.

PLASMA RICO EN PLAQUETAS

Es una terapia básica donde mediante la técnica de centrifugación se separan las plaquetas de la sangre periférica del propio paciente.

No existe una guía universal sobre la preparación exacta de estas plaquetas concentradas, motivo por el cual es complicado comparar los diferentes ensayos clínicos.

Los estudios revisados donde se realiza una doble centrifugación, además de eliminar los eritrocitos, consiguen disminuir el número de leucocitos de la sustancia a inyectar, logrando que disminuya el riesgo de inflamación tras la inyección [3-5].

Existen en la bibliografía ensayos donde se congela el PRP para su conservación, sin embargo, la actividad biológica de las plaquetas puede afectarse debido a su desgranulación [6].

El resultado que se encuentra tras esta centrifugación controlada son unas plaquetas concentradas aproximadamente entre 2 y 4 veces su recuento normal. Es una fuente de proteínas llamadas factores de crecimiento autólogos que estimulan células madre.

Se ha extendido el uso de PRP intrarticular por su facilidad de preparación y la ausencia de reacción inmune o transmisión de enfermedades al tratarse de una técnica autóloga. Por este motivo se comenzó a usar en los años 90 en diferentes patologías por parte de cirujanos plásticos y maxilofaciales [7]. Fue posteriormente, ya en la década del 2000, cuando se generalizó el uso en por parte de traumatólogos pensando en una mejor consolidación de fracturas a pesar de que aún no se ha demostrado evidencia al respecto [8].

Con la infiltración intrarticular intentamos estimular la síntesis de proteoglicanos, agregano y colágeno tipo II para inducir proliferación de sinoviocitos y de células madre. Además, se busca un efecto catabólico para tratar de disminuir las citoquinas como son el factor de necrosis tumoral [3] y interleukinas-1 y metaloproteasas [9].

Los principales factores de crecimiento que se encuentran en los concentrados de plaquetas son el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

Como resultados, en el estudio de Buendía-López y cols. [3], donde se aleatorizaron tres grupos (33 pacientes con tratamiento con AINE, 32 con inyección única de ácido hialurónico y 33 con inyección única de PRP), concluye que el tratamiento con PRP es más eficaz en la reducción del dolor según el índice de osteoartritis de Western Ontario McMaster Universities (WOMAC) y la escala analógica visual (EVA) a los 6 y 12 meses frente al uso de ácido hialurónico y AINE. En este mismo estudio, no se observó diferencias en la escala de Kellgren-Lawrence ni en la progresión del grosor del cartílago de forma independiente del tratamiento utilizado.

Respecto al volumen a inyectar, Guilibert y cols. [10] realizaron un estudio en el que se incluyeron 57 pacientes con artrosis de rodilla sintomática realizando una sola punción de PRP con un gran volumen (8 cc) respecto a pequeños (3-5,5 cc) usado en ensayos clínicos previamente publicados. Sus hallazgos reflejan que se genera una mejoría significativa a los 6 meses, pero no se ha podido concretar cuál es el volumen óptimo.

A pesar de los buenos resultados del estudio en relación con el dolor y la funcionalidad de la rodilla, con una tasa de respondedores alrededor del 80 % hasta 6 meses después de la inyección, no se observaron diferencias significativas en los estudios con resonancia magnética sobre el grosor del cartílago. Como mayor limitación del estudio, no existía un grupo control para valorar el efecto placebo.

Cuando se valoran ensayos como el de Filardo y cols. [5], con pacientes con grados moderados y graves de osteoartritis (grado III y IV de Kellgren-Lawrence), se observa que no hay diferencias significativas del uso de PRP frente al ácido hialurónico, sin embargo sí que mejoraron aquellos casos más leves (grado I y II de Kellgren-Lawrence). Aunque no hubo evidencia concluyente de que el PRP tuviera propiedades regenerativas, a diferencia del uso de corticoesteroides, no se asoció con daño del cartílago.

Recientemente se ha publicado el estudio de Kon y cols. [11] dada la necesidad de resultados a largo plazo. Nos presenta un seguimiento a tres años de pacientes con única inyección intrarticular aleatorizado doble ciego y controlado con solución salina. En sus resultados, muestran que el uso intrarticular de PRP para la artrosis de rodilla leve a moderada fue seguro y se documentó una mejoría significativa del dolor tres años después de una única inyección. Los pacientes con mejor estado basal del cartílago parecen responder mejor que los pacientes con más pérdida, con más mejoría clínica incluso cuando comienzan desde condiciones más dolorosas.

¿Qué dice la guía NICE (Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido) sobre las inyecciones de PRP para la osteoartritis? [12]

En su última actualización del año 2019, indica que aún existe una calidad limitada de la evidencia para valorar su eficacia. No existen complicaciones mayores (infección, sangrado, dolor con la inyección, inflamación...) con el uso de PRP.

La guía NICE pone de manifiesto que existen múltiples protocolos de tratamiento con diferentes preparaciones y métodos de administración que dan lugar a confusiones a la hora de sacar conclusiones.

Concluye el documento que este procedimiento debe usarse en grados leves o moderados de la enfermedad, y que no puede generalizarse su uso debiendo tener en cualquier caso una supervisión estrecha y seguimiento del profesional sanitario.

Aquellos profesionales que los usen deben informar a las autoridades sanitarias, asegurarse de que el paciente comprende la seguridad y eficacia del proceso y que se deben supervisar y revisar los resultados del proceso incluyendo los métodos de preparación de las inyecciones.

¿Qué dicen las guías de práctica clínica australianas de 2018 [13] sobre el uso de PRP en osteoartritis de cadera y rodilla?

No se pueden establecer recomendaciones a favor ni en contra, ya que la calidad de evidencia es muy baja.

Similar a la guía NICE, recuerda que los estudios en los que se basan las recomendaciones del uso de PRP en osteoartritis tienen el problema de sesgo e inconsistencia por tratarse de estudios en general de pequeño tamaño muestral, aunque se obtienen efectos beneficiosos que perduran a los 6 meses. Las limitaciones de los estudios hacen referencia a que no hay consenso en la inclusión de pacientes ni en el número ni frecuencia de las administraciones. Tampoco de la técnica de preparación o la concentración de plaquetas, lo que conduce a grandes variaciones en el diseño de los ensayos que evalúan el uso de PRP.

Recuerdan el alto coste del tratamiento con PRP y que se requiere de un sistema complementario para su preparación.

Sobre la seguridad, los eventos adversos fueron menores y no superiores a cuando se realizan inyecciones con ácido hialurónico.

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES (MSC)

Es un tratamiento mucho más complejo respecto al PRP. Las células madre que se usan para lesiones del sistema musculoesquelético pueden obtenerse de la grasa del paciente, de su médula ósea o incluso del cordón umbilical. El uso de esta técnica en España está restringido y la normativa es muy estricta.

Se ha estudiado en varios ensayos clínicos durante los últimos años, muchos *in vitro* o en animales (conejos y ratones) pero muy escasos estudios en seres humanos y con un tamaño muestral pequeño. En ellos no existe grupo control, probablemente por la dificultad de la extracción de las células madre, que conlleva una técnica agresiva (liposucción o aspiración de médula ósea).

Aunque el mecanismo de acción aún no está del todo aclarado, el uso de las células madre mesenquimales se basa en su propiedad antiinflamatoria, ya que inhiben la maduración de los linfocitos y monocitos (células de la inmunidad). Con esta inhibición disminuye la expresión de células NK (*Natural Killers*), macrófagos y células T. Todo esto tendría como resultado una disminución de la respuesta inflamatoria y la apoptosis celular en la articulación, con lo que teóricamente podría prevenir el deterioro del cartilago y, por tanto, la progresión de la osteoartritis.

En la mayoría de los ensayos publicados se extrajeron las células madre del tejido adiposo autólogo mediante el procedimiento de liposucción y se sometieron a digestión con colagenasa para obtener la fracción vascular estromal, un componente celular del lipoaspirado. Las células madre se recogieron y se evaluaron mediante análisis microbiológico y reacciones en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (rt-PCR) [13-17].

Los resultados de estos estudios son variados y en ocasiones contradictorios al tratarse de estudios heterogéneos no controlados y sin aleatorización.

Como ejemplo, en referencia del volumen de la inyección óptima, mientras que Jo y cols. [16] concluyen que se obtienen mejores resultados con dosis bajas, Freitas y cols. [18] encuentran mayor diferencia significativas con dosis alta.

Esto mismo ocurre con la reducción de la pérdida de cartilago, donde existen diferentes conclusiones según

los estudios revisados. Como caso positivo, en los datos que nos presentan Freitas y cols. [18], los hallazgos en resonancia magnética se puede observar una modificación en la progresión de la enfermedad gracias a las infiltraciones del grupo con terapia de células madre mesenquimales intrarticulares derivadas del tejido adiposo. Sin embargo, en el estudio propuesto por Lee y cols. [6] en resonancia magnética no hay cambios significativos a los seis meses entre los pacientes que recibieron inyección de células mesenquimales frente al control con solución salina.

La técnica, al igual que en el caso de inyección de PRP, no está exenta de riesgos. Los hematomas y molestias locales son los efectos secundarios más frecuentes debido al procedimiento de extracción (por liposucción o por extracción de médula ósea) como en la inyección. La mayoría de los efectos secundarios se resuelven espontáneamente durante las primeras 48 horas y se alivian con compresión fría y antiinflamatorios orales. Se han descrito dos casos de bursitis rotuliana que tardaron 15 días en resolver, y en ambos casos el cultivo microbiológico del líquido fue negativo [19].

En el ensayo clínico de Freitas y cols. [18] no se observaron eventos adversos graves, el grupo de pacientes sometidos a la inyección de células mesenquimales de tejido adiposo presenta un dolor más significativo que con el ácido hialurónico, siendo el mismo volumen el que se inyecta.

Son escasos los estudios clínicos actualmente publicados para recomendar el uso de células madre en osteoartritis ni para evaluar la seguridad de los mismos.

CONCLUSIONES

Existe una gran esperanza del uso de las terapias biológicas para el tratamiento de la osteoartritis con inyecciones intrarticulares.

Se están realizando cada vez más estudios para reforzar la evidencia del beneficio de la inyección, tanto de PRP como de MSC, dentro de articulaciones con osteoartritis especialmente cuando la enfermedad está en fases iniciales. Por ahora son estudios heterogéneos no controlados y sin aleatorización la mayoría de ellos y falta un seguimiento a largo plazo.

En referencia a la seguridad de las inyecciones IA, si bien el PRP se considera seguro, la inyección de cualquier sustancia en articulaciones conlleva posibilidad de complicaciones.

Aunque existe el beneficio potencial de las terapias biológicas, con alivio del dolor, una mejoría en la funcionalidad de la articulación y no se describen efectos secundarios graves, consideramos la necesidad de ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados para establecer la seguridad la dosis óptima, eficacia y rentabilidad antes de su recomendación generalizada.

Con los resultados hasta el momento y la evidencia que encontramos en la bibliografía, creemos que el objetivo para los futuros estudios debe ser una adecuada elección de los pacientes con osteoartritis, actuando cuando la enfermedad está en sus fases más iniciales dado el potencial beneficio de estas terapias regenerativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. J Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Rheumatol*. 1988;15(12):1833-40.
2. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: a systematic review. *Orthop J Sports Med*. 2015;3(5):2325967115581163. DOI: 10.1177/2325967115581163.
3. Buendía-López D, Medina-Quirós M, Fernández-Villacañas Marín MA. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol*. 2018;19(1):3. DOI: 10.1186/s10195-018-0501-3.
4. Sucuoglu H, Üstünsoy S. The short-term effect of PRP on chronic pain in knee osteoarthritis. *AGRI*. 2019;31(2):63-9. DOI: 10.14744/agri.2019.81489.
5. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:229. DOI: 10.1186/1471-2474-13-229.
6. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(6):504-11. DOI: 10.1002/sctm.18-0122.
7. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxil Surg*. 2004;62(4):489-96. DOI: 10.1016/j.joms.2003.12.003.
8. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: A systematic review. *Injury*. 2009;40(2):158-62. DOI: 10.1016/j.injury.2008.06.025.
9. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthr cartilage*. 2006;14(5):403-12. DOI: 10.1016/j.joca.2005.10.011.
10. Guillibert C, Charpin C, Raffray M, Benmeni A, Dehaut FX, Ghobeira GE, et al. Single injection of high volume of autologous pure PRP provides a significant improvement in knee osteoarthritis: a prospective routine care study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1327. DOI: 10.3390/ijms20061327.
11. Kon E, Engebretsen L, Verdonk P, Nehrer S, Filardo G. Autologous Protein Solution Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: 3-Year Results. *Am J Sports Med*. 2020;48(11):2703-10. DOI: 10.1177/0363546520944891.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE Interventional Procedures Guidance 637. Platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis. [Internet]. January 2019. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg637>.
13. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis [Internet]. 2nd ed. East Melbourne, Vic: RACGP; 2018 [consultado el 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-0a-2nd-edition.pdf>.
14. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Núñez-Córdoba JM, López-Elío S, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2018;16(1):213. DOI: 10.1186/s12967-018-1591-7.
15. 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 Res*. 2017;12(1):190. DOI: 10.1186/s13018-017-0689-6.
16. 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. *Stem Cells*. 2014;32(5):1254-66. DOI: 10.1002/stem.1634.
17. Chahal J, Gómez-Aristizábal A, Shestopaloff K, Bhatt S, Chaboureau A, Fazio A, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cell treatment in patients with osteoarthritis results in overall improvement in pain and symptoms and reduces synovial inflammation. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(8):746-57. DOI: 10.1002/sctm.18-0183.
18. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regen Med*. 2019;14(3):213-30. DOI: 10.2217/rme-2018-0161.
19. Delgado-Enciso I, Paz-García J, Valtierra-Alvarez J, Preciado-Ramírez J, Almeida-Trinidad R, Guzmán-Esquivel J, et al. A phase I-II controlled randomized trial using a promising novel cell-free formulation for articular cartilage regeneration as treatment of severe osteoarthritis of the knee. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):52. DOI: 10.1186/s40001-018-0349-2.