



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**Esfuerzos internacionales, multicéntricos para dar
respuestas a dudas de la práctica clínica en
gastroenterología**

Karina Cárdenas Jaén

Director/a de la tesis

Dr. D. / Francisco Javier Lacueva

Codirector/a de la tesis

Dr. D. Enrique de Madaria Pascual

Universidad Miguel Hernández de Elche





La presente Tesis Doctoral, titulada *“Esfuerzos internacionales, multicéntricos para dar respuestas a dudas de la práctica clínica en gastroenterología”*, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio de las siguientes publicaciones:**

- Cárdenas-Jaén K, Archibugi L, Poropat G, et al. Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography acute pancreatitis: A multicenter, prospective, cohort study. *Digestive Endoscopy*. 2021 May;33(4):639-647. doi: 10.1111/den.13801. PMID: 32713065.
 - Factor de impacto WOS (JCR) año 2021: 6.337 (**Q1**); en la categoría *GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY*.

- Cárdenas-Jaén K, Sánchez-Luna SA, Vaillo-Rocamora A, et al. Gastrointestinal symptoms and complications in patients hospitalized due to COVID-19, an international multicenter prospective cohort study (TIVURON project). *Gastroenterología y Hepatología*. 2023 Jun-Jul;46(6):425-438. Doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.10.007. PMID: 36243249.
 - Factor de impacto WOS (JCR) año 2023: 2.2 (**Q3**); en la categoría *GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY*.





Informe del director y codirector de la tesis:

El Dr. *Francisco Javier Lacueva*, director/a, y el Dr. *Enrique de Madaria Pascual*, codirector/a de la tesis doctoral titulada “*Esfuerzos internacionales, multicéntricos para dar respuestas a dudas de la práctica clínica en gastroenterología*”.

INFORMA/N:

Que D./Dña. *Karina Cárdenas Jaén* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “*Esfuerzos internacionales, multicéntricos para dar respuestas a dudas de la práctica clínica en gastroenterología*” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo con el Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Alicante a 25 de junio de 2025.

Director/a de la tesis

Dr. D./Dra. Dña. “*Francisco Javier Lacueva*”

Codirector/a de la tesis

Dr. D./la Dra. Dña. “*Enrique de Madaria*”



Informe del Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado:

El Dr. D. / La Dra. Dña. “.....”,
Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

INFORMA:

Que Dña. **Karina Cárdenas Jaén** ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Esfuerzos internacionales, multicéntricos para dar respuestas a dudas de la práctica clínica en gastroenterología”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo con el Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a 25 de junio de 2025.

Prof. Dr. D. / Profa. Dra. Dña. “.....”
Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas





Financiación/Subvención/Becas recibidas:

Código: UGP-19-206 (código ISCIII: CM19/00157), titulado “Rio Hortega ISCIII Karina” cuyo Investigador Principal es: CÁRDENAS JAÉN, KARINA.

- Entidad financiadora: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
- Dotación del proyecto: 53.732,00€
- Fecha de inicio: 03/03/2020
- Fecha fin: 18/09/2021

Código: UGP-20-118, titulado “Evaluación prospectiva multicéntrica de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19, código del estudio: TIVURON. Versión 2, 22-05-20” cuyo investigador principal es CÁRDENAS JAÉN, KARINA.

- Entidad financiadora: FUNDACIÓN DE LA COMUNITAT VALENCIANA PARA LA GESTIÓN DEL INTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SANITARIA DE ALICANTE FUNDACIÓN GESTIÓN ISABIAL
- Dotación del proyecto: 4.000,00€
- Fecha de inicio: 17/11/2020
- Fecha fin: 17/11/2021





A mi familia



Agradecimientos:

A mi familia, el pilar fundamental de mi vida. A mis padres, Manolo y Marisa, por su amor incondicional, su paciencia infinita y por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia. A mi hermana, Paola, con la que lo he compartido todo desde la concepción, a la que admiro por encima de todas las cosas, no me imagino mi vida sin ella. Y a mi marido Antonio, el amor de mi vida, por su inagotable comprensión, por soportar todas mis frustraciones y por recordarme siempre, con su optimismo y ánimo, que todo tiene un fin.

Al servicio de Gastroenterología del Hospital General de Alicante y a todos sus miembros, pasados y presentes. Gracias por formarme en esta especialidad, por compartir vuestro conocimiento y por convertirlos en mis referentes. No hay mayor privilegio que haber crecido profesionalmente en un entorno de excelencia y compañerismo.

A mis directores de tesis, por ser el soporte y la guía en el desarrollo de este trabajo. En especial, al Dr. Enrique de Madaria, por introducirme en el mundo de la pancreatología y la investigación clínica, por brindarme incontables oportunidades para seguir creciendo, por ser mi compañero y amigo.

A mis amigos Carlos Felipe, Melissa, Marta y Pablo, mi cuñado Jorge, mi prima Ana y mi sobrina Xana, con los que he dejado de hacer muchos planes para completar este proyecto. En definitiva, a todos los que, de una forma u otra, han estado a mi lado en este camino.



ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	15
LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS.....	18
RESUMEN GLOBAL.....	20
1. INTRODUCCIÓN.....	25
Metodología y diseño: un enfoque común.....	26
Impacto de la pandemia en la investigación y reorientación temática.....	28
Contexto sobre la pancreatitis aguda, la PAPC y el papel potencial de las estatinas en su prevención.....	29
COVID-19 y manifestaciones gastrointestinales.....	41
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	54
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	58
Estudio 1. Proyecto Stark.....	60
Estudio 2. Proyecto TiVuron.....	64
4. RESULTADOS.....	72
Estudio 1. Proyecto Stark.....	73
Estudio 2. Proyecto TiVuron.....	81
5. DISCUSIÓN.....	94
Estudio 1. Proyecto Stark.....	95
Estudio 2. Proyecto TiVuron.....	102
6. CONCLUSIONES.....	110
7. REFERENCIAS.....	114
8. ANEXO 1. ARTÍCULOS.....	133
Artículo Stark.....	134
Artículo TiVuron.....	143
9. ANEXO 2. MATERIAL SUPLEMENTARIO ARTÍCULO STARK....	158
10. ANEXO 3. MATERIAL SUPLEMENTARIO ARTÍCULO TIVURON.	168
11. ANEXO 4. AEMPS, CEIM, COIR ARTÍCULO STARK.....	173



12. ANEXO 5. AEMPS, CEIM, COIR, IRIU, ARTÍCULO TIVURON..... 186

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido Acetilsalicílico

AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos

ARN: Ácido Ribonucleico

CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

DAMPs: Patrones Moleculares Asociados al Daño (por sus siglas en inglés: Damage-Associated Molecular Patterns)

DILI: Daño Hepático Inducido por Fármacos (por sus siglas en inglés: Drug-Induced Liver Injury)

ECA-2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2

EE. UU.: Estados Unidos de América

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

ERp46: Proteína Reductasa del Retículo Endoplásmico 46

DE: desviación estándar

GI: Gastrointestinal

HMG-CoA: Hidroximetilglutaril-Coenzima A

IC: Intervalo de Confianza

IL: Interleucina

JHU: Universidad Johns Hopkins (por sus siglas en inglés: Johns Hopkins University)

LC: Límite de Confianza

MCP-1: Proteína Quimiotáctica de Monocitos-1

NF-κB: Factor Nuclear Kappa B



NO: Óxido Nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

ORa: Odds Ratio ajustada

PA: Pancreatitis Aguda

PAPC: Pancreatitis Aguda Post-Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

PCR: proteína C reactiva

R0: Número Reproductivo Básico

RIC: Rango Intercuartílico

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno

RR: Riesgo Relativo

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Grave (de sus siglas en inglés: severe acute respiratory syndrome)

SARS-CoV-2: Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2

SECURE-IBD: Registro Internacional de enfermedad inflamatoria intestinal y COVID-19

SII: Síndrome de Intestino Irritable

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (de sus siglas en inglés Systemic Inflammatory Response Syndrome)

SOFA: escala de evaluación de fallo orgánico relacionado con sepsis (de sus siglas en inglés Sequential Organ Failure Assessment)

TLR: Receptor Toll-like (de sus siglas en inglés Toll-Like Receptor)

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa (de sus siglas en inglés Tumor Necrosis



Factor α)

TMPRSS2: Proteasa Serina Transmembrana 2 (de sus siglas en inglés transmembrane serine protease 2)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS:

Figura 1. Mapa global que recoge el aumento de la incidencia de la pancreatitis aguda en las últimas décadas.

Figura 2. Imagen de escopia de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, para ejemplificar el acceso a la vía biliar que supone esta técnica.

Figura 3. Imagen del “*Centro de Recursos sobre el Coronavirus*” de la Universidad Johns Hopkins, con la última actualización diaria que realizó el 3/10/2023, después finalizar el periodo de Emergencia Sanitaria Internacional.

<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Figura 4. Evolución de la frecuencia de síntomas gastrointestinales de pacientes hospitalizados por COVID-19. Representa el número de pacientes afectados en cada momento temporal del estudio.

TABLAS:

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio Stark.

Tabla 2. Relación entre variables independientes y pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía endoscópica.

Tabla 3. Incidencia de complicaciones tras la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Tabla 4. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio TiVuron y diferencias entre COVID-19 grave y no grave, análisis bivariante.

Tabla 5. Frecuencia e intensidad de los síntomas gastrointestinales en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Tabla 6: Asociación de síntomas, complicaciones gastrointestinales y otras variables de resultado, con la gravedad de la COVID-19; análisis bivariante.

Tabla 7: Análisis bivariante y multivariante que evalúan la asociación entre el ingreso en UCI en pacientes ingresados por COVID-19 y posibles determinantes.

Tabla 8: Análisis bivariante y multivariante que evalúan la asociación entre la mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19 y posibles determinantes.

Tabla 9: Análisis bivariante y multivariante que evalúan la asociación entre la duración de la estancia hospitalaria en pacientes ingresados por COVID-19 y posibles determinantes.

RESUMEN GLOBAL

Introducción

En la práctica clínica, la incertidumbre en el manejo de enfermedades y complicaciones médicas requiere decisiones basadas en evidencia científica de alta calidad. Los estudios prospectivos, observacionales y multicéntricos son esenciales para analizar grandes cohortes de pacientes, reducir sesgos y generar hipótesis para el desarrollo de ensayos clínicos. La colaboración internacional maximiza el impacto de estos estudios, ampliando la validez externa y, por ello, la aplicabilidad de los resultados. De ese modo, la investigación científica de alta calidad se consolida como un esfuerzo colectivo. En este contexto, la presente tesis doctoral comprende dos proyectos con un diseño basado en la investigación colaborativa prospectiva, con un enfoque internacional.

Proyecto Stark: La pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (PAPC) es una complicación frecuente de este procedimiento endoscópico. El consumo crónico de estatinas se ha asociado con una menor incidencia y gravedad de la pancreatitis aguda (PA). La administración rectal perioperatoria de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ha demostrado ser efectiva en la prevención de la PAPC, pero el papel del tratamiento crónico con AINEs sigue siendo incierto. El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto del uso crónico de estatinas, en la incidencia y gravedad de la PAPC. Como objetivo secundario pretende realizar el mismo análisis en el contexto del uso crónico de AINEs, en concreto el ácido acetilsalicílico (AAS).



Proyecto TiVuron: La infección por SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, ha demostrado un impacto en diferentes órganos y sistemas, incluyendo manifestaciones gastrointestinales (GI). Sin embargo, la frecuencia e intensidad de estos síntomas o complicaciones digestivas y su relación con el curso clínico de la enfermedad no está completamente esclarecida. Este estudio tiene como objetivo analizar las manifestaciones GI en pacientes hospitalizados por COVID-19 y su relación con la gravedad de la enfermedad, dada la falta de estudios metodológicamente sólidos en este ámbito.

Material y Métodos

El **Proyecto Stark:** Estudio de cohortes, prospectivo, internacional y multicéntrico. Se incluyeron pacientes consecutivos sometidos a Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en siete centros europeos. Los pacientes fueron seguidos para detectar aquellos que desarrollaran PANC. Se investigó la posible asociación entre el uso crónico de estatinas con la reducción del riesgo y la gravedad de PANC. Se realizó un análisis bivalente y multivariante ~~mediante regresión logística binaria~~ para evaluar esta asociación. Se desarrolló el mismo análisis para evaluar el impacto del tratamiento crónico con AAS. Finalmente, se llevó a cabo un análisis post-hoc mediante *Propensity Score Matching* para homogeneizar ambos grupos de tratamiento (usuarios y no usuarios de estatinas) en cuanto a sus características basales y factores de riesgo, evaluando específicamente el potencial efecto de las estatinas en el riesgo de PANC. Se consideró significativo un error alfa (valor de p) menor a 0,05.

El **Proyecto TiVuron:** Estudio de cohortes, prospectivo, internacional y multicéntrico que reclutó pacientes con COVID-19 hospitalizados en 31 centros de España, México, Chile y Polonia, entre mayo y septiembre de 2020. Los pacientes fueron



seguidos hasta 15 días después del alta y completaron cuestionarios exhaustivos para evaluar los síntomas y complicaciones GI. Se realizó un análisis descriptivo, así como un análisis bivariante y multivariante, para evaluar la asociación entre estos síntomas y una peor evolución de la enfermedad. Se consideró significativo un error alfa (valor de p) menor a 0,05.

Resultados

Proyecto Stark: Se incluyeron un total de 1.150 pacientes, de los cuales 70 (6,1%) desarrollaron PAPC. Entre los usuarios de estatinas, el 8,1% presentó PAPC frente al 5,4% de los no usuarios ($p= 0,09$). El análisis multivariado no mostró una asociación significativa entre el uso de estatinas y la incidencia de PAPC: Odds Ratio ajustada (ORa) 1,68; IC 95% 0,94–2,99; $p= 0,08$). Además, el uso de estatinas no tuvo efecto sobre la gravedad de la PAPC, siendo leve en el 92,0% de los usuarios de estatinas y en el 82,2% de los no usuarios ($p= 0,31$). De igual manera, el uso crónico de AAS no se asoció con la incidencia de PAPC (ORa 1,02; IC 95% 0,49–2,13; $p= 0,96$). Se identificaron como factores protectores de PAPC el abuso de alcohol y la esfinterotomía biliar previa, mientras que la canulación pancreática repetida, valores normales de bilirrubina y una duración del procedimiento superior a 20 minutos fueron factores de riesgo.

Proyecto TiVuron: Se incluyeron 829 pacientes, de los cuales 129 (15,6%) presentaron COVID-19 grave, 113 (13,7%) requirieron ingreso en unidad de críticos (UCI) y 43 (5,2%) fallecieron. Al ingreso, los síntomas GI más frecuentes fueron anorexia ($n= 413$; 49,8%), diarrea ($n= 327$; 39,4%), náuseas/vómitos ($n= 227$; 27,4%) y dolor abdominal ($n= 172$; 20,7%). Estos síntomas fueron en su mayoría leves o moderados y se resolvieron durante el seguimiento. Un tercio de los pacientes presentó daño hepático. Se



observó que la COVID-19 no grave se asoció con la presencia de ≥ 2 síntomas gastrointestinales al ingreso (OR 0,679; IC 95% 0,464–0,995; $p= 0,046$) o con diarrea durante la hospitalización (OR 0,531; IC 95% 0,328–0,860; $p= 0,009$). El análisis multivariante no encontró una asociación independiente entre un peor desenlace hospitalario y el desarrollo de daño hepático o síntomas gastrointestinales.

Conclusión

Los resultados del *Proyecto Stark* indican que el uso crónico de estatinas y AAS no reduce el riesgo ni la gravedad de la PAPC, desafiando hipótesis previas. Por su parte, el *Proyecto TiVuron* destaca que los síntomas GI asociados a la COVID-19 son más frecuentes de lo estimado, aunque otras complicaciones digestivas, a excepción del daño hepático, no son frecuentes. En conjunto, las manifestaciones gastrointestinales no afectan de manera significativa el pronóstico de la enfermedad. Ambos estudios refuerzan la importancia de la investigación prospectiva, multicéntrica e internacional en la generación de evidencia sólida para la toma de decisiones clínicas.





1. INTRODUCCIÓN

METODOLOGÍA Y DISEÑO: UN ENFOQUE COMÚN

En la práctica clínica actual, la incertidumbre en el manejo de complicaciones médicas y enfermedades emergentes plantea importantes retos. Para afrontar estas situaciones, es crucial basar las decisiones clínicas en evidencia científica de alta calidad. En este contexto, los estudios prospectivos, observacionales y multicéntricos se han consolidado como herramientas esenciales. Estos diseños son dinámicos y permiten analizar grandes cohortes de pacientes, reducen los sesgos inherentes a los estudios retrospectivos, minimizan la pérdida de datos, permiten un reclutamiento relativamente rápido de pacientes, evalúan con mayor precisión las relaciones entre variables fortaleciendo así la validez externa de los hallazgos, y juegan un papel clave en la generación de hipótesis para la planificación de ensayos clínicos [1-4].

Además, para maximizar el impacto de estos estudios y garantizar resultados más sólidos y aplicables a diversas poblaciones, es fundamental fomentar la colaboración científica internacional. La convergencia de esfuerzos a través de la cooperación entre múltiples centros y países no solo facilita el responder a preguntas científicas relevantes, sino que también mejora la calidad, la validez externa y la aplicabilidad de los resultados [4]. En un mundo globalizado, la investigación debe generar evidencia que trascienda las barreras locales, permitiendo abordar fenómenos clínicos y biológicos desde una perspectiva universal. Las patologías, los factores de riesgo y las respuestas terapéuticas, influenciados por determinantes genéticos, ambientales y sociales, exigen enfoques integradores que utilicen datos de diversas poblaciones.



La investigación colaborativa internacional optimiza los recursos humanos, tecnológicos y económicos. Los avances en comunicación han facilitado la coordinación de equipos dispersos geográficamente, permitiendo implementar protocolos estandarizados en múltiples centros. Este nivel de organización fomenta la transparencia y reproducibilidad, aspectos clave para la toma de decisiones clínicas. No obstante, esta estrategia no está exenta de desafíos, como la alineación de regulaciones éticas y legales, la gestión de datos transnacionales y las diferencias culturales entre los equipos de investigación. A pesar de estas dificultades, la investigación científica de alta calidad se consolida como un esfuerzo colectivo en el que la colaboración y la diversidad son fundamentales para el avance del conocimiento [5-9]. Un claro ejemplo de ello ha sido la pandemia por SARS-CoV-2, donde los recursos y experiencias compartidas entre países han sido esenciales para abordar un problema común y generar soluciones [10-14].

En este marco, la presente tesis doctoral pone de manifiesto la relevancia de la investigación colaborativa, multicéntrica, como base para la generación de evidencia robusta y representativa. A partir de este enfoque, se han desarrollado dos proyectos de investigación, los cuales, aunque abordan problemas clínicos distintos, comparten un diseño común y el objetivo de generar evidencia práctica a través de la cooperación multicéntrica internacional. Los estudios se centran, respectivamente en:

El Proyecto Stark: Diseñado para investigar el impacto del uso crónico de estatinas (y como objetivo secundario el uso crónico de ácido acetilsalicílico (AAS)) en la reducción de la incidencia y gravedad de la pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía retrograda endoscópica (PAPC). Aunque estudios previos habían explorado el posible efecto protector de las estatinas en la pancreatitis aguda (PA)



no yatrogénica, los resultados eran contradictorios y ningún estudio había evaluado prospectivamente esta asociación en el contexto clínico específico de la PAPC. Para abordar esta laguna de conocimiento, el Proyecto Stark se estructuró como un estudio prospectivo, multicéntrico e internacional, reclutando a más de 1.000 pacientes en cinco países europeos.

El Proyecto TiVuron: Nació de la necesidad de comprender mejor las manifestaciones digestivas de la COVID-19 (coronavirus disease 2019). Si bien inicialmente se describió como una enfermedad predominantemente respiratoria, pronto se identificó que los síntomas gastrointestinales eran frecuentes (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal), además de otras complicaciones digestivas. Ante la falta de estudios prospectivos con un diseño metodológicamente sólido, el Proyecto TiVuron reunió datos de cerca de mil pacientes de 31 centros de España, México, Chile y Polonia durante los primeros meses de la pandemia. Su objetivo fue proporcionar evidencia rigurosa sobre la afectación digestiva del SARS-CoV-2 y contribuir a la mejora de la atención y tratamiento de los pacientes.

IMPACTO DE LA PANDEMIA EN LA INVESTIGACIÓN Y REORIENTACIÓN TEMÁTICA DE LA TESIS

El inicio de la pandemia por SARS-CoV2 marcó un punto de inflexión tanto en la práctica clínica como en el desarrollo de investigaciones en gastroenterología. Durante meses, la necesidad de gestionar un volumen sin precedentes de pacientes con COVID-19 reorientó las prioridades hacia esta enfermedad, postergando temporalmente otras



líneas de investigación, incluida la de las patologías bilio-pancreáticas, que constituye mi área de trabajo habitual, como se puede apreciar con el *Proyecto STARK*.

A pesar de las dificultades, la reorientación temática de la tesis hacia la investigación en COVID-19 no solo permitió contribuir con información relevante en un momento crítico, sino que también brindó la oportunidad de adquirir liderazgo en el desarrollo de estudios multicéntricos colaborativos en un contexto de emergencia global.

A continuación, se analizará en detalle el contexto científico en el que se desarrollaron estos estudios, explorando la evidencia disponible para su puesta en marcha y las necesidades clínicas no resueltas que justificaron su realización.

CONTEXTO SOBRE LA PANCREATITIS AGUDA, LA PAPC Y EL PAPEL POTENCIAL DE LAS ESTATINAS EN SU PREVENCIÓN

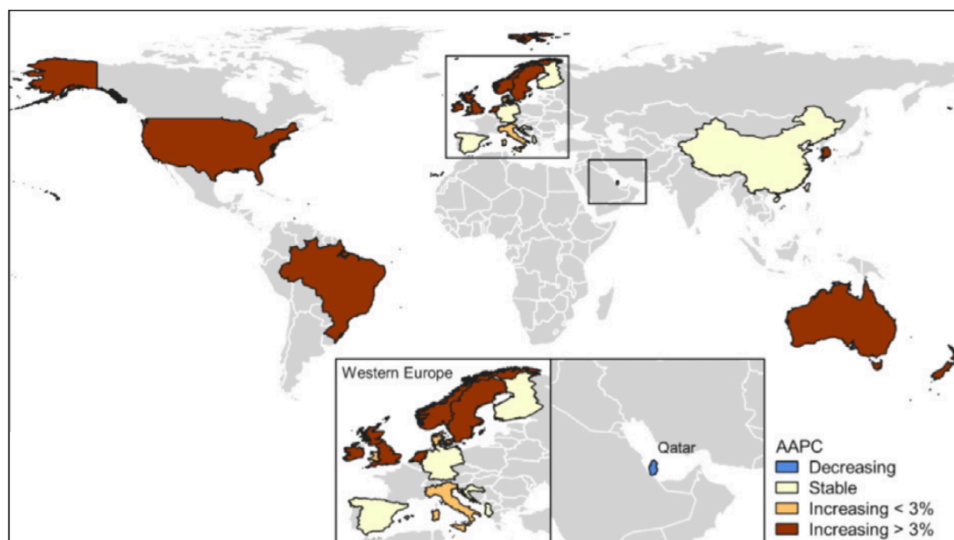
1.1 Pancreatitis Aguda

La PA es una inflamación aguda del páncreas, que puede tener múltiples etiologías. A nivel global, las causas más comunes son los cálculos biliares (42%), el consumo de alcohol (21%) y la etiología desconocida o idiopática (18%) [15]. Entre otras causas menos frecuentes se encuentran la pancreatitis aguda yatrogénica, secundaria a procedimientos médicos diagnósticos o terapéuticos, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Aunque la mayoría de los casos de PA son leves y limitados al páncreas, un tercio de los pacientes puede presentar necrosis glandular,

afectación peripancreática y sistémica, lo que da lugar a complicaciones locales y/o fallo orgánico, con tasas de mortalidad de hasta el 40-50% en las formas graves [16-17].

Desde el punto de vista epidemiológico, se estima una incidencia global de PA de 34 casos por cada 100.000 personas-año [18], con una tendencia creciente. En las últimas décadas, esta incidencia ha aumentado incluso más del 3% [19] en países desarrollados, impulsada por la mayor prevalencia de factores de riesgo como las enfermedades biliares, la obesidad, la polimedicación o el envejecimiento poblacional, entre otras.

Figura 1. Mapa Global que recoge el aumento de la incidencia de la Pancreatitis Aguda en las últimas décadas [19].



La pancreatitis se inicia como consecuencia del daño a las células acinares, causado por la hiperpresión ductal, acidificación luminal o metabolitos tóxicos, lo que conlleva un proceso inflamatorio amplificado por la liberación de calcio intracelular, aumento de la permeabilidad mitocondrial, estrés oxidativo y activación prematura de enzimas digestivas, que culmina en la autodigestión del páncreas [20-27]. Además, la



necrosis y el daño celular estimulan la liberación de mediadores inflamatorios (citocinas, quimiocinas y DAMPs -*Damage Associated Molecular Pattern*-) que atraen células inmunes (neutrófilos, macrófagos, linfocitos) al tejido pancreático, exacerbando la inflamación y aumentando la permeabilidad vascular [22, 28]. Por otro lado, la lipasa pancreática liberada al intersticio actúa generando ácidos grasos citotóxicos que intensifican el daño tisular [29]. Finalmente, los exosomas, vesículas extracelulares liberadas al torrente sanguíneo durante la PA contribuyen al daño en otros órganos, como los pulmones, al favorecer la activación macrofágica a distancia [30]. Cuando la respuesta inflamatoria es excesiva se establece un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que puede progresar a fallo multiorgánico [22, 27, 29].

El tratamiento de la PA se basa principalmente en medidas de soporte que incluyen fluidoterapia, analgesia, heparina profiláctica, y el inicio precoz de la ingesta oral tan pronto como el dolor y las náuseas estén controlados o bien el uso de nutrición enteral si no hay una adecuada tolerancia oral [22]. Resulta, además, esencial prevenir nuevos episodios de pancreatitis, por lo que se deben abordar las causas desencadenantes, tales como el tratamiento de las litiasis biliares (colecistectomía), el abandono del consumo de alcohol, y *establecer medidas profilácticas específicas, como las dirigidas a disminuir el riesgo de PAPC.*

1.2. Estatinas y efecto antiinflamatorio

Las estatinas, fármacos ampliamente utilizados por su capacidad para inhibir la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), han



revolucionado el manejo de las dislipidemias y la prevención de eventos cardiovasculares [31]. No obstante, más allá de sus propiedades hipolipemiantes, disponemos de abundante evidencia que respalda sus efectos pleiotrópicos, incluyendo propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras [32-35]. Estos efectos adicionales, independientes de la reducción de los niveles de colesterol, han suscitado un creciente interés en la investigación de su potencial terapéutico en enfermedades inflamatorias, entre las cuales se encuentra la PA [36].

1.2.1. Modulación de la Respuesta Inflamatoria

Entre los mecanismos moleculares antiinflamatorios más relevantes de las estatinas, destaca su capacidad para incrementar la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) mediante la estabilización y activación de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Este proceso, documentado por Laufs et al. [37, 38], desempeña un papel crucial en la protección del endotelio vascular al favorecer la vasodilatación y reducir el estrés oxidativo en las paredes vasculares. Además, las estatinas inhiben la activación de pequeñas GTPasas, como RhoA, lo que disminuye la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) [39]. También regula la traslocación de proteínas en los microdominios lipídicos de la membrana (*lipid rafts*) de las células endoteliales; este mecanismo contribuye a incrementar los niveles de proteínas antioxidantes, como ERp46, e inhibe la actividad de la NADPH oxidasa, lo que también contribuye a la reducción de la producción de ROS y promueve un entorno celular menos propenso al daño oxidativo [40].



Por otro lado, numerosos estudios preclínicos y clínicos han demostrado que las estatinas suprimen la expresión de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), además de reducir la síntesis de quimiocinas como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) [40-43].

Las estatinas también desempeñan un papel relevante en la modulación de vías inflamatorias críticas, destacando su capacidad para regular la actividad de los receptores Toll-like (TLR), en particular el TLR4. Esta acción conduce a una disminución en la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), y a la reducción de la expresión de mediadores proinflamatorios [32, 36].

1.2.2 Regulación de la Respuesta Inmune Innata y Adaptativa

Otro mecanismo relevante es la capacidad de las estatinas para influir en la inmunidad innata y adaptativa. Los estudios de Greca et al. [44] y Maher et al. [45], ponen de manifiesto que las estatinas inhiben la ruta Rho/ROCK que influye en la capacidad de migración de los neutrófilos hacia los tejidos, y promueven la diferenciación de células T reguladoras, al tiempo que reducen la producción de citocinas proinflamatorias como interferón- γ (IFN- γ).

1.3 Estatinas y Pancreatitis Aguda

La relación entre el uso de estatinas y el desarrollo de PA ha sido un tema de debate recurrente en la literatura científica. En sus inicios, se sugirió que las estatinas podrían aumentar el riesgo de PA, en base a estudios de baja calidad metodológica, como series de casos y casos publicados, los cuales presentaban importantes limitaciones en la evaluación de la causalidad [46,47]. Esta percepción de riesgo fue reforzada por las fichas técnicas de diversas agencias regulatorias internacionales, donde se menciona la PA como un posible efecto adverso, junto con miopatías, rabdomiólisis o hepatitis/ictericia [48]. Sin embargo, investigaciones más recientes han puesto en duda la solidez de esta asociación negativa.

1.3.1 Evidencia reciente: efecto protector de las estatinas

En contraste con los estudios históricos, las investigaciones más recientes sugieren que las estatinas podrían reducir el riesgo de PA. Entre los estudios a destacar encontramos un estudio de cohortes retrospectivo realizado en California (EE. UU.), basado en datos de una aseguradora de salud, que incluía a más de tres millones de usuarios, el cual demostró una ratio de incidencia cruda de PA significativamente menor entre los consumidores de simvastatina de 0,80 (límite de confianza (LC) 0,80–0,81) por 100.000 consumidores/día, en comparación con los no consumidores 1,28 (LC 1,27–1,28) por 100.000 no consumidores/día. Incluso tras ajustar por factores de confusión como edad, género, raza, patología biliar, consumo elevado de alcohol, consumo de tabaco e hipertrigliceridemia, el uso de simvastatina continuó asociándose con una reducción

independiente del riesgo de PA (riesgo relativo (RR) 0,29; intervalo de confianza (IC) 95% 0,27–0,31; $p < 0,0001$) [49]. Se observaron resultados similares con atorvastatina, lo que sugiere un efecto consistente dentro de esta clase farmacológica. De manera adicional, un metanálisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados enfocados en terapias hipolipemiantes en pacientes con eventos cardiovasculares concluyó que las estatinas estaban asociadas con una disminución significativa del riesgo de PA (RR: 0,79; IC 95%: 0,65–0,95; $p = 0,01$) [50]. Finalmente, dos estudios retrospectivos mostraron una menor incidencia de PAPC y de PA tras la aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia de lesiones quísticas del páncreas, entre los usuarios de estatinas, señalando un potencial beneficio de estos fármacos también en la prevención de la PA yatrogénica [51, 52].

1.3.2 Influencia de las estatinas en la gravedad de la PA

Más allá de su posible papel en la prevención de la PA, algunos estudios han planteado la hipótesis de que las estatinas podrían modular la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, un estudio prospectivo de cohortes realizado en Croacia encontró que los pacientes que no tomaban estatinas antes del ingreso hospitalario presentaban una mayor gravedad de la PA (20,6 % frente al 8,7 %; $p = 0,001$) [53]. De forma complementaria, el estudio retrospectivo de Ruiz-Rebollo et al. [54] mostró que el uso previo de estatinas se asociaba con una reducción del 50 % en el riesgo de PA moderada o grave (OR: 0,50; IC 95%: 0,22–1,0; $p = 0,050$), una disminución del 30 % en las complicaciones locales (OR: 0,33; IC 95%: 0,15–0,80; $p = 0,014$) y una menor incidencia de SIRS. Estos efectos se atribuyeron a las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de las estatinas, aunque

no se observaron diferencias significativas en mortalidad, ingreso en UCI o duración de la estancia hospitalaria.

1.3.3 Heterogeneidad de la evidencia

A pesar de los hallazgos prometedores, es fundamental reconocer las limitaciones de los estudios disponibles. La revisión sistemática y metanálisis de Poropat et al. [55], que incluyó 13 estudios observacionales con más de cinco millones de controles y casi 35.000 pacientes con PA, no encontró una asociación significativa entre el uso de estatinas y el riesgo de PA (OR: 1,00; IC 95%: 0,63–1,59). Sin embargo, los estudios caso-control incluidos mostraron un posible aumento del riesgo (OR: 1,33), mientras que los estudios de cohortes apuntaron hacia un efecto protector (OR: 0,69). La alta heterogeneidad, la baja calidad metodológica y el sesgo de publicación limitaron la interpretación de estos datos. En este contexto, se subraya la necesidad de realizar estudios prospectivos de alta calidad para explorar en profundidad factores como el tipo, la dosis y la duración del tratamiento con estatinas.

1.4 Pancreatitis Aguda Post-Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

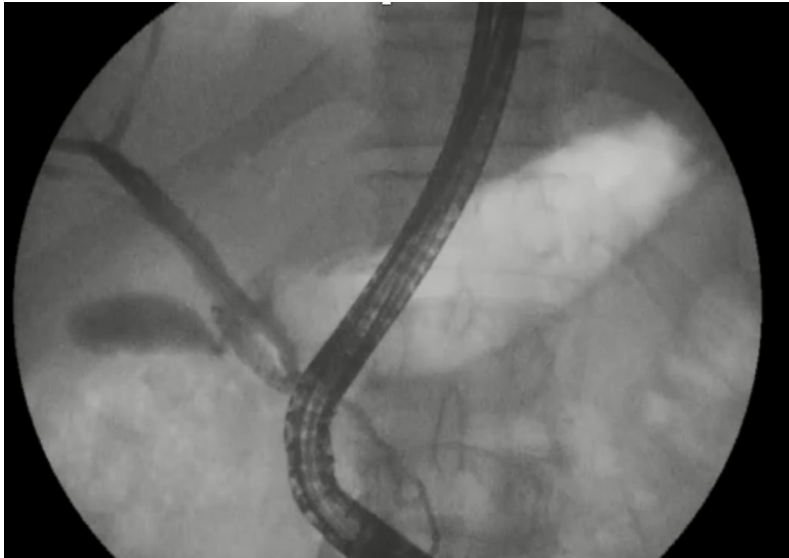
La CPRE es una técnica endoscópica ampliamente utilizada para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades biliopancreáticas [56], ya que permite el acceso directo a la vía biliar y al conducto pancreático principal a través de la papila de Vater. A pesar de su eficacia, la CPRE conlleva un riesgo considerable de complicaciones, siendo la PAPC

una de las más frecuentes. Esta complicación afecta al 3-5% de los pacientes, pudiendo alcanzar tasas del 15-20% en individuos con factores de alto riesgo, como sexo femenino, edad joven, antecedentes de PA o PAPC previa, y disfunción del esfínter de Oddi [57, 58]. Esta complicación no solo aumenta la morbilidad y los costes hospitalarios, sino que también plantea un desafío clínico debido a su potencial para desencadenar complicaciones graves, como necrosis pancreática, fallo orgánico e incluso una mortalidad, de hasta el 3% [59].

1.4.1 Relevancia clínica y fisiopatología

La fisiopatología de la PAPC es compleja y multifactorial. Entre los mecanismos implicados se encuentran el trauma mecánico y térmico directo al acino pancreático, así como la obstrucción del flujo pancreático, lo que genera una hiperpresión ductal. Este proceso activa mecanorreceptores transmembrana que funcionan como canales de Ca^{2+} , facilitando su entrada en la célula y desencadenando la cascada de eventos intracelulares que culminan en la activación enzimática prematura explicada previamente [60, 61]. A pesar de los avances técnicos y la implementación de medidas profilácticas, ***la incidencia elevada de la PAPC resalta la necesidad de continuar investigando nuevas estrategias preventivas para reducir esta complicación.***

Figura 2. Imagen* de escopia de una Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica, para ejemplificar el acceso a la vía biliar que supone esta técnica.



** Imagen de archivo del servicio de endoscopias del Hospital General Universitario de Alicante.*

A continuación, se describen de forma breve las estrategias profilácticas actualmente aceptadas para la prevención de la PAPC, junto con una revisión de la evidencia disponible y su eficacia preventiva. Estas medidas abarcan tanto intervenciones farmacológicas como técnicas, cuya implementación cuenta con el respaldo de estudios recientes.

1.4.2 Estrategias profilácticas farmacológicas

- Antiinflamatorios no esteroideos: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como la indometacina y el diclofenaco, han mostrado ser efectivos en la prevención de la PAPC especialmente en individuos de alto riesgo,

posicionándose como la estrategia de primera línea en profilaxis [58, 62-65]. Su administración rectal, antes o inmediatamente después de la CPRE, parece reducir la incidencia de esta complicación mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la modulación de la cascada inflamatoria inicial. No obstante, *el efecto de su administración oral periprocedimiento ha sido poco estudiado [66] y no disponemos de datos sobre el efecto del consumo crónico de AINES en el riesgo de PAPC, motivo por el que también fue un aspecto que decidimos abordar en el proyecto Stark.* Cabe destacar, que algunos estudios señalan una mayor eficacia en la reducción de la PAPC, al combinar los AINES con otras medidas profilácticas, como la fluidoterapia agresiva, la administración de nitratos orales, o la colocación de stents pancreáticos (aunque esta última medida muestra evidencia contradictoria) [67-71].

- Hidratación agresiva: La hidratación agresiva con soluciones cristaloides, como la solución de Ringer lactato, ha surgido como una estrategia complementaria y eficaz en la prevención de la pancreatitis aguda post-CPRE (PAPC) [72,73], superando a la hidratación estándar. Este enfoque busca mejorar la perfusión pancreática y reducir el estrés oxidativo, y puede considerarse como una alternativa o un tratamiento combinado con los AINES. Sin embargo, estudios recientes, como el ensayo FLUYT, han cuestionado su aplicación universal, ya que no han demostrado una reducción adicional significativa en la incidencia de PAPC cuando se combina con AINES en pacientes de riesgo moderado-alto [74].
- Otros agentes farmacológicos: Agentes como la somatostatina y sus análogos, inhibidores de proteasas como el gabexato mesilato, o la administración local de efedrina han sido evaluadas como medidas profilácticas. Los estudios muestran



resultados heterogéneos, por lo que su uso no se ha generalizado, y se mantienen como opciones de segunda línea, en escenarios donde los AINEs o la hidratación agresiva están contraindicados [62, 75-77].

1.4.3 Estrategias técnicas y avances en dispositivos

La colocación de stents pancreáticos profilácticos también se ha consolidado como una herramienta para mitigar el riesgo de PAPC. Esta técnica minimiza el daño asociado a la activación enzimática al facilitar el drenaje del conducto pancreático [78,79]. Además, los avances en dispositivos biodegradables eliminan la necesidad de retirar los stents, lo que plantea la posibilidad de reducir complicaciones asociadas a su uso [80].

1.5 Justificación para el desarrollo del proyecto Stark

La PAPC continúa siendo una complicación significativa que requiere un enfoque individualizado. Aunque las estrategias actuales han mejorado la prevención, aún continúa siendo una complicación frecuente, y queda camino por recorrer para integrar de manera óptima las intervenciones farmacológicas, las dosis o la cronicidad de los tratamientos y establecer la mejor combinación de estrategias. En este contexto, explorar alternativas farmacológicas preventivas con un perfil de seguridad y eficacia favorables, resulta de gran interés. Por otro lado, el cambio en la percepción del papel de las estatinas en la PA, pasando de ser consideradas como posible causa de PA a candidatas a agentes



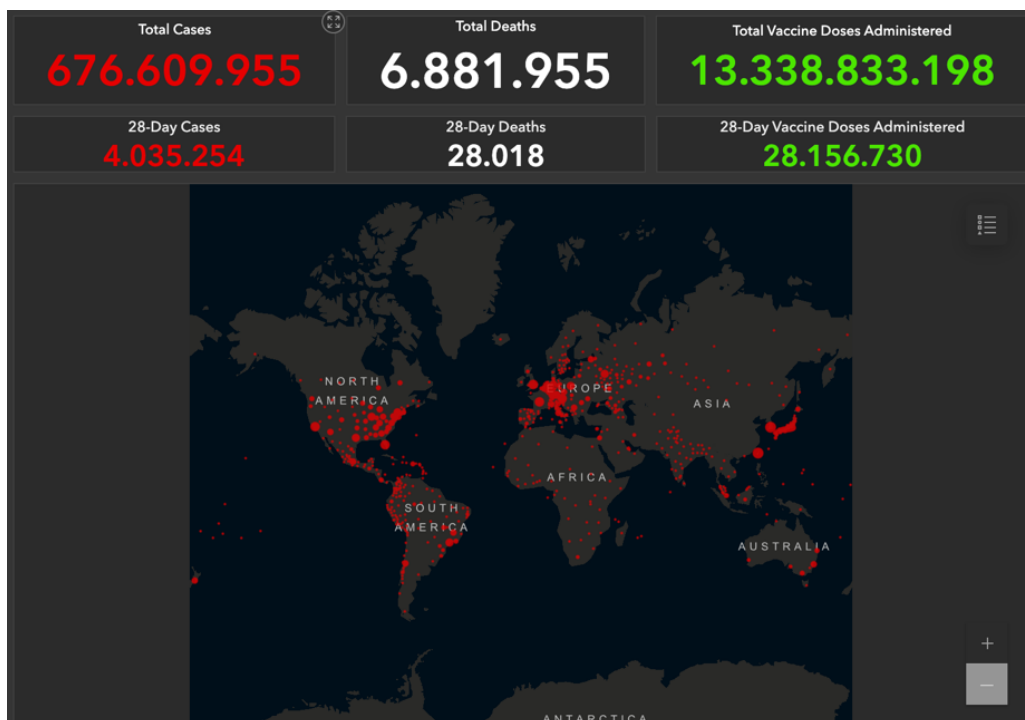
protectores, con implicaciones antiinflamatorias, ha supuesto la base para el desarrollo de nuestro estudio. Esta nueva hipótesis basada en estudios observacionales nos hizo plantearnos si el consumo crónico de estatinas y de AINEs (específicamente AAS) podría reducir la incidencia y la gravedad de la PAPC.

COVID-19 Y MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

A finales de diciembre de 2019 se describieron en Wuhan (China) los primeros casos de neumonía atípica causados por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV2. En cuestión de meses esta infección se propagó a nivel mundial, lo que llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a designarla oficialmente como *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) en febrero de 2020, y a declararla pandemia internacional en marzo del mismo año. Esta pandemia ha supuesto una crisis sanitaria con profundas repercusiones en el ámbito social y económico, afectando de forma desigual a las diferentes regiones. Los sistemas sanitarios se vieron desbordados por la atención masiva de pacientes afectos que copaban los ingresos hospitalarios y las consultas en los centros de salud. Ante este escenario global, se implementaron medidas de contención sin precedentes, entre ellas confinamientos, cuarentenas, controles sociales y el desarrollo y la generalización de pruebas diagnósticas. Sin embargo, fue la vacunación masiva de la población lo que constituyó el principal hito para lograr un control más efectivo de la enfermedad. En mayo de 2023, y tras tres años de emergencia, la OMS declaró el fin de la alerta sanitaria internacional por COVID-19. Tras casi 5 años, en diciembre de 2024, la OMS emitió un nuevo comunicado, en el que informaban de que casi 800 millones de

personas habían sido infectadas desde el inicio de la pandemia y se habían producido más de 7 millones de defunciones relacionadas con la enfermedad (https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/documents/emergencies/20241224_covid-19_epi_update_special-edition.pdf?sfvrsn=b0a6ddaf_1&download=true). Actualmente la OMS continúa recomendando la vacunación anual como medida preventiva, especialmente en aquellos individuos de alto riesgo y vulnerables, ya que el descenso progresivo del número de infecciones y de la mortalidad son un reflejo de la generalización de esta intervención.

Figura 3. Imagen del “Centro de Recursos sobre el Coronavirus” de la Universidad Johns Hopkins. Última actualización diaria de la incidencia realizada el 3/10/23. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>



2.1 SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae (subfamilia Orthocoronaviridae, género Betacoronavirus) y se caracteriza por ser un virus ARN monocatenario, de origen zoonótico y reservorio intermedio animal. Es uno de los siete coronavirus identificados con capacidad de infectar al ser humano; de estos, tres son particularmente peligrosos por su potencial para causar un síndrome respiratorio agudo grave (SARS, MERS y SARS-CoV-2) [81, 82]. La transmisión se produce principalmente por vía respiratoria, al mantener un contacto estrecho con el reservorio animal o con un humano infectado. Su número reproductivo básico (R_0) estimado al inicio de la pandemia se encontraba entre 2 y 5 (media 3.28), lo que indica una elevada contagiosidad, ya que cada persona infectada podía transmitir el virus a varios individuos si no se adoptan medidas preventivas [83]. Pese a que la mortalidad global de la COVID-19 se sitúa en el 2% [81], el alto índice de transmisión, combinado con la letalidad relativa, favoreció su rápida extensión y persistencia de la pandemia en el tiempo.

2.1.1 Mecanismo de infección

El SARS-CoV-2 infecta las células huésped al unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), localizados en la superficie de numerosas células epiteliales del organismo, mediante la glicoproteína de espiga S, ubicada en la superficie del virus. Tras la unión, la proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2), presente en la superficie de las células huésped, activa y escinde la proteína S en sus subunidades S1 y S2, facilitando la fusión de las membranas y permitiendo la entrada del

virus en la célula para iniciar la infección [84, 85]. Tanto los receptores ECA-2 como la proteasa TMPRSS2 están presentes en el epitelio respiratorio, así como en células epiteliales del esófago, enterocitos, hepatocitos, colangiocitos, células acinares pancreáticas, miocárdicas, tubulares renales, uroteliales, del sistema nervioso central y células olfatorias y gustativas [85]. Debido a la amplia distribución de estas proteínas esenciales para la infección, la COVID-19 se considera una enfermedad con manifestaciones sistémicas.

2.2 Síntomas gastrointestinales de la COVID-19

Aunque las manifestaciones respiratorias, la fiebre y el síndrome respiratorio agudo grave constituyen los principales síntomas de la COVID-19 [82], los síntomas digestivos pronto se documentaron como frecuentes en los pacientes afectados [86, 87]. La presencia de las proteínas ECA-2 y TMPRSS2 en las células del tracto GI explicaría el desarrollo de estos síntomas, lo cual se veía reforzado por la detección del virus en muestras fecales [85].

Entre las manifestaciones digestivas más descritas en los estudios realizados al inicio de la pandemia se encontraban la anorexia, la diarrea, las náuseas y vómitos, y el dolor abdominal. Inicialmente, la prevalencia global de estos síntomas se estimaba entre el 3 % y el 10 %, pero estudios posteriores describieron prevalencias de hasta el 50 % [87-91]. Un metanálisis publicado en agosto de 2020, que incluyó 78 estudios y más de 12.000 pacientes hospitalizados, estimó prevalencias agrupadas de anorexia (22,3 %), diarrea (12,4 %), náuseas/vómitos (9 %) y dolor abdominal (6,2 %) [92]. Aunque la



mayoría de los pacientes con síntomas GI presentaban simultáneamente fiebre o síntomas respiratorios, algunos casos manifestaban exclusivamente síntomas digestivos, lo que podía retrasar el diagnóstico de la enfermedad [86].

Además, estos primeros estudios sugerían una asociación entre los síntomas GI y una mayor gravedad de la COVID-19 [93], no obstante, las investigaciones al respecto resultaban contradictorias [94, 95]. Cabe destacar que ***las limitaciones metodológicas y la baja calidad científica de los estudios disponibles*** durante los primeros meses de la pandemia, que se basaban en diseños retrospectivos y se publicaban en masa debido a la urgente necesidad de la comunidad científica de disponer de información que guiara la toma de decisiones clínicas, ***dificultaron un análisis exhaustivo de la intensidad, evolución y relevancia clínica de los síntomas GI, así como su posible relación con la gravedad de la enfermedad, lo que justifica el desarrollo de la presente tesis doctoral.***

Finalmente, es importante comentar que, al inicio de la pandemia, la ausencia de evidencia sólida sobre el tratamiento óptimo para los pacientes hospitalizados con COVID-19 llevó a la implementación de diversas terapias con eficacia incierta. Medicamentos como la Azitromicina, la Hidroxicloroquina, la combinación Lopinavir/Ritonavir, el Remdesivir, los corticoides y el Tocilizumab se utilizaron con la esperanza de mejorar el pronóstico de los pacientes [96, 97]. Cabe destacar, que muchos de estos fármacos pueden generar efectos adversos GI, como náuseas, diarrea o dispepsia, lo que sugiere que su administración podría haber contribuido a la aparición o el agravamiento de los síntomas digestivos durante la enfermedad, algo que también se evaluó en esta tesis.

2.3 Complicaciones gastrointestinales de la COVID-19

Entre las complicaciones GI atribuidas a la COVID-19 al inicio de la pandemia, y cuya relación causal y asociación con la evolución de la enfermedad era incierta, se encuentran:

2.3.1 Daño hepático

El daño hepático, definido por alteraciones en los niveles de transaminasas, se reconoció como una complicación extrapulmonar frecuente en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos que requerían hospitalización. Durante los primeros meses de la pandemia, su prevalencia se estimó entre el 14% y el 53% en este grupo de pacientes, atribuyéndose la variabilidad a diferencias en la calidad de la evidencia. En cambio, en pacientes no hospitalizados, esta complicación fue poco frecuente [98-100]. Las principales alteraciones observadas incluyeron elevación de transaminasas, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia leve, lo que indicaba daño hepatocelular [99]. El fallo hepático agudo fue una condición rara, y su tratamiento se centró en medidas de soporte. La causa del daño hepático se consideró multifactorial [99], y se propusieron varias posibles explicaciones, entre ellas:

1. Daño citopático directo del virus [86, 99]. La posible implicación de los receptores ECA-2 presentes en la superficie de los hepatocitos y colangiocitos, junto con la detección de ARN viral en biopsias hepáticas y muestras de autopsias de pacientes con COVID-19, explicaría esta hipótesis. Sin embargo, a pesar de parecer

plausible, la evidencia disponible no es concluyente. Los hallazgos histológicos no son del todo compatibles (esteatosis, inflamación lobular y portal leve), y la ausencia de signos clínicos graves, como la insuficiencia hepática aguda, no respaldan de forma definitiva que el virus infecte directamente los hepatocitos.

2. Daño hepático inducido por fármacos (DILI) [86, 99]. Entre los medicamentos con mayor potencial de causar hepatotoxicidad se encuentran el Remdesivir y la combinación de Ritonavir y Lopinavir, alternativas terapéuticas empleadas en el tratamiento de los pacientes durante los primeros meses de la pandemia, cuya capacidad para afectar el hígado ha sido ampliamente documentada en la literatura médica.
3. Daño hepático inmunomediado [86, 99]. El daño multiorgánico, incluido el hepático, podría originarse por la desregulación de la respuesta inmune y la excesiva liberación de citoquinas proinflamatorias asociadas a la COVID-19. Estos procesos promueven una replicación viral descontrolada y causan daño celular, lo que a su vez desencadena una inflamación sistémica que afecta a diversos órganos.
4. Daño hepático del paciente crítico [86, 99]. En casos graves de COVID-19, especialmente en aquellos que requirieron ingreso en UCI, elementos como la hipoxia, el reducido gasto cardíaco, el uso de ventilación mecánica y la administración de aminas pueden desencadenar un incremento en las resistencias vasculares y en la presión portal, afectando la hemodinámica del hígado.

Diversos estudios han indicado que las alteraciones en los parámetros bioquímicos hepáticos eran más frecuentes en pacientes que requerían cuidados intensivos y



ventilación mecánica, lo que llevó a su consideración como un marcador de gravedad y riesgo de mortalidad [100]. De igual forma, se ha observado que los pacientes con hepatopatías previas presentan un mayor riesgo de sufrir daño hepático asociado a la COVID-19, además de una mayor probabilidad de experimentar descompensaciones de su enfermedad de base [86, 99, 101].

2.3.2 Pancreatitis aguda

Algunos estudios retrospectivos y casos publicados plantearon una posible relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la PA, llegando a sugerir que el virus podría ser una nueva causa de esta patología [102-105]. Esta teoría se basa en la expresión de receptores ECA-2 en las células acinares y endocrinas del páncreas, junto con un aparente aumento de casos de PA idiopática en pacientes con COVID-19 [86].

Sin embargo, no se observó un incremento global en la incidencia de PA durante el pico de la pandemia [106]. Además, muchos de los estudios que apoyaban esta asociación presentaban limitaciones importantes, como factores de confusión y sesgos metodológicos. Entre ellos, destacan el uso de criterios diagnósticos no estandarizados o la falta de un estudio etiológico completo [86, 106].

Por otro lado, el estudio internacional COVID-PAN, diseñado de forma prospectiva y multicéntrica, investigó a más de 1.600 pacientes con PA y no encontró diferencias relevantes en la etiología de la enfermedad entre quienes tenían COVID-19 y quienes no [107]. Sin embargo, el estudio sí reveló una mayor gravedad de la pancreatitis,

además de un aumento en la duración de la hospitalización y en la mortalidad en aquellos pacientes que padecían ambas afecciones [107]. Finalmente, una revisión al respecto concluye que la evidencia actual no es suficiente para establecer una conexión directa entre la COVID-19 y la PA, destacando la necesidad de estudios epidemiológicos más sólidos y bien diseñados para obtener resultados concluyentes [106].

2.3.3 Enfermedad inflamatoria intestinal

Como se ha señalado anteriormente, la afectación intestinal en la COVID-19 se explica por la presencia de receptores ECA-2 en la superficie de los enterocitos [85, 86], los cuales son especialmente abundantes en el íleon terminal y el colon. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), estos receptores ECA-2 se encuentran en mayor cantidad, tanto en su forma soluble como en la superficie de los enterocitos, lo que se asocia con la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias, como el interferón gamma (IFN- γ) [108]. A partir de este planteamiento, surgieron varias interrogante:

1. Pacientes con EII conocida, ¿podría la COVID-19 inducir brotes?, ¿son los pacientes con EII más vulnerables a la infección? Los datos iniciales sugerían que los pacientes con EII no tenían un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 ni de desarrollar COVID-19, ya que durante los primeros meses de la pandemia presentaron una tasa de incidencia similar a la de la población general [109]. Asimismo, no se ha encontrado evidencia de que la infección por SARS-CoV-2 pueda desencadenar brotes de EII en personas previamente diagnosticadas [110]. Según los resultados del registro internacional SECURE-IBD

(<https://covidbd.org/current-data/>), los factores de riesgo para una peor evolución de la COVID-19 en personas con EII son comparables a los de la población general (como la edad, comorbilidades y sexo masculino), con la adición de la actividad activa de la EII y el uso de dosis elevadas de corticoides sistémicos [86].

2. Debut de EII, ¿podía la COVID-19 inducir el debut de una EII? Algunos casos publicados han planteado que la COVID-19 podría influir en el inicio de la EII [111, 112]. Se han descrito casos de pacientes con COVID-19 y diarrea persistente tras superar la infección, lo que llevó a la realización de pruebas diagnósticas, como la colonoscopia, donde se confirmó la EII. De ese modo, los autores que la COVID-19 podría desregular la respuesta inmune intestinal en personas con predisposición genética, desencadenando inflamación crónica y la aparición de la enfermedad. Sin embargo, debido a la alta incidencia de COVID-19, estos casos podrían ser fortuitos, y estudios posteriores no han probado una relación causal firme [111, 112, 86].

2.3.4 Colecistitis agudas gangrenosa y fenómenos trombóticos/isquémicos GI

Se han descrito casos de colecistitis aguda gangrenosa alitiásica como una complicación tardía en pacientes con COVID-19 grave. Cuando se ha analizado la pieza quirúrgica, se han observado signos de vasculitis e isquemia [113]. Estos hallazgos han sido interpretados como parte del proceso inflamatorio sistémico descontrolado y la tormenta de citoquinas característica de la COVID-19 grave, lo que promueve un estado de hipercoagulabilidad y trombosis en múltiples órganos [114-116]. Asimismo, factores



como la hipoxia, la intubación, el bajo gasto cardíaco o el uso de aminas vasoactivas, comunes en pacientes en UCI, podrían incrementar el riesgo de desarrollar esta complicación [86].

2.3.5 Síndrome de intestino irritable

En los últimos dos años, diversos estudios han señalado un aumento en la incidencia de trastornos funcionales digestivos en personas que han superado la COVID-19. Esta relación podría explicarse por alteraciones en la microbiota, dismotilidad, mayor permeabilidad intestinal y cambios en la función de células enteroendocrinas y en el metabolismo de la serotonina [117]. Un metaanálisis reciente, que analizó 10 estudios y casi 4000 pacientes (2.763 con COVID-19 y 1.235 controles), encontró un mayor riesgo de desarrollar síndrome de intestino irritable (SII) en aquellos que tuvieron COVID-19 (OR 12.92, IC 95%: 3.58-46.60, $p < 0.001$), pero no con la dispepsia funcional [117].

Sin embargo, estos resultados deben considerarse con cautela debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos (prospectivos y retrospectivos) y posibles sesgos, como la inclusión de pacientes hospitalizados y ambulatorios, diferencias en la duración del seguimiento y la falta de control por síntomas digestivos previos. Se necesitan estudios más rigurosos para confirmar estos hallazgos [86].

2.6 Justificación para el desarrollo del Proyecto TiVuron

El *Proyecto TiVuron* surgió ante la necesidad de comprender con mayor profundidad las manifestaciones gastrointestinales de la COVID-19. En un escenario



marcado por la proliferación de estudios científicos de baja calidad y la consiguiente incertidumbre a la hora de tomar decisiones clínicas, el Proyecto TiVuron se concibió con el propósito de generar evidencia sólida acerca de la frecuencia, la intensidad, la gravedad y la relación de las manifestaciones digestivas en el curso de la enfermedad, ofreciendo así un apoyo más firme para el manejo de los pacientes.





2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. ARTÍCULOS 1. PROYECTO STARK

Hipótesis: Las estatinas y el uso crónico de AAS se asocian con un menor riesgo y gravedad de la PAPC.

Objetivos del estudio:

- **Objetivo primario:** Comparar la incidencia de PAPC y probabilidad relativa (OR) de PAPC en usuarios y no usuarios de estatinas. El análisis de subgrupos incluyó el tipo de estatina y la dosis, así como el consumo de estatinas la noche anterior al procedimiento.
- **Objetivos secundarios:** Investigar el efecto del uso crónico de otros medicamentos (particularmente AAS) en la incidencia de PAPC, el efecto de otros factores sobre la incidencia de PAPC y la asociación entre el uso de estatinas y AAS con la gravedad de la PAPC.

2.2. ARTÍCULOS 2. PROYECTO TIVURON

Hipótesis: Los síntomas y complicaciones GI son frecuentes en pacientes con enfermedad por COVID-19.

Objetivos del estudio:

- **Objetivo primario:** Evaluar la prevalencia e intensidad de los síntomas GI e incidencia de complicaciones digestivas en pacientes hospitalizados con COVID-19, así como su evolución a lo largo de la enfermedad.



- **Objetivos secundarios:** Evaluar la asociación de los síntomas y complicaciones GI con la gravedad de COVID-19 y el desenlace hospitalario (duración de la estancia hospitalaria, necesidad de ingreso en la UCI y mortalidad).





3. MATERIALES Y MÉTODOS



Como ya se ha expuesto previamente, ambos estudios, el *Proyecto STARK* y el *Proyecto TiVuron*, comparten una metodología común basada en un diseño cohortes, prospectivo, multicéntrico e internacional. En ambos casos, los protocolos fueron aprobados por comités de ética y se garantizó el cumplimiento de las normas internacionales de investigación, además de requerir el consentimiento informado de los pacientes.

Para la selección de participantes, ambos estudios establecieron criterios de inclusión y exclusión claros, asegurando la homogeneidad de las muestras. La recolección de datos se realizó de manera prospectiva por investigadores en cada centro, utilizando cuestionarios estructurados y garantizando la confidencialidad de la información.

En cuanto al análisis, ambos estudios pruebas de normalidad, comparaciones entre grupos mediante pruebas t de Student, U de Mann-Whitney o ANOVA, y análisis de asociación mediante regresión logística binaria, calculando Odds ratios (OR) y Odds ratios ajustadas (ORa) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Además, cada estudio incorporó análisis adicionales para mejorar la validez de los hallazgos, como el uso de Propensity Score Matching en el Proyecto Stark y modelos con corrección de continuidad para evaluar los síntomas GI en el Proyecto TiVuron.

A continuación, se desarrollará más detalladamente la metodología empleada en cada estudio.



3.1. ARTÍCULOS 1. PROYECTO STARK

3.1.1. Diseño

El “proyecto STARK” (chronic use of STatins and post-ERCP Acute pancreatitis **RisK**) es un estudio internacional, multicéntrico, prospectivo, de cohortes. El reclutamiento se llevó a cabo en siete centros de cinco países europeos (España, Italia, Croacia, Finlandia y Suecia) entre marzo de 2017 y julio de 2018 y se desarrolló dentro del Programa Educativo Pancreas 2000 (www.pancreas2000.org), siendo un estudio propuesto y promovido por nuestro grupo como estudio colaborativo. El protocolo del estudio fue publicado al comienzo del mismo para dar más transparencia al proyecto [118]. El estudio sigue las directrices STROBE para estudios observacionales [119].

El estudio fue aprobado en enero de 2017 por el comité ético central (Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante), protocolo EMP-PARA-2017-01, y posteriormente por cada centro participante. El estudio requirió consentimiento informado, que fue obtenido de cada paciente participante.

3.1.2. Selección de pacientes

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes ≥ 18 años programados para CPRE y dispuestos a participar.

Los criterios de exclusión fueron:

- Paciente con pancreatitis aguda en curso.
- Anatomía biliar alterada quirúrgicamente (como hepaticoyeyunostomía o coledocoduodenostomía).
- Pacientes en quienes no se pudo alcanzar la papila.
- Pacientes que se sometían a CPRE para extracción o intercambio de stents.

3.1.3. Definiciones, variables del estudio y adquisición de datos

La PAPC se definió según la clasificación revisada de Atlanta [16], que exige al menos dos de los siguientes tres criterios: (i) dolor abdominal típico; (ii) lipasa o amilasa sérica al menos tres veces el límite superior del rango normal (se añadió, a partir de los criterios de Cotton [120], que el incremento de las enzimas pancreáticas debía medirse >24 horas después de la CPRE); y/o (iii) hallazgos característicos de pancreatitis aguda en imágenes. La gravedad de la PAPC se clasificó siguiendo la clasificación revisada de Atlanta (CRA) [16]. Se consideró como consumidores crónicos de estatinas a los pacientes que consumieron estatinas (cualquier tipo y dosis) durante al menos los dos meses previos a la inclusión en el estudio [49]. Los consumidores crónicos de AAS se definieron del mismo modo. Para evaluar si había un efecto a corto plazo de las estatinas, se registró qué sujetos con uso crónico de estatinas tomaron el medicamento la noche anterior al procedimiento. Los pacientes que tomaban cualquier cantidad de alcohol de forma crónica se consideraron consumidores de alcohol y se dividieron además en consumidores activos o exconsumidores (más de 6 meses sin consumir).



Los datos fueron adquiridos prospectivamente por investigadores de los centros participantes. Tras obtener el consentimiento informado, los pacientes fueron entrevistados antes e inmediatamente después de la CPRE. Según la práctica clínica local, la mayoría de los pacientes fueron hospitalizados durante 24 horas tras el procedimiento, para monitorizar posibles complicaciones post-CPRE, incluida la PAPC. Los pacientes dados de alta antes recibieron instrucciones de regresar en caso de síntomas preocupantes (dolor abdominal persistente, náuseas, vómitos, fiebre, sangrado gastrointestinal, etc.). La base de datos estaba anonimizada, no incluyendo los nombres u otros datos identificativos de los pacientes, para garantizar la confidencialidad, de acuerdo con las leyes de protección de datos.

3.1.4. Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en una incidencia estimada del 5% de PAPC entre los no usuarios de estatinas (2), una proporción esperada de PAPC de 1:3 en usuarios de estatinas frente a no usuarios (13) y una reducción del 70% en la tasa de PAPC entre los usuarios de estatinas (13, 21). El error alfa se estableció en 0,05 y el error beta en 0,20. En consecuencia, se calculó un tamaño muestral de 1.016 pacientes.

3.1.5. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), y las cualitativas como número y porcentaje. La

normalidad se evaluó mediante la prueba de Shapiro–Wilk. Las variables cuantitativas se compararon con variables cualitativas mediante las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney para dos categorías, o ANOVA y prueba de Kruskal-Wallis para más de dos categorías. Las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. La incidencia, OR y ORa con IC del 95% se usaron como medidas de frecuencia y fuerza de asociación. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante regresión logística binaria, incluyendo las variables que alcanzaron la significancia estadística en el análisis bivalente ($p < 0,05$) (tiempo del procedimiento >20 minutos, historia de consumo de alcohol y esfinterotomía biliar previa), las variables consideradas factores de riesgo definitivos para PAPC según las guías ESGE 2014 [57] (disfunción del esfínter de Oddi, sexo femenino, PA previa, duración de los intentos de canulación >10 minutos, canulación pancreática repetida e inyección de contraste en Wirsung), y las medidas profilácticas empleadas durante el procedimiento, como la administración rectal periprocedimiento de diclofenaco o indometacina o la colocación de un stent pancreático. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, y un error alfa (valor de p) menor a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM-SPSS V 25.0 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.).

3.1.6. Análisis Post-Hoc

Para lograr que ambos grupos de tratamiento (usuarios y no usuarios de estatinas) fueran comparables, se realizó un análisis post-hoc utilizando la técnica de Propensity

Score Matching. Esta técnica estadística es común en estudios observacionales y busca reducir el sesgo de confusión al comparar grupos tratados y no tratados. Consiste en calcular una puntuación de propensión, que es la probabilidad de recibir el tratamiento en función de las variables observadas, y luego emparejar a los individuos con puntuaciones similares en ambos grupos. Así, el efecto del tratamiento puede estimarse de una forma más cercana a la de un ensayo clínico aleatorizado.

El análisis se realizó a petición de los revisores del artículo. Para calcular la puntuación de propensión, se consideraron tanto las características iniciales de los pacientes (edad, género, IMC, diabetes, consumo de alcohol y tabaco, y el centro de reclutamiento) como todas las variables definidas como “de riesgo” para la PAPC según las guías ESGE de 2020 recién publicadas [58]. Estas variables incluyeron antecedentes de pancreatitis aguda o PAPC, ausencia de pancreatitis crónica, bilirrubina normal, conducto biliar dilatado, disfunción del esfínter de Oddi, canulación biliar difícil, canulación repetida del conducto pancreático, inyección de contraste en el conducto de Wirsung, precorte y esfinterotomía transpancreática. Cabe destacar que las guías ESGE de 2020 reemplazaron las de 2014, utilizadas en el resto de los análisis del estudio.

2.2 ARTÍCULO 2. PROYECTO TIVURON

3.2.1. Diseño

El proyecto TIVURON (The prospecTIVE evalUation of gastROintestinal maNifestations of COVID-19) es un estudio internacional, multicéntrico, de cohortes, prospectivo, liderado por nuestro grupo, bajo el auspicio de la Asociación Española de



Gastroenterología (AEG). El estudio se llevó a cabo con la colaboración de 31 centros de España, México, Chile y Polonia. Los pacientes fueron reclutados entre mayo y septiembre de 2020. El estudio fue aprobado el 6 de mayo de 2020 (referencia PI2020-068) por el Comité de Ético central (CEIM del Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España) y posteriormente por el comité ético de cada centro participante. Se requirió el consentimiento informado de los pacientes. A la hora de escribir el artículo se siguieron las directrices STROBE para estudios observacionales [119].

3.2.2. Selección de pacientes

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad \geq 18 años.
- Prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2 en cualquier muestra biológica.
- Necesidad de ingreso hospitalario para tratamiento de la COVID-19.
- Firma del consentimiento informado para participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Ingreso hospitalario por una enfermedad no gastrointestinal, claramente no relacionada con COVID-19 (por ejemplo, una fractura de cadera), con un diagnóstico posterior de COVID-19.
- Enfermedad digestiva activa aguda claramente independiente de COVID-19 (por ejemplo, coledocolitiasis).

- Brote agudo de una enfermedad digestiva inflamatoria crónica (por ejemplo, pancreatitis crónica exacerbada) sin relación aparente con COVID-19.
- Enfermedad neoplásica activa digestiva o no digestiva preexistente con afectación abdominal o pélvica.
- Ingreso hospitalario previo por COVID-19.
- Reclutamiento de pacientes más de 72 horas después del ingreso.

3.2.3. Selección de síntomas gastrointestinales

Los síntomas a evaluar se seleccionaron a partir de una escala previamente publicada sobre resultados reportados por los pacientes en relación con síntomas gastrointestinales [121]. Para determinar la idoneidad de estos síntomas en el estudio, se llevó a cabo una encuesta entre todos los investigadores colaboradores. Se utilizó una escala numérica del 0 al 10, donde 0 representaba ninguna idoneidad y 10 la máxima idoneidad. Posteriormente, se calculó el promedio de cada síntoma y se incluyeron en el estudio aquellos con una puntuación promedio ≥ 5 . Finalmente, se eligieron los siguientes nueve síntomas: dolor abdominal, gases/hinchazón/flatulencia, diarrea, estreñimiento, acidez/reflujo gastroesofágico, náuseas/vómitos, hiporexia/anorexia, odinofagia y disfagia.

3.2.4. Adquisición de datos y definiciones

Se recopilaron datos sobre características demográficas (incluido el sexo biológico), hábitos tóxicos, comorbilidades previas, tratamientos crónicos, síntomas GI previos a COVID-19, complicaciones digestivas y no digestivas, datos analíticos, radiológicos y endoscópicos durante el ingreso, tratamientos específicos para COVID-19, soporte ventilatorio, mortalidad y estancia hospitalaria. Los datos fueron adquiridos prospectivamente por investigadores involucrados en la gestión directa de los pacientes. Se completaron cuestionarios exhaustivos sobre los síntomas en diferentes momentos a lo largo de la enfermedad. Un cuestionario administrado al ingreso preguntaba sobre los síntomas GI previos a COVID-19 y específicamente en el momento del ingreso. Otro cuestionario administrado al alta preguntaba sobre la presencia e intensidad máxima de los síntomas GI durante la hospitalización y específicamente al alta. Finalmente, se realizó una entrevista telefónica 15 días después del alta, preguntando sobre la presencia e intensidad máxima de los síntomas GI desde el alta hasta el final del seguimiento, y específicamente en el momento de la entrevista.

La intensidad de los síntomas GI se definió como leve, moderada o grave según la percepción del paciente. La COVID-19 grave se definió como aquella que requirió ingreso en UCI, ventilación mecánica y/o causó mortalidad durante la hospitalización, según lo descrito previamente por Colmenero et al [122]. Las complicaciones GI evaluadas durante la hospitalización por COVID-19 y la convalecencia incluyeron esofagitis, úlceras esofagogástricas-duodenales, gastritis, duodenitis, pancreatitis aguda, lesión hepática aguda, insuficiencia hepática aguda, colecistitis, colangitis, enteritis, colitis y hemorragias gastrointestinales altas o bajas.

Las definiciones para cada patología GI fueron:

- Esofagitis, gastritis, duodenitis: Inflamación macroscópica de la mucosa con histología documentada.
- Úlcera esofágica/gástrica/duodenal: Lesión epitelial con pérdida de sustancia evidenciada mediante técnicas endoscópicas.
- Pancreatitis aguda: Definida según la CRA [16].
- Lesión hepática aguda: Cualquier elevación de transaminasas, asociada o no a deterioro de la función hepática, expresado como ictericia y/o coagulopatía, en un paciente sin enfermedad hepática crónica, o empeoramiento de la función hepática habitual en pacientes con enfermedad hepática previa.
- Hipertransaminasemia leve: Hipertransaminasemia menor de 5 veces el límite superior de la normalidad.
- Hipertransaminasemia grave: Hipertransaminasemia mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad.
- Insuficiencia hepática aguda: Lesión hepática aguda grave asociada a una alteración evidente del nivel de conciencia por encefalopatía hepática, en un paciente sin enfermedad hepática crónica [123].
- Colecistitis aguda: Definida según las guías de Tokio [124].
- Colangitis aguda: Definida según las guías de Tokio [125].
- Enteritis o colitis: Inflamación del intestino delgado o grueso, respectivamente, evidenciada por técnicas radiológicas (engrosamiento parietal) o endoscópicas, con o sin confirmación histológica.

- Hemorragia GI alta/baja: Presencia de sangre en el tracto GI, evidenciada por vómito hemático, melena, hematoquecia u observación directa del sangrado GI mediante técnicas endoscópicas.

3.2.5. Tamaño de muestra

Dado que los informes retrospectivos sugerían una relevante incidencia de síntomas y complicaciones GI entre los pacientes con COVID-19, el objetivo fue proporcionar datos exploratorios de alta calidad. Sin embargo, este estudio descriptivo, observacional, se realizó bajo circunstancias excepcionales, con una pandemia global colapsando la atención hospitalaria. Por lo tanto, no se calculó el tamaño muestral en base a expectativas de diferencias estadísticamente significativas, sino que el tamaño final dependió de las capacidades de los centros involucrados y el período establecido para la recolección de datos.

3.2.6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y DE o mediana y RIC, y las cualitativas como número y porcentaje. La normalidad se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas se compararon con variables cualitativas mediante las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney para dos categorías, o ANOVA y prueba de Kruskal-Wallis para más de dos categorías. Las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando fue



necesario. Se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon con corrección de continuidad para realizar comparaciones pareadas de cada síntoma GI en los cinco momentos evaluados, determinando la diferencia respecto a los síntomas GI basales (antes de COVID-19). Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria para evaluar la asociación de las manifestaciones digestivas con una peor evolución de la enfermedad (ingreso en UCI, estancia hospitalaria más prolongada y mortalidad). Se calcularon la prevalencia, OR y ORa con IC del 95% como medidas de frecuencia y fuerza de asociación. Se calculó la estadística R^2 de Nagelkerke para evaluar la proporción de variabilidad de la variable dependiente explicada por el modelo. Para los modelos bivariantes y multivariantes, se consideraron los síntomas GI durante la hospitalización ajustando según los síntomas basales (antes de COVID-19), excluyendo del análisis a los pacientes que presentaban el síntoma GI antes de COVID-19. Los modelos multivariantes incluyeron las características basales de los pacientes, el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad, síntomas GI y no GI, complicaciones GI, puntuación SOFA (evaluación de fallo orgánico relacionado con sepsis) y nivel de proteína C reactiva (PCR) como marcador de inflamación sistémica. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM-SPSS V 25.0 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.).





4. RESULTADOS

4.1. ARTÍCULO 1. PROYECTO STARK

4.1.1. Características basales

Las características basales se muestran en la tabla 1. Se incluyeron un total de 1.150 pacientes (48,8% mujeres) con una edad media de 68,4 años (DE 14,5 años). Setenta y un pacientes (6,2%) tenían un diagnóstico de pancreatitis crónica, y 155 (13,5%) habían tenido episodios previos de PA.

Tabla 1. Características basales.

		CARACTERÍSTICAS BASALES			
		Total N = 1.150	No consumo de estatinas N = 841 (73,1%)	Consumo de estatinas N = 309 (26,9%)	p
Edad (años)		68,4 ± 14,5	66,6 ± 15,5	73,14 ± 10,0	<0,001
Sexo (mujer)		561 (48,8%)	429 (51,0%)	132 (42,7%)	0,01
IMC (kg/m²)		26,1 ± 4,9	25,7 ± 4,9	27,3 ± 5,1	<0,001
Diabetes		277 (24,1%)	150 (17,9%)	127 (41,2%)	<0,001
Pancreatitis aguda previas		155 (13,5%)	112 (13,5%)	43 (13,9%)	0,81
Pancreatitis crónica		71 (6,2%)	53 (6,3%)	18 (5,8%)	0,80
Tabaquismo activo		196 (17,0%)	154 (18,6%)	42 (13,9%)	0,07
Ingesta activa de alcohol		262 (22,8%)	196 (23,7%)	66 (22,0%)	0,55
Pacientes por centro	<i>Alicante (España)</i>	264 (22,9%)	156 (59,1%)	108 (40,9%)	<0,001
	<i>Helsinki (Finlandia)</i>	198 (17,2%)	138 (69,7%)	60 (30,3%)	
	<i>Karolinska (Suecia)</i>	103 (8,9%)	78 (75,7%)	25 (24,3%)	
	<i>Milán (Italia)</i>	145 (12,6%)	106 (73,1%)	39 (26,9%)	

<i>Rijeka (Croacia)</i>	196 (17,0%)	155 (79,1%)	41 (20,9%)
<i>Rome (Italia)</i>	102 (8,9%)	77 (75,5%)	25 (24,5%)
<i>Verona (Italia)</i>	142 (12,3%)	131 (92,3%)	11 (7,7%)

Abreviaturas: DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal. Variables presentadas como número absoluto y (%) o media \pm DE.

Trescientos nueve pacientes (26,9%) eran consumidores crónicos de estatinas. Hubo diferencias entre los centros en cuanto a la prevalencia del consumo de estatinas; aunque la mayoría de los centros tuvieron una frecuencia de usuarios de estatinas que osciló entre el 20% y el 30%, dos centros no siguieron esta tendencia, concretamente Verona (7,7%) y Alicante (40,9%) (tabla 1). La atorvastatina (47,9%) y la simvastatina (30,7%) fueron las estatinas más consumidas (tabla 2). Los pacientes que consumían estatinas eran significativamente mayores, tenían un índice de masa corporal más alto, una mayor frecuencia de diabetes y eran mayoritariamente hombres (tabla 1). Ciento sesenta y seis pacientes (14,4%) consumían ácido acetilsalicílico (AAS) (tabla 2), y 89 (7,7%) pacientes consumían tanto AAS como estatinas.

La principal indicación para realizar CPRE fue la presencia de cálculos en el colédoco (51,2%), seguida de ictericia obstructiva debido a cáncer de páncreas (18,2%) y la colangitis aguda (14,8%) (tabla 2).

4.1.2. Características y hallazgos de los procedimientos endoscópicos

Las características y hallazgos de los procedimientos endoscópicos se muestran en la tabla 2. Se utilizaron estrategias profilácticas contra el desarrollo de PAPC en el

83,2% de los pacientes, principalmente AINEs administrados periprocedimiento (88,7%) y colocación de stents pancreáticos (11,3%). Ciento veintinueve pacientes (11,2%) tuvieron al menos una complicación post-CPRE. Setenta pacientes (6,1%) desarrollaron PAPC, de los cuales 59 (84,3%) tuvieron un curso leve de la enfermedad (tabla 3). Tres pacientes con PAPC fallecieron: dos debido a PA grave y uno con pancreatitis leve que falleció por shock séptico secundario a neumonía aspirativa por CPRE. Otras complicaciones post-CPRE se muestran en la tabla 3, siendo el sangrado y la colangitis aguda las más frecuentes después de la PAPC.

Tabla 2. Relación entre variables independientes y pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía endoscópica.

VARIABLES	PAPC N=70	No PAPC N=1.080	Análisis bivariante OR (IC 95%)	P-valor	Análisis multivariante ORa (IC 95%)	P-valor
Datos demográficos						
Sexo (mujer) N=561	43 (61,4%)	518 (47,9%)	1,73 (1,05-2,84)	0,03	1,48 (0,83-2,63)	0,18
Edad (años)	67,5 ± 15,1	68,4 ± 14,5	1,00 (0,98-1,01)	0,58		
IMC (Kg/m ²)	25,2 ± 4,4	26,2 ± 5,0	0,96 (0,91-1,01)	0,11		
Historia de tabaquismo* N=454	21 (30,9%)	433 (41,5%)	0,63 (0,37-1,07)	0,09		
Fumador activo N=196	9 (13,2%)	187 (17,6%)	0,72 (0,35-1,47)	0,36		
Historia de consumo de alcohol * N=348	12 (18,2%)	336 (32,5%)	0,46 (0,24-0,88)	0,02	0,49 (0,24-1,00)	0,049
Alcoholismo activo N=262	9 (13,2%)	253 (23,9%)	0,49 (0,24-0,99)	0,048		
Datos clínicos						
Diabetes N=277	11 (15,7%)	266 (24,7%)	0,57 (0,29-1,10)	0,09		
Enfermedad pulmonar crónica N=78	6 (8,6%)	72 (6,7%)	1,31 (0,55-3,12)	0,55		
Enfermedad renal crónica N=130	11 (15,7%)	119 (11,0%)	1,50 (0,77-2,94)	0,24		
Enfermedad cerebrovascular N=64	6 (8,6%)	58 (5,4%)	1,65 (0,69-3,96)	0,27		
Insuficiencia cardiaca N=104	4 (5,7%)	100 (9,3%)	0,59 (0,21-1,66)	0,32		



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

Cardiopatía isquémica N=135	9 (12,9%)	126 (11,7%)	1,11 (0,54-2,30)	0,77		
PA previa N=155	9 (13,0%)	146 (13,6%)	0,25 (0,46-1,95)	0,89	1,11 (0,49-2,53)	0,80
PAPC previa N=8	1 (1,4%)	7 (0,7%)	2,23 (0,27-18,4)	0,46		
Pancreatitis crónica N=71	3 (4,5%)	68 (6,4%)	0,68 (0,21-2,23)	0,53		
Datos farmacológicos						
Consumo crónico de estatinas N=309	25 (35,7%)	284 (26,3%)	1,56 (0,94-2,59)	0,09	1,68 (0,94-2,99)	0,08
Consumo de estatinas la noche previa N=166	15 (21,4%)	151 (14,0%)	1,67 (0,92-3,03)	0,09		
Simvastatina N=95	9 (12,9%)	86 (8,0%)	1,70 (0,82-3,55)	0,16		
Rosuvastatina N=30	2 (2,9%)	28 (2,6%)	1,10 (0,26-4,73)	0,89		
Pravastatina N=16	1 (1,4%)	15 (1,4%)	1,03 (0,13-7,90)	0,98		
Atorvastatina N=148	13 (18,6%)	135 (12,5%)	1,60 (0,85-2,99)	0,15		
Fluvastatina N=6	1 (1,4%)	5 (0,5%)	3,11 (0,36-27,0)	0,30		
Lovastatina N=4	0 (0,0%)	4 (0,4%)	0,00 (0,00-0,00)	1,00		
Pitavastatina N=2	0 (0,0%)	2 (0,2%)	0,00 (0,00-0,00)	1,00		
Atorvastatina (dosis mg)	25,4 ± 18,9	24,0 ± 14,4	1,01 (0,97-1,04)	0,75		
Simvastatina (dosis mg)	21,1 ± 15,4	21,7 ± 11,4	1,00 (0,94-1,06)	0,88		
Heparina N=295	13 (18,6%)	282 (26,3%)	0,64 (0,35-1,19)	0,16		
AAS crónico N=166	11 (15,7%)	155 (14,4%)	1,11 (0,57-2,17)	0,75	1,02 (0,49-2,13)	0,96
Fibratos N=25	2 (2,9%)	23 (2,1%)	1,35 (0,31-5,85)	0,69		
Insulina N=128	3 (4,3%)	125 (11,6%)	0,34 (0,11-1,10)	0,07		
Metformina N=129	3 (4,3%)	126 (11,7%)	0,34 (0,11-1,09)	0,07		
Incretina N=39	3 (4,7%)	36 (3,3%)	1,29 (0,39-4,31)	0,68		
Indicaciones de CPRE						
Colangitis aguda N=170	8 (11,4%)	162 (15,0%)	0,73 (0,34-1,56)	0,42		
Litiasis pancreáticas (intraductal) N=31	2 (2,9%)	29 (2,7%)	1,06 (0,25-4,55)	0,93		
Estenosis pancreáticas N=47	3 (4,3%)	44 (4,1%)	1,05 (0,32-3,41)	0,93		
Coledocolitiasis N=592	29 (41,4%)	563 (52,2%)	0,65 (0,40-1,06)	0,08		
Estenosis biliar benigna N=89	9 (12,9%)	80 (7,4%)	1,84 (0,88-3,85)	0,10		
Estenosis biliar indeterminada N=58	6 (8,6%)	52 (4,8%)	1,85 (0,77-4,48)	0,17		
Ictericia obstructive por cáncer de páncreas N=209	11 (15,7%)	198 (18,3%)	0,83 (0,43-1,61)	0,58		
Colangiocarcinoma N=63	2 (2,9%)	61 (5,6%)	0,49 (0,12-2,05)	0,33		
Disrupción del Wirsung N=10	1 (1,4%)	9 (0,8%)	1,72 (0,22-13,8)	0,61		
Páncreas divisum N=6	0 (0,0%)	6 (0,6%)	0,00 (0,00-0,00)	1,00		

Disfunción del Esfínter de Oddi diagnosticado por criterios de Milwaukee N=5	1 (1,4%)	4 (0,4%)	3,90 (0,43-35,3)	0,23	5,88 (0,53-65,0)	0,15
AINes profilácticos						
Supositorio de Indometacina N=421	29 (41,4%)	392 (36,3%)	1,24 (0,76-2,03)	0,40		
Supositorio de Diclofenaco N=429	28 (40,0%)	401 (37,1%)	1,13 (0,69-1,85)	0,63		
AINes peri-procedimiento N=850	57 (81,4%)	793 (73,4%)	1,59 (0,86-2,94)	0,14	1,40 (0,61-3,18)	0,43
Datos relativos al procedimiento						
Dilatación del colédoco (>6mm) N=815	44 (66,7%)	771 (73,4%)	0,73 (0,43-1,23)	0,24		
Divertículo peripapilar N=190	11 (15,7%)	179 (16,6%)	0,94 (0,48-1,82)	0,85		
Esfinterotomía previa N=266	6 (8,6%)	260 (24,1%)	0,30 (0,13-0,69)	0,005	0,29 (0,10-0,84)	0,02
Experiencia del endoscopista en CPRE (>200 or >40/años) N=980	56 (80,0%)	924 (85,6%)	0,68 (0,37-1,24)	0,21	-	
Tiempo de procedimiento (>20 min) N=646	49 (70,0%)	597 (55,6%)	1,86 (1,10-3,15)	0,02	1,92 (1,04-3,57)	0,04
Valores de bilirrubina normales (<1,2) N=408	34 (49,3%)	374 (35,0%)	1,81 (1,11-2,94)	0,02	2,75 (1,59-4,74)	<0,001
Dificultad para la canulación biliar (>10 min; >5 intentos) N=377	34 (49,3%)	343 (32,0%)	2,06 (1,26-3,36)	0,004	1,19 (0,64-2,20)	0,58
Fallo en la canulación N=55	5 (7,1%)	50 (4,6%)	1,59 (0,61-4,11)	0,34		
Precut N=93	9 (12,9%)	84 (7,8%)	1,75 (0,84-3,64)	0,14		
Esfinterotomía biliar N=208	17 (24,3%)	191 (17,7%)	1,49 (0,84-2,63)	0,17		
Esfinterotomía transpancreática N=122	12 (17,1%)	110 (10,2%)	1,82 (0,95-3,50)	0,07		
Papiloplastia N=81	1 (1,4%)	80 (7,4%)	0,18 (0,03-1,32)	0,09		
Stent en el conducto biliar N=455	26 (37,1%)	429 (39,8%)	0,89 (0,54-1,47)	0,66		
>1 Canulación pancreática N=338	29 (41,4%)	309 (28,6%)	1,76 (1,08-2,89)	0,02	2,08 (1,03-4,18)	0,04
>1 Contraste en el Wirsung N=217	16 (22,9%)	201 (18,7%)	1,29 (0,72-2,30)	0,39	0,87 (0,38-1,98)	0,74
Stent pancreático N=108	9 (12,9%)	99 (9,2%)	1,46 (0,70-3,03)	0,31	0,71 (0,27-1,87)	0,49
Fluidoterapia						
Suero salino N=381	23 (32,9%)	358 (33,2%)	0,98 (0,59-1,65)	0,95		
Ringer Lactato N=131	11 (15,7%)	120 (11,1%)	1,49 (0,76-2,91)	0,25		

Dextrosa N=8	1 (1,4%)	7 (0,6%)	2,22 (0,27-18,3)	0,46		
Ringer Acetato N=305	19 (27,5%)	286 (26,6%)	1,05 (0,61-1,81)	0,87		

* Incluye a pacientes con consumo de alcohol o tabaco pasado o activo.

- **Abreviaturas:** AINEs: antiinflamatorios no esteroideos (supositorio de indometacina o diclofenaco periprocedimiento); AAS: ácido aminosalicílico; IC: intervalo de confianza; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; IMC: índice de masa corporal; OR: razón de probabilidades (odds ratio); ORa: razón de probabilidad ajustada (odds ratio ajustada); PAPC: pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

- Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (%), las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE). El modelo multivariante incluyó el consumo crónico de estatinas, el consumo crónico de ácido acetilsalicílico, la colocación de stent pancreático, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, aquellas variables con significancia estadística ($p < 0,05$) en el análisis bivariante, y las variables consideradas como factores de riesgo definidos para PAPC según las guías de la ESGE de 2014 (2) (sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, sexo femenino, pancreatitis aguda previa, duración de los intentos de canulación > 10 minutos, pasos de guía pancreática > 1 e inyección pancreática de contraste).

4.1.3. Uso de estatinas e incidencia de PAPC

La incidencia de PAPC fue de 25/309 (8,1%) en usuarios de estatinas frente a 45/841 (5,4%) en no usuarios. El análisis bivariante no mostró una asociación estadísticamente significativa entre la PAPC y el consumo crónico de estatinas ($p = 0,09$), el tipo de estatina o la dosis empleada (tabla 2). El consumo de estatinas la noche anterior al procedimiento (166 pacientes) no se asoció con una disminución de la incidencia de PAPC [15/166 (9,0%) frente a 55/984 (5,6%), $p = 0,09$] (tabla 2). El análisis multivariante mostró que el uso crónico de estatinas no se asoció con un menor riesgo de PAPC [ORa 1,68 (IC 95% 0,941–2,994), $p = 0,08$] (tabla 2). Nuevamente, no se encontró asociación en el análisis multivariante entre el consumo de estatinas la noche anterior y el riesgo de PAPC [ORa 1,76 (IC 95% 0,881–3,50), $p = 0,110$].

Tabla 3. Complicaciones tras la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Complicaciones	N (%)
Pancreatitis aguda post-CPRE	70 (6,1%)
Leve	59 (84,3%)
Moderado	7 (10%)
Grave	4 (5,7%)
Sangrado	27 (2,3%)
Colangitis aguda	26 (2,3%)
Perforación biliar	4 (0,3%)
Perforación duodenal	3 (0,3%)
Neumonía aspirativa	1 (0,1%)

Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (%).

Abreviaturas: CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Dos pacientes presentaron dos complicaciones simultáneas: uno tuvo sangrado y colangitis aguda, y el otro presentó pancreatitis aguda y neumonía aspirativa.

4.1.4. Efectos de otros medicamentos y factores sobre la incidencia de PAPC

La incidencia de PAPC fue de 11/166 (6,6%) en pacientes con consumo crónico de AAS en comparación con 59/984 (5,9%) en no usuarios de AAS ($p = 0,75$). Tampoco hubo asociación con otros medicamentos analizados (tabla 2). El análisis bivariante mostró que el sexo femenino, un tiempo de procedimiento >20 minutos, niveles normales de bilirrubina <1,2 mg/dl, la canulación biliar difícil y la canulación pancreática repetida fueron factores de riesgo para desarrollar PAPC, mientras que la historia de consumo crónico de alcohol y la esfinterotomía biliar previa fueron factores protectores (tabla 2).

El análisis multivariante corroboró un menor riesgo de PAPC para la esfinterotomía biliar previa [ORa 0,29 (IC 95% 0,10–0,84), $p = 0,02$] y la historia de

consumo crónico de alcohol [ORa 0,4 (IC 95% 0,24–1,00), $p = 0,049$], mientras que un mayor riesgo de PANC se asoció con la canulación pancreática repetida [ORa 2,08 (IC 95% 1,03–4,18), $p = 0,04$], tiempo de procedimiento >20 minutos [ORa 1,92 (IC 95% 1,04–3,57), $p = 0,04$] y niveles normales de bilirrubina <1,2 mg/dl [ORa 2,75 (IC 95% 1,59–4,74), $p < 0,001$]. No hubo asociación entre la incidencia de PANC y el consumo crónico de estatinas o AAS ni con otras medidas profilácticas reconocidas como la colocación de un stent pancreático o la administración rectal periprocedimiento de AINES (tabla 2).

4.1.5. Uso de estatinas y gravedad de la PANC

Ni el consumo crónico de estatinas ni el consumo de estatinas la noche anterior al procedimiento se asociaron con una PANC más leve ($p > 0,05$).

4.1.6. Análisis post-hoc: Propensity Score Matching

Tras aplicar la técnica del Propensity Score Matching en la muestra, no hubo asociación entre el consumo de estatinas y la incidencia de PANC (OR 1,17 (IC 95% 0,623 – 2,260), $p = 0,603$), consistente con el análisis previo.

4.2. ARTÍCULO 2. PROYECTO TIVURON

Este estudio incluyó un total de 829 pacientes hospitalizados, incluyendo 486 (58,6%) de España, 203 (24,5%) de México, 97 (11,7%) de Chile y 43 (5,2%) de Polonia. La mediana de edad fue de 57 años (RIC 44–70 años), 481 (58,0%) eran hombres, y la mediana del Índice de Comorbilidad de Charlson ajustado por edad fue de 2 puntos (RIC 0–4 puntos). La tabla 4 muestra las características basales de los pacientes. El sexo masculino, la puntuación del índice de Charlson, la diabetes y la enfermedad renal crónica moderada a grave se asociaron con COVID-19 grave. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la admisión fue de 7 días (RIC 4–10 días), y la mediana de duración de la hospitalización fue de 8 días (RIC 5–12 días). Un total de 129 (15,6%) pacientes tuvieron COVID-19 grave, 113 (13,7%) requirieron ingreso en UCI tras una mediana de 1 día (RIC 0–3 días), 64 (7,7%) requirieron intubación orotraqueal y 43 (5,2%) fallecieron.

Tabla 4: Características basales y diferencias entre COVID-19 grave y no grave, análisis bivalente.

Características Basales	Total N=829	COVID- 19 grave* 129 (15,6)	COVID- 19 no grave 689 (83,1)	Análisis bivalente			
				OR	95% IC		p
					Inferior	Superior	
Edad (años)	57 (44–70)	58 (48–71)	56 (43–69)	1,008	0,997	1,018	0,163
Género (masculino)	481 (58,0)	89 (69,0)	387 (56,3)	1,725	1,153	2,579	0,007
Fumador activo	60 (7,2)	11 (8,5)	49 (7,1)	1,214	0,613	2,403	0,578
Consumo activo de alcohol	122 (14,7)	17 (13,2)	105 (15,3)	0,841	0,485	1,459	0,538
IMC (kg/m ²)	28,2 (25,2–31,9)	29,1 (25,2–33,3)	28,2 (25,2–31,9)	1,027	0,996	1,059	0,130



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

Índice de Comorbilidad de Charlson	2 (0-4)	2 (1-4)	2 (0-3)	1,086	1,003	1,171	0,030
Comorbilidades							
Hipertensión arterial	325 (39,2)	56 (43,4)	263 (38,2)	1,243	0,849	1,818	0,263
Dislipemia	185 (22,3)	24 (18,6)	156 (22,6)	0,781	0,484	1,260	0,310
Insuficiencia cardiaca	90 (10,9)	11 (8,5)	59 (8,6)	0,995	0,508	1,951	0,989
Enfermedad vascular periférica	21 (2,5)	6 (4,7)	14 (2,0)	2,352	0,887	6,238	0,077
Enfermedad cerebrovascular	28 (3,4)	6 (4,7)	19 (2,8)	1,720	0,673	4,394	0,263
Demencia	22 (2,7)	6 (4,7)	15 (2,2)	2,192	0,834	5,759	0,124
Enfermedad crónica pulmonar	72 (8,7)	10 (7,8)	60 (8,7)	0,881	0,439	1,770	0,722
Enfermedad tromboembólica	9 (1,1)	1 (0,8)	7 (1,0)	0,761	0,093	6,239	1,000
Enfermedad del tejido conectivo	11 (1,3)	2 (1,6)	9 (1,3)	1,190	0,254	5,572	0,688
Diabetes	187 (22,6)	42 (32,6)	141 (20,5)	1,876	1,242	2,833	0,002
ERC moderada-grave, Cr >3 mg/dL	29 (3,5)	9 (7,0)	19 (2,8)	2,645	1,169	5,984	0,016
Cualquier tumor sin metástasis	34 (4,1)	5 (3,9)	29 (4,2)	0,918	0,348	2,417	0,862
Tumor sólido con metástasis	5 (0,6)	1 (0,8)	4 (0,6)	1,338	0,148	12,067	0,577
Leucemia	7 (0,8)	2 (1,6)	5 (0,7)	2,154	0,413	11,226	0,305
Linfoma	4 (0,5)	0 (0,0)	4 (0,6)	0,000	0,000	-	1,000
SIDA	4 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,4)	0,000	0,000	-	1,000
Tratamientos crónicos							
ARA-2	160 (19,3)	26 (20,2)	130 (18,9)	1,085	0,678	1,738	0,733
IECAs	110 (13,3)	20 (15,5)	86 (12,5)	1,287	0,759	2,180	0,348
AINEs	45 (5,4)	3 (2,3)	41 (6,05)	0,376	0,115	1,234	0,133
Corticoides	29 (3,5)	2 (1,6)	26 (3,8)	0,402	0,094	1,713	0,292
Antidiabéticos orales	149 (18,0)	29 (22,5)	118 (17,1)	1,403	0,887	2,219	0,146
Heparina	6 (0,7)	1 (0,8)	5 (0,7)	1,069	0,124	9,224	0,952
Insulina	61 (7,4)	17 (13,2)	43 (6,2)	2,280	1,256	4,140	0,006
Anticoagulantes orales	47 (5,7)	11 (8,5)	32 (4,6)	1,914	0,939	3,903	0,070
Estatinas	165 (19,9)	20 (15,5)	139 (20,2)	0,726	0,435	1,211	0,219
Inhibidores de la bomba de protones	178 (21,5)	23 (17,8)	151 (21,9)	0,773	0,476	1,256	0,298
Enfermedades GI previas							
Úlcera péptica	25 (3,0)	3 (2,3)	20 (2,9)	0,795	0,233	2,716	1,000
Reflujo gastro-esofágico	76 (9,2)	7 (5,4)	67 (9,7)	0,530	0,238	1,183	0,115
Esofagitis eosinofílica	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	0,000	0,000	-	1,000
Gastritis/duodenitis	15 (1,5)	0 (0,0)	14 (2,0)	0,000	0,000	-	0,143
Trastornos funcionales GI	85 (10,3)	11 (8,5)	70 (10,2)	0,823	0,423	1,601	0,566
Enfermedad relacionada con <i>H. pylori</i>	34 (4,1)	1 (0,8)	31 (4,5)	0,166	0,022	1,226	0,078
Enfermedad crónica hepática**	47 (5,7)	6 (4,7)	40 (5,8)	0,791	0,328	1,907	0,835
Coledocistitis sintomática	36 (4,4)	3 (2,3)	32 (4,6)	0,489	0,147	1,621	0,342
Colecistitis aguda	16 (1,9)	1 (0,8)	15 (2,2)	0,351	0,046	2,681	0,490
Coledocolitiasis	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,3)	0,000	0,000	-	1,000
Colangitis	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	0,000	0,000	-	1,000
Pancreatitis aguda	4 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,4)	0,000	0,000	-	1,000
Pancreatitis crónica	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	0,000	0,000	-	1,000
Enfermedad celiaca	1 (0,1)	1 (0,8)	0 (0,0)	8,6×10 ⁹	0,000	-	1,000

Diverticulosis/diverticulitis	14 (1,7)	0 (0,0)	13 (1,9)	0,000	0,000	-	0,999
Enfermedad inflamatoria del intestino	5 (0,6)	0 (0,0)	5 (0,7)	0,000	0,000	-	1,000
Colangiocarcinoma	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	0,000	0,000	-	1,000
Carcinoma hepatocelular	1 (0,1)	1 (0,8)	0 (0,0)	8,6×10 ⁹	0,000	-	1,000
Cáncer colorrectal	8 (1,0)	1 (0,8)	7 (1,0)	0,761	0,093	6,239	1,000

Once pacientes tenían datos perdidos, por lo que no pudieron ser clasificados como casos de COVID-19 grave o no grave.

* COVID-19 grave se definió como la necesidad de ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica y/o mortalidad durante la hospitalización.

** Tipos de enfermedad hepática crónica previa a la COVID-19: enfermedad hepática grasa no alcohólica: 27 (42,6%); enfermedad hepática alcohólica: 6 (12,8%); enfermedad hepática crónica por VHB: 8 (18,0%); enfermedad hepática crónica por VHC: 6 (12,8%); colangitis biliar primaria: 1 (2,1%); enfermedad hepática idiopática: 2 (4,3%).

Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (%). Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC).

Abreviaturas: AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: bloqueadores de los receptores de angiotensina II; Cr: creatinina; ERC: enfermedad renal crónica; H. pylori: Helicobacter pylori; IC: intervalos de confianza; IMC: índice de masa corporal; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; RIC: rango intercuartílico; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

4.2.1. Prevalencia, intensidad y evolución de los síntomas GI debido a COVID-19

Todos los pacientes acudieron a urgencias debido a fiebre y/o síntomas respiratorios. Al ingreso, 660 (73,3%) pacientes presentaron al menos un síntoma gastrointestinal (GI), y 406 (49,0%) presentaron dos o más síntomas GI, considerando la anorexia como un síntoma GI. Al excluir la anorexia, 544 (65,6%) pacientes tuvieron al menos un síntoma GI y 299 (36,1%) presentaron dos o más. Todos los síntomas GI, excepto el estreñimiento, fueron más frecuentes al ingreso en comparación con la situación basal de los pacientes (antes del COVID-19) (tabla 5). Los síntomas GI más prevalentes al ingreso fueron anorexia (n=413; 49,8%), diarrea (n=327; 39,4%), náuseas/vómitos (n=227; 27,4%) y dolor abdominal (n=172; 20,7%) (tabla 5). Puesto que el pico en la prevalencia de los síntomas GI ya estaba presente en el momento del ingreso, antes del inicio de los tratamientos hospitalarios, y posteriormente se resolvieron de forma paralela a la COVID-19, no se consideraron secundarios a los fármacos administrados.

Los pacientes que presentaron diarrea tuvieron una mediana de 3 deposiciones/día (RIC 2–4), con una mediana de consistencia en la escala de Bristol de 6 (RIC 5–6). Los pacientes con estreñimiento tuvieron una mediana de 1 deposición/día (RIC 0–1), con una mediana de consistencia en la escala de Bristol de 2 (RIC 1–4). En la mayoría de los casos, la intensidad de los síntomas GI fue leve o moderada (tabla 5). En general, la prevalencia e intensidad de los síntomas GI fue máxima al ingreso y disminuyó progresivamente, retornando al estado basal pre-COVID-19 entre el alta hospitalaria y los 15 días posteriores (figura 1 y tabla 5). Los síntomas GI basales no difirieron significativamente de los síntomas al alta, entre el alta y los 15 días posteriores, o a los 15 días tras el alta, con la excepción de que la frecuencia de diarrea fue menor a los 15 días después del alta en comparación con la situación basal de los pacientes, tabla 5.

Figura 4. Evolución de la frecuencia de síntomas gastrointestinales de pacientes hospitalizados por COVID-19. Representa el número de pacientes afectados en cada momento temporal del estudio.

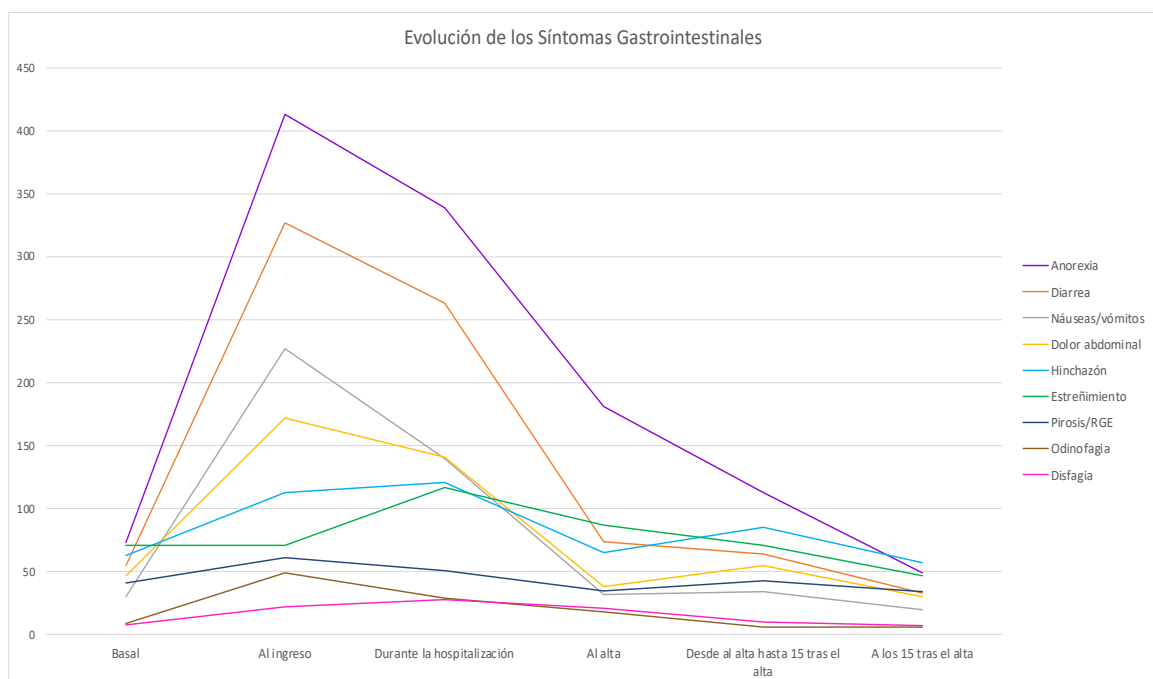


Tabla 5: Frecuencia e intensidad de los síntomas gastrointestinales.

Síntomas	Total N (%)	Leve N (%)	Moderado N (%)	Grave N (%)	P valor ^a
Diarrea					
Antes de COVID-19	55 (6,6)	34 (4,1)	18 (2,2)	3 (0,4)	
Al ingreso	327 (39,4)	169 (20,3)	128 (15,4)	30 (3,6)	<0,001
Durante la hospitalización	263 (31,7)	174 (21,0)	82 (9,9)	7 (0,8)	<0,001
Al alta	74 (8,1)	67 (8,1)	7 (0,9)	0 (0,0)	1,0
Durante los 15 días tras el alta	64 (7,7)	52 (6,3)	11 (1,3)	1 (0,1)	1,0
El día 15 tras el alta	33 (4,0)	29 (3,5)	3 (0,4)	1 (0,1)	0,01
Datos perdidos , Antes de COVID-19: 4 (0,5%); al ingreso: 3 (0,4%); durante la hospitalización: 21 (2,5%); al alta: 23 (2,8%); durante 15 tras el alta: 71 (8,6%); el día 15 tras el alta: 71 (8,6%),					
Estreñimiento					
Antes de COVID-19	71 (8,6)	42 (5,1)	22 (2,7)	7 (0,8)	
Al ingreso	71 (8,6)	29 (3,5)	36 (4,3)	6 (0,7)	1,0
Durante la hospitalización	117 (14,1)	53 (6,4)	48 (5,8)	16 (1,9)	<0,001
Al alta	87 (10,5)	56 (6,8)	22 (2,7)	9 (1,1)	1,0
Durante los 15 días tras el alta	71 (8,6)	48 (5,8)	13 (1,6)	10 (1,2)	1,0
El día 15 tras el alta	47 (5,7)	29 (3,5)	15 (1,8)	3 (0,4)	1,0
Datos perdidos , Antes de COVID-19: 4 (0,5%); al ingreso: 3 (0,4%); durante la hospitalización: 22 (2,7%); al alta: 23 (2,8%); durante 15 tras el alta: 71 (8,6%); el día 15 tras el alta: 71 (8,6%),					
Nauseas & vómitos					
Antes de COVID-19	30 (3,6)	21 (2,5)	8 (1,0)	1 (0,1)	
Al ingreso	227 (27,4)	134 (16,2)	75 (9,0)	18 (2,2)	<0,001
Durante la hospitalización	140 (16,9)	104 (12,5)	32 (3,9)	4 (0,5)	<0,001
Al alta	32 (3,9)	28 (3,4)	4 (0,5)	0 (0,0)	1,0
Durante los 15 días tras el alta	34 (4,1)	28 (3,4)	4 (0,5)	2 (0,2)	1,0
El día 15 tras el alta	20 (2,4)	18 (2,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	0,3
Datos perdidos , Antes de COVID-19: 4 (0,5%); al ingreso: 3 (0,4%); durante la hospitalización: 22 (2,7%); al alta: 23 (2,8%); durante 15 tras el alta: 71 (8,6%); el día 15 tras el alta: 71 (8,6%),					
Dolor abdominal					
Antes de COVID-19	47 (5,7)	37 (4,5)	6 (0,7)	4 (0,5)	
Al ingreso	172 (20,7)	92 (11,1)	63 (7,6)	17 (2,1)	<0,001
Durante la hospitalización	141 (17,0)	96 (11,6)	41 (4,9)	4 (0,5)	<0,001
Al alta	38 (4,6)	30 (3,6)	8 (1,0)	0 (0,0)	1,0
Durante los 15 días tras el alta	55 (6,6)	44 (5,3)	7 (0,8)	4 (0,5)	1,0
El día 15 tras el alta	30 (3,6)	21 (2,5)	8 (1,0)	1 (0,1)	0,9
Datos perdidos , Antes de COVID-19: 4 (0,5%); al ingreso: 3 (0,4%); durante la hospitalización: 22 (2,7%); al alta: 23 (2,8%); durante 15 tras el alta: 71 (8,6%); el día 15 tras el alta: 71 (8,6%),					
Anorexia					

Antes de COVID-19	73 (8,8)	50 (6,0)	15 (1,8)	8 (1,0)	
Al ingreso	413 (49,8)	143 (17,2)	162 (19,5)	108 (13,0)	<0,001
Durante la hospitalización	339 (40,9)	154 (18,6)	145 (17,5)	40 (4,8)	<0,001
Al alta	181 (21,8)	140 (16,9)	30 (3,6)	11 (1,3)	1,0
Durante los 15 días tras el alta	113 (13,6)	85 (10,3)	23 (2,8)	5 (0,6)	1,0
El día 15 tras el alta	49 (5,9)	38 (4,6)	9 (1,1)	2 (0,2)	0,04

Datos perdidos, Antes de COVID-19: 4 (0,5%); al ingreso: 3 (0,4%); durante la hospitalización: 22 (2,7%); al alta: 23 (2,8%); durante 15 tras el alta: 71 (8,6%); el día 15 tras el alta: 71 (8,6%),

Gas/hinchazón/flatulencia

Antes de COVID-19	63 (7,6)	51 (6,2)	12 (1,4)	0 (0,0)	
Al ingreso	113 (13,6)	70 (8,4)	39 (4,7)	4 (0,5)	<0,001
Durante la hospitalización	121 (14,6)	77 (9,3)	37 (4,5)	7 (0,8)	<0,001
Al alta	65 (7,8)	47 (5,7)	18 (2,2)	0 (0,0)	0,9
Durante los 15 días tras el alta	85 (10,3)	76 (9,2)	9 (1,1)	0 (0,0)	0,2
El día 15 tras el alta	57 (6,9)	51 (6,2)	6 (0,7)	0 (0,0)	0,9

Datos perdidos, Antes de COVID-19: 4 (0,5%); al ingreso: 3 (0,4%); durante la hospitalización: 22 (2,7%); al alta: 23 (2,8%); durante 15 tras el alta: 71 (8,6%); el día 15 tras el alta: 71 (8,6%),

Odinofagia

Antes de COVID-19	9 (1,0)	6 (0,7)	2 (0,2)	1 (0,1)	
Al ingreso	49 (5,9)	28 (3,4)	17 (2,1)	4 (0,5)	<0,001
Durante la hospitalización	29 (3,5)	20 (2,4)	7 (0,8)	2 (0,2)	0,02
Al alta	18 (2,2)	12 (1,4)	5 (0,6)	1 (0,1)	0,6
Durante los 15 días tras el alta	6 (0,7)	3 (0,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	1,0
El día 15 tras el alta	6 (0,7)	4 (0,5)	2 (0,2)	0 (0,0)	1,0

Datos perdidos, Antes de COVID-19: 4 (0,5%); al ingreso: 3 (0,4%); durante la hospitalización: 23 (2,8%); al alta: 24 (2,9%); durante 15 tras el alta 71 (8,6%); el día 15 tras el alta: 71 (8,6%),

Pirosis/reflujo gastro-esofágico

Antes de COVID-19	41 (4,9)	35 (4,2)	6 (0,7)	0 (0,0)	
Al ingreso	61 (7,4)	38 (4,6)	19 (2,3)	4 (0,5)	<0,001
Durante la hospitalización	51 (6,2)	38 (4,6)	11 (1,3)	2 (0,2)	0,5
Al alta	35 (4,2)	27 (3,3)	8 (1,0)	0 (0,0)	1,0
Durante los 15 días tras el alta	43 (5,2)	32 (3,9)	8 (1,0)	3 (0,4)	1,0
El día 15 tras el alta	34 (4,1)	23 (2,8)	9 (1,1)	2 (0,2)	1,0

Datos perdidos, Antes de COVID-19: 4 (0,5%); al ingreso: 3 (0,4%); durante la hospitalización: 23 (2,8%); al alta: 24 (2,9%); durante 15 tras el alta 71 (8,6%); el día 15 tras el alta: 71 (8,6%),

Disfagia

Antes de COVID-19	8 (1,0)	5 (0,6)	3 (0,4)	0 (0,0)	
Al ingreso	22 (2,7)	11 (1,3)	9 (1,1)	2 (0,2)	0,003
Durante la hospitalización	28 (3,5)	16 (1,9)	9 (1,1)	3 (0,4)	0,003
Al alta	21 (2,5)	16 (1,9)	4 (0,5)	1 (0,1)	0,08
Durante los 15 días tras el alta	10 (1,2)	9 (1,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0,2
El día 15 tras el alta	7 (0,9)	6 (0,7)	1 (0,1)	0 (0,0)	0,6

Datos perdidos, Antes de COVID-19: 4 (0,5%); al ingreso: 3 (0,4%); durante la hospitalización: 23 (2,8%); al alta: 24 (2,9%); durante 15 tras el alta 71 (8,6%); el día 15 tras el alta: 71 (8,6%),

^a Comparación por pares utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon con corrección de continuidad: cada síntoma durante el COVID-19 se comparó con la presencia basal del síntoma antes del COVID-19. Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (%). Para valorar la intensidad de los síntomas durante la hospitalización y durante los 15 días tras el alta se consideró la mayor intensidad descrita por el paciente durante esos períodos.

4.2.2. Desarrollo de complicaciones gastrointestinales debido a COVID-19

Las complicaciones GI fueron poco frecuentes, excepto por la lesión hepática aguda o el empeoramiento de una enfermedad hepática previa, que afectó a 267 (32,1%) pacientes, de los cuales 251 (94,0%) ya la manifestaban al ingreso. Entre los pacientes con daño hepático, 238 (89,1%) presentaron hipertransaminasemia leve, 29 (10,9%) hipertransaminasemia grave, 246 (29,7%) elevación de enzimas de colestasis, 17 (6,4%) cualquier aumento en el nivel de bilirrubina y 2 (0,7%) un aumento del INR >1,5 UI (no relacionado con insuficiencia hepática). Los pacientes con daño hepático exhibieron los siguientes valores máximos en los parámetros hepáticos de laboratorio: aspartato-aminotransferasa (AST) 63 (RIC 44–108) U/L, alanina-aminotransferasa (ALT) 73 (RIC 50–135) U/L, gamma-glutaril transferasa (GGT) 144 (RIC 102–267) U/L, fosfatasa alcalina (AF) 146 (RIC 124–202) U/L y bilirrubina 1,6 (RIC 1,3–2,0) mg/dL. Ningún paciente desarrolló insuficiencia hepática aguda. El resto de las complicaciones GI fueron excepcionales.

4.2.3. Asociación entre síntomas/complicaciones GI y la gravedad de la COVID-19

La tabla 6 resume las características basales asociadas con la COVID-19 grave. El análisis bivalente reveló que la COVID-19 grave se asoció con disfagia [OR 4,384 (IC 95% 1,899–10,118), $p < 0,001$], odinofagia [OR 10,182 (IC 95% 4,637–22,356), $p < 0,001$] y daño hepático [OR 1,762 (IC 95% 1,200–2,587), $p = 0,004$]. En contraste, el COVID-19 no grave se asoció con

la presencia de ≥ 2 síntomas gastrointestinales al ingreso [OR 0,679 (IC 95% 0,464–0,995), $p=0,046$] y diarrea durante la hospitalización, tras ajustar por diarrea basal [OR 0,531 (IC 95% 0,328–0,860), $p=0,009$] (tabla 6).

Tabla 6: Asociación de síntomas, complicaciones GI y otras variables de resultado, con la gravedad de la COVID-19; análisis bivariante.

Variables	Total N=829 (%)	COVID- 19 grave* 129 (15,6%)	COVID- 19 no grave 689 (83,1%)	Análisis bivariante				
				OR	IC 95%		P	
					Inferior	Superior		
<i>Tratamientos</i>	Hidroxicloroquina	42 (5,1)	3 (2,3)	39 (5,7)	0,396	0,121	1,302	0,131
	Azitromicina	331 (39,9)	65 (50,4)	265 (38,5)	1,621	1,111	2,365	0,012
	Lopinavir/ ritonavir	82 (9,9)	7 (5,4)	75 (10,9)	0,469	0,211	1,042	0,058
	Tocilizumab	81 (9,8)	16 (12,4)	65 (9,4)	1,357	0,758	2,430	0,303
	Anakinra	3 (0,4)	2 (1,6)	1 (0,1)	10,819	0,974	120,206	0,067
	Corticoides	549 (66,2)	115 (89,1)	429 (62,3)	4,959	2,788	8,820	<0,001
<i>Síntomas GI al ingreso</i>	1 síntoma GI	616 (74,3)	98 (76,0)	510 (74,0)	1,097	0,708	1,701	0,679
	≥ 2 síntomas GI	406 (49,0)	53 (41,1)	348 (50,5)	0,679	0,464	0,995	0,046
<i>Síntoma GI Evaluado durante el ingreso</i>	Dolor abdominal	123 (14,8)	17 (13,2)	105 (15,2)	0,919	0,528	1,599	0,765
	Nausea/ vómitos	128 (15,5)	13 (10,1)	112 (16,3)	0,626	0,340	1,153	0,130
	Anorexia	298 (35,9)	48 (37,2)	248 (36,0)	1,186	0,796	1,766	0,401
	Diarrea	237 (28,6)	23 (17,8)	213 (30,9)	0,531	0,328	0,860	0,009
	Estreñimiento	90 (10,9)	11 (8,5)	79 (11,5)	0,780	0,402	1,514	0,462
	Gas/ hinchazón/ flatulencia	92 (11,1)	9 (7,0)	81 (11,8)	0,609	0,297	1,249	0,172
	Disfagia	24 (2,9)	10 (7,8)	14 (2,0)	4,384	1,899	10,118	<0,001
	Odinofagia	28 (3,4)	17 (13,2)	11 (1,6)	10,182	4,637	22,356	<0,001
	Pirosis/RGE	34 (4,1)	6 (4,7)	28 (4,1)	1,242	0,503	3,067	0,638
<i>Síntomas respiratorios</i>	Disnea	430 (51,9)	101 (78,3)	329 (47,8)	5,736	3,436	9,576	<0,001
	Tos	480 (57,9)	89 (69,0)	390 (56,6)	2,172	1,404	3,358	<0,001

	Expectoración	147 (17,7)	33 (25,6)	114 (16,5)	1,900	1,213	2,95	0,005
Otros síntomas no GI	Ageusia	195 (23,5)	26 (21,7)	167 (24,4)	0,856	0,536	1,367	0,516
	Anosmia	177 (21,4)	22 (18,3)	154 (22,5)	0,773	0,470	1,269	0,307
	Desorientación	75 (9,0)	35 (29,2)	40 (5,8)	6,640	4,000	11,023	<0,001
	Disminución del nivel de consciencia	71 (8,6)	37 (30,8)	34 (5,0)	8,535	5,081	14,337	<0,001
	Dolor de cabeza	228 (27,5)	37 (30,8)	190 (27,7)	1,161	0,762	1,771	0,487
	Mialgia	254 (30,6)	32 (26,7)	221 (32,3)	0,763	0,494	1,180	0,223
	Lesiones cutáneas	25 (3,0)	2 (1,7)	23 (3,4)	0,488	0,114	2,097	0,565
	Fiebre	259 (31,2)	59 (49,2)	200 (29,2)	2,345	1,582	3,478	<0,001
Daño hepático, SOFA score, y PCR	Daño hepático	267 (32,2)	56 (43,4)	209 (30,3)	1,762	1,200	2,587	0,004
	Trombosis venosa profunda	7 (0,8)	3 (2,3)	4 (0,6)	4,077	0,902	18,438	0,083
	Tromboembolismo pulmonar	26 (3,1)	4 (3,1)	22 (3,2)	0,970	0,329	2,864	1,000
	Arritmia de novo	15 (1,8)	8 (6,2)	7 (1,0)	6,442	2,294	18,091	0,001
	Puntuación SOFA (puntos)	1 (0–2)	4 (2–6)	1 (0–2)	6,852	5,025	9,344	<0,001
	PCR mg/dL	6,3 (2,0–14,0)	12,7 (5,3–24,5)	5,6 (1,7–12,4)	1,010	1,003	1,017	<0,001
Tiempo de ingreso	Tiempo de ingreso (días)	8 (5–12)	13 (9–20)	7 (5–10)	1,112	1,083	1,143	<0,001

*Se definió COVID-19 grave como la necesidad de ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica y/o mortalidad durante la hospitalización. Los síntomas gastrointestinales (GI) fueron ajustados según la presencia basal de los síntomas antes de la COVID-19, eliminando aquellos casos en los que el síntoma ya estaba presente antes de la COVID-19. Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (%). Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC). **Abreviaturas:** IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva; GI: gastrointestinal; OR: razón de probabilidades (odds ratio); RGE: reflujo gastroesofágico; puntuación SOFA: puntaje de evaluación de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis.

A pesar de las asociaciones reveladas por el análisis bivariante, el análisis multivariante, que evaluó los resultados hospitalarios, mostró que solo la odinofagia durante la hospitalización fue un factor de riesgo independiente para el ingreso en UCI [OR ajustada 7,038 (IC 95% 1,900–26,068), p=0,003] y la mortalidad [OR ajustada 9,942 (IC 95% 1,523–64,875), p=0,016] (tablas 7 y 8). Los síntomas y complicaciones GI no se asociaron independientemente con la estancia hospitalaria (p>0,05) (Tabla 9).

Tabla 7: Análisis multivariante que evalúa la asociación entre el ingreso en UCI y posibles determinantes.

NECESIDAD DE INGRESO EN UCI N=113 (13,7%)							
	UCI	NO UCI	Bivariante	Multivariante			
			p	ORa	IC 95%		P
					Inferior	Superior	
Edad (años)	55 (47–66)	57 (43–70)	0,510	0,982	0,954	1,010	0,209
Sexo (masculino)	79 (70,5)	399 (56,3)	0,004	0,895	0,471	1,701	0,735
Índice de Charlson (puntos)	2 (1–4)	2 (0–4)	0,673	0,846	0,666	1,073	0,167
IMC (kg/m ²)	29,3 (25,5–33,6)	28,1 (25,2–31,8)	0,035	1,031	0,983	1,080	0,207
Consumo de alcohol	15 (13,3)	107 (15,1)	0,614	0,944	0,405	2,198	0,893
Tabaquismo	10 (8,8)	50 (7,1)	0,495	0,932	0,292	2,972	0,905
Dolor abdominal	12 (11,5)	111 (15,8)	0,258	0,604	0,225	1,624	0,318
Náuseas/vómitos	11 (10,6)	117 (16,7)	0,113	0,515	0,202	1,311	0,164
Anorexia	40 (38,5)	258 (36,8)	0,744	0,859	0,457	1,613	0,636
Diarrea	21 (20,2)	216 (30,7)	0,028	0,938	0,447	1,969	0,866
Estreñimiento	8 (7,7)	82 (11,7)	0,228	0,784	0,296	2,076	0,624
Distensión abdominal	7 (6,7)	85 (12,1)	0,108	0,386	0,111	1,342	0,134
Disfagia	9 (8,7)	15 (2,1)	0,002	2,835	0,818	9,831	0,100
Odinofagia	15 (14,4)	13 (1,9)	<0,001	7,038	1,900	26,068	0,003
Pirosis/reflujo	5 (4,8)	29 (4,1)	0,792	0,565	0,137	2,325	0,429
Disnea	87 (82,9)	343 (48,9)	<0,001	2,878	1,342	6,172	0,007
Tos	76 (72,4)	404 (57,5)	0,004	0,943	0,469	1,896	0,869
Expectoración	26 (24,8)	121 (17,2)	0,061	0,789	0,353	1,764	0,564
Daño hepático	51 (46,4)	214 (30,2)	0,001	1,013	0,540	1,899	0,968
Puntuación SOFA (puntos)	4 (2–6)	1 (0–2)	<0,001	5,115	3,494	7,486	0,000
PCR (mg/dL)	14,2 (7,8–25,1)	5,5 (1,7–12,4)	<0,001	1,010	1,002	1,018	0,014

El análisis incluyó a 751 pacientes sin datos faltantes en ninguna de las variables. R2 Nagelkerke: 50,1%. Los síntomas gastrointestinales durante el ingreso se ajustaron según la presencia basal de los síntomas antes del COVID-19, eliminando los casos en los que el síntoma estaba presente antes del COVID-19. Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (%) y las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC). El sexo representa el sexo biológico. **Abreviaturas:** IMC: índice de masa corporal; IC: intervalos de confianza; PCR: proteína C reactiva; Ora: odds ratio ajustada (razón de probabilidades); puntuación SOFA: puntaje de evaluación de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Un subanálisis realizado para evaluar posibles factores de confusión reveló que los pacientes que presentaron odinofagia y disfagia (después de ajustar por síntomas pre-COVID-19) requirieron con mayor frecuencia intubación orotraqueal durante la hospitalización: 8 (28,6%) pacientes con odinofagia frente a 47 (6,0%) sin odinofagia, y 8 (33,3%) pacientes con disfagia

frente a 47 (6,0%) sin disfagia ($p < 0,05$). En contraste, la odinofagia y disfagia al ingreso no predijeron peores resultados hospitalarios.

Tabla 8: Análisis multivariante que evalúa la asociación entre la mortalidad y posibles determinantes.

MORTALIDAD DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN N=43 (5,2%)							
	MUERTE	NO MUERTE	Bivariante	Multivariante			p
			p	ORa	IC 95%		
					Inferior	Superior	
Edad (años)	72 (58–85)	56 (43–68)	<0,001	1,098	1,041	1,159	0,001
Sexo (masculino)	32 (74,4)	446 (57,5)	0,028	4,343	1,072	17,600	0,040
Índice de Charlson (puntos)	4 (2–6)	2 (0–3)	<0,001	1,030	0,954	1,112	0,445
IMC (kg/m ²)	27,2 (24,8–30,2)	28,4 (25,3–32,0)	0,162	1,002	0,883	1,138	0,976
Consumo de alcohol	2 (4,7)	120 (15,5)	0,049	0,496	0,070	3,487	0,481
Tabaquismo	5 (11,6)	55 (7,1)	0,235	8,901	0,817	96,925	0,073
Dolor abdominal	7 (19,4)	115 (15,0)	0,467	0,517	0,066	4,053	0,530
Náuseas/vómitos	4 (11,1)	121 (15,8)	0,638	1,102	0,175	6,957	0,918
Anorexia	11 (30,6)	285 (37,2)	0,419	0,278	0,068	1,134	0,074
Diarrea	8 (22,2)	228 (29,7)	0,336	4,221	0,960	18,563	0,057
Estreñimiento	2 (5,6)	88 (11,5)	0,416	0,799	0,100	6,374	0,832
Distensión abdominal	0 (0,0)	90 (11,7)	0,026	0,000	0,000	-	0,996
Disfagia	0 (0,0)	24 (3,1)	0,620	0,000	0,000	-	0,997
Odinofagia	5 (13,9)	23 (3,0)	0,006	9,942	1,523	64,875	0,016
Pirosis/reflujo	0 (0,0)	34 (4,4)	0,395	0,000	0,000	-	0,997
Disnea	33 (91,7)	397 (51,7)	<0,001	9,339	1,278	68,235	0,028
Tos	28 (77,8)	451 (58,6)	0,022	2,520	0,531	11,951	0,245
Expectoración	9 (25,0)	138 (17,9)	0,284	0,919	0,221	3,821	0,907
Daño hepático	20 (46,5)	247 (31,7)	0,044	0,705	0,195	2,555	0,595
Puntuación SOFA (puntos)	6 (4–6)	1 (0–2)	<0,001	6,448	3,479	11,951	<0,001
PCR (mg/dL)	9,8 (3,1–18,1)	6,2 (2,0–13,6)	0,057	0,937	0,878	1,000	0,050

El análisis incluyó a 751 pacientes sin datos faltantes en ninguna de las variables. R2 Nagelkerke: 65,8%. Los síntomas gastrointestinales durante el ingreso se ajustaron según la presencia basal de los síntomas antes del COVID-19, eliminando los casos en los que el síntoma estaba presente antes del COVID-19. Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (%). Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC). El sexo representa el sexo biológico. Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C

reactiva; ORa: razón de probabilidades (odds ratio ajustada); puntuación SOFA: puntaje de evaluación de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis.

Tabla 9: Análisis bivariante y multivariante que evalúan la asociación entre la duración de la estancia hospitalaria y posibles determinantes.

DURACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN >8 DÍAS N=347 (41.9%)							
	>8 días	<8 días	Bivariante	Multivariante			
			p	ORa	IC 95%		p
					Inferior	Superior	
Edad (años)	61 (49–73)	54 (41–66)	<0.001	1.011	1.000	1.022	0.042
Sexo (masculino)	207 (60.0)	269 (56.9)	0.370	0.908	0.647	1.273	0.574
Índice de Charlson (puntos)	2 (1–4)	1 (0–3)	<0.001	1.019	0.973	1.067	0.429
IMC (kg/m ²)	28.2 (25.2–31.9)	28.3 (25.3–32.0)	0.916	1.013	0.986	1.042	0.344
Consumo de alcohol	40 (11.6)	82 (17.3)	0.022	0.662	0.410	1.067	0.090
Tabaquismo	20 (5.8)	40 (8.5)	0.147	0.698	0.356	1.372	0.297
Dolor abdominal	47 (14.1)	76 (16.1)	0.430	0.860	0.525	1.408	0.549
Náuseas/vómitos	49 (14.7)	79 (16.7)	0.429	0.790	0.489	1.275	0.334
Anorexia	123 (36.9)	175 (37.1)	0.968	0.995	0.700	1.414	0.976
Diarrea	90 (26.9)	147 (31.1)	0.204	1.086	0.747	1.579	0.664
Estreñimiento	35 (10.5)	55 (11.7)	0.602	0.714	0.421	1.209	0.210
Distensión abdominal	35 (10.5)	57 (12.1)	0.482	0.786	0.453	1.363	0.392
Disfagia	16 (4.8)	8 (1.7)	0.011	2.020	0.753	5.416	0.163
Odinofagia	18 (5.4)	10 (2.1)	0.012	2.152	0.817	5.670	0.121
Pirosis/reflujo	17 (5.1)	17 (3.6)	0.296	1.543	0.713	3.336	0.271
Disnea	203 (60.6)	227 (48.1)	<0.001	1.360	0.957	1.934	0.086
Tos	186 (55.5)	294 (62.2)	0.059	0.573	0.400	0.821	0.002
Expectoración	65 (19.4)	82 (17.3)	0.453	1.119	0.712	1.760	0.626
Daño hepático	127 (37.0)	137 (29.0)	0.015	1.202	0.844	1.711	0.308
Puntuación SOFA (puntos)	2 (0–2)	1 (0–1)	<0.001	1.953	1.551	2.460	<0.001
PCR (mg/dL)	7.3 (2.4–16.2)	5.7 (1.7–12.4)	0.002	1.004	0.997	1.010	0.255

El análisis incluyó 751 pacientes sin datos perdidos para ninguna de las variables. R² de Nagelkerke: 17.8%. Los síntomas gastrointestinales durante el ingreso se ajustaron según su presencia basal previa a la COVID-19, eliminando aquellos casos en los que el síntoma estaba presente antes de la enfermedad y, por tanto, no es atribuible a la COVID-19. Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (%). Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC). Sexo representa el sexo biológico. Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal; IC: Intervalos de confianza; PCR: Proteína C reactiva; ORa: razón de probabilidades (odds ratio ajustada); puntuación SOFA: puntaje de evaluación de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis.





5. DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral presenta los resultados de dos estudios observacionales, prospectivos, multicéntricos e internacionales, cada uno centrado en una temática específica. El enfoque multicéntrico facilitó el reclutamiento rápido de aproximadamente 1.000 pacientes por estudio en periodos de entre 6 a 12 meses. La colaboración internacional y estandarización en la recolección de datos amplió la generalizabilidad de los resultados, proporcionando conclusiones más sólidas y aplicables a distintas poblaciones. Dado que los estudios abordan temáticas diversas, los resultados se discutirán por separado para asegurar un examen detallado y adecuado a cada área de investigación.

5.1 ARTÍCULO 1. PROYECTO STARK

Este estudio prospectivo multicéntrico es pionero en investigar la posible relación entre el consumo de estatinas y la PAPC. A través de un análisis riguroso, nuestros resultados indican que no existe una asociación significativa entre el consumo de estatinas y la incidencia de PAPC.

5.1.1 Revisión de la evidencia previa y comparación con nuestros resultados

Aunque estudios previos realizados en población general, sugerían que las estatinas, gracias a sus propiedades antiinflamatorias y vasoprotectoras [32-45], podían reducir el riesgo de PA, la evidencia que respalda esta hipótesis es limitada cuando se

aplica específicamente al contexto de la CPRE. El estudio retrospectivo de Mahamid et al., en el que se incluían 958 pacientes, concluyó que el uso de estatinas disminuía el riesgo de PAPC (OR: 0,318, IC 95%: 0,169-0,597, $p < 0,001$) [51]. A pesar de los resultados prometedores, este estudio presentaba importantes limitaciones metodológicas, como su diseño retrospectivo, la baja generalización de sus resultados (solo incluye pacientes procedentes de dos centros), la definición que emplea de “uso de estatinas” y el número limitado de variables consideradas en el análisis multivariante. Estas limitaciones pueden haber introducido sesgos significativos que expliquen los resultados positivos observados.

De forma coetánea a nuestro estudio, dos estudios retrospectivos de mayor escala y mejor diseño metodológico que el previo, mostraron resultados similares a los nuestros. El estudio multicéntrico de Martínez-Moneo et al., promovido por nuestro grupo junto a pancreatólogos del Hospital de Cruces de Bilbao, a nivel español, que incluía 700 pacientes sometidos a CPRE, no encontró evidencia de un efecto protector de las estatinas sobre la incidencia de PAPC (ORa: 0.5, IC 95% 0,19–1,32, $p = 0,16$) [126]. De manera similar, el estudio de Hakuta et al., en el que se analizaron 2.664 pacientes consecutivos sometidos a CPRE, tampoco mostró una asociación significativa entre el consumo de estatinas y la PAPC (ORa: 1,08, IC 95% 0,67-1,72, $p = 0,76$) [127].

5.1.2 Análisis de la Evidencia Posterior a nuestro estudio

Estudios más recientes también corroboran nuestros resultados. El metaanálisis de Facciorusso et al., que incluyó nueve estudios (el estudio Stark y ocho estudios

retrospectivos) y más de 9.000 pacientes, no encontró diferencias significativas en la incidencia general de PASC entre usuarios y no usuarios de estatinas (OR: 0,66, IC 95%: 0,43-1,02; $p= 0,06$) [128]. Aunque este metaanálisis observó una tendencia no significativa hacia un menor riesgo de PASC en el grupo de usuarios de estatinas, los autores señalan que la heterogeneidad sustancial ($I^2=72\%$) entre los estudios limita la validez de las conclusiones [128]. Además, mencionan la falta de ensayos clínicos aleatorizados, necesarios para establecer causalidad.

De forma consistente con estos resultados, Palomera-Tejeda et al. evaluaron 681 pacientes sometidos a CPRE, en un estudio retrospectivo, unicéntrico, y tampoco encontraron una asociación significativa entre el uso crónico de estatinas y la reducción del riesgo de PASC (OR: 0.64, IC 95% 0,03 – 4,7; $p = 0,7$) [129].

5.1.3 Efecto de la farmacocinética de las estatinas en la PASC

Debido a que la farmacocinética de las estatinas podría influir en el posible efecto sobre el riesgo de PASC, el proyecto Stark también evaluó la influencia del tipo de estatina, la dosis administrada y el tiempo transcurrido desde su última toma, sin encontrar una asociación significativa con la incidencia de esta complicación. Este hallazgo es consistente con el metaanálisis de Facciorusso et al., que no mostró diferencias significativas en la incidencia de PASC al analizar el efecto de las estatinas lipofílicas (atorvastatina, simvastatina) frente a las hidrofílicas (rosuvastatina, pravastatina), ni tampoco al analizar las dosis administradas [128]. Frente a estos resultados, una reflexión plausible es que las dosis comúnmente utilizadas en la práctica

clínica podrían ser insuficientes para alcanzar un efecto antiinflamatorio relevante en este contexto.

5.1.4 Efecto de las estatinas en la gravedad de la PAPC

Nuestros resultados indican que no existe relación entre el consumo de estatinas y la gravedad de la PAPC. Esto coincide con los hallazgos de Facciorusso et al., quienes tampoco observaron una reducción en la gravedad de los casos de PAPC entre los usuarios de estatinas (OR: 1,07, IC 95%: 0,61-1,89; $p = 0,80$) [128]. Esta falta de asociación podría explicarse por la baja incidencia de PAPC grave descrita tanto en nuestro estudio como en los posteriores, lo que limita el poder estadístico para detectar diferencias significativas. Sin embargo, también se podría hipotetizar que la inflamación en el contexto de la CPRE es mediada por múltiples vías que exceden los mecanismos moduladores de las estatinas.

Por tanto, en base a lo previamente expuesto, podemos afirmar que los hallazgos del proyecto Stark están en línea con la evidencia más reciente, y sostiene la falta de beneficios significativos del uso de las estatinas como medida profiláctica para la PAPC. Esta ausencia de una asociación protectora consistente podría explicarse por las siguientes razones:

- La dosis y duración del tratamiento con estatinas podrían ser insuficientes para alcanzar efectos antiinflamatorios relevantes en el contexto agudo de la CPRE.

- Factores individuales del paciente, como comorbilidades o perfiles lipídicos, podrían modificar la eficacia de las estatinas.
- La existencia de medidas profilácticas más efectivas, como los AINEs rectales, podría opacar cualquier beneficio potencial de las estatinas.

5.1.5 Efecto de otros fármacos y otras medidas profilácticas sobre la PAPC

Al extender nuestro análisis a otros fármacos, como el AAS, fibratos, heparinas, antidiabéticos orales e insulina, tampoco identificamos efectos protectores sobre la PAPC. En el caso específico del AAS, nuestros resultados coinciden de nuevo con los de Palomera-Tejeda et al., quienes no observaron una reducción significativa en el riesgo de PAPC en usuarios crónicos de AAS (OR: 0,46, IC 95% 0,03 – 2,40; $p = 0,46$). Esto se explica, probablemente, por el hecho de que las dosis bajas utilizadas para la prevención cardiovascular (75-100 mg/día) son considerablemente inferiores a las necesarias para alcanzar un efecto antiinflamatorio relevante en procesos agudos.

Asimismo, el uso periprocedimiento de AINEs rectales (indometacina o diclofenaco) no mostró una influencia significativa en nuestro análisis global. Este fenómeno podría deberse a que el 83% de los pacientes recibió algún tratamiento profiláctico, lo que puede haber enmascarado diferencias significativas.

5.1.6 Factores protectores identificados: alcohol y esfinterotomía previa

Nuestro estudio reveló dos factores protectores significativos: el consumo de alcohol y la esfinterotomía biliar endoscópica previa. La relación entre el consumo crónico de alcohol y el menor riesgo de PAPC es un hallazgo inesperado, ya que la literatura previa ha relacionado el consumo de alcohol principalmente con un mayor riesgo de PA [130]. Sin embargo, el consumo crónico de alcohol puede llevar al desarrollo de pancreatitis crónica, una condición caracterizada por daño fibroinflamatorio y pérdida de tejido acinar [130, 131], la cual ha sido asociada con un menor riesgo de PAPC [132, 133]. En nuestro análisis multivariado, el consumo de alcohol mantuvo su efecto protector (ORa: 0,45, IC 95% 0,22-0,95, $p = 0,04$), incluso al incluir la pancreatitis crónica como variable de control. Este resultado sugiere que la lesión pancreática crónica inducida por el alcohol podría conferir cierto grado de "protección" ante el daño agudo asociado a la CPRE.

En cuanto a la esfinterotomía biliar previa, nuestros resultados refuerzan su papel protector. En pacientes con esfinterotomía previa, el 90,8% no presentó canulación biliar difícil ($p < 0,001$), una condición reconocida como factor de riesgo para la PAPC [132]. La esfinterotomía facilita el acceso al conducto biliar, reduciendo la necesidad de maniobras agresivas durante la CPRE y, por ende, minimizando el riesgo de lesión pancreática. Mientras que la canulación biliar difícil alcanzó significancia en el análisis bivariante ($p = 0,003$), la esfinterotomía previa se mantuvo como un factor protector significativo tanto en el análisis bivariante como en el multivariante. Este hallazgo subraya la importancia de reducir la complejidad técnica del procedimiento para minimizar el riesgo de PAPC.



5.1.7 Factores de riesgo consistentes con la literatura

En cuanto a otras variables que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas como factores de riesgo, nuestros resultados son consistentes con los previamente reportados, a saber, la canulación pancreática repetida [134], el tiempo de procedimiento prolongado >20 minutos [131, 135] y niveles normales de bilirrubina <1.2 mg/dl [136]. La confirmación de estos factores respalda la validez de nuestros hallazgos y sugiere que el control de estos elementos sigue siendo esencial en la práctica clínica.

En este contexto, cabe destacar que, existe una tendencia creciente en el ámbito clínico hacia la especialización y el perfeccionamiento técnico en procedimientos como la CPRE. Esta tendencia sugiere que la reducción de complicaciones podría lograrse mediante un entrenamiento especializado que permita a los profesionales desarrollar un alto nivel de competencia y que esta podría ser una de las mejor medidas profilácticas a implementar [137].

5.1.8 Conclusión y perspectivas futuras

En conclusión, nuestros resultados, de forma consistente, sugieren que ni el tipo ni la dosis habitual de estatinas, ni el consumo crónico de AAS a dosis bajas, son suficientes para reducir de manera significativa la incidencia y gravedad de la PAPC. Aunque estudios iniciales, como el de Mahamid et al. indicaron un posible beneficio de las estatinas [51], tanto nuestro estudio, como estudios coetáneos y posteriores, sugieren



que este efecto es clínicamente irrelevante, por lo que su uso rutinario como medida preventiva contra la PAPC no está justificado actualmente.

Futuros estudios prospectivos y ensayos clínicos podrían explorar si existen efectos distintos en subgrupos específicos de pacientes, como aquellos con diferentes perfiles farmacogenéticos o lipídicos. La investigación en esta área continúa siendo esencial para optimizar las estrategias de prevención de la PAPC y mejorar los resultados clínicos.

5.2 ARTÍCULO 2. PROYECTO TIVURON

El proyecto TiVuron destaca como uno de los primeros estudios observacionales, prospectivos y multicéntricos, específicamente diseñados para investigar la frecuencia de los síntomas GI y las complicaciones digestivas en pacientes hospitalizados a causa de la COVID-19. El diseño del estudio permitió no solo evaluar la presencia de síntomas GI previos a la infección, sino también registrar la intensidad de estos síntomas según la percepción de los pacientes, y monitorizar su evolución a lo largo de la enfermedad.

5.2.1 Prevalencia de síntomas GI

Entre los síntomas GI más frecuentemente asociados a la COVID-19, destacaron la anorexia, diarrea, náuseas/vómitos y el dolor abdominal, en concordancia con la literatura previa [87-92, 139]. No obstante, nuestra cohorte presentó una prevalencia

notablemente superior a la documentada en estudios iniciales. El 74,3% de los pacientes experimentó al menos un síntoma GI al ingreso, y el 49,0% refirió dos o más síntomas. Este hallazgo contrasta con los estudios retrospectivos iniciales, que describieron una prevalencia aproximada del 10% [87-90], y con investigaciones posteriores donde su prevalencia alcanzó el 50% [91, 138]. Dicha discrepancia podría explicarse por las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos, en los cuales los síntomas leves tienden a minusvalorarse, debido a la naturaleza incompleta de los registros clínicos, y la posible pérdida de datos. En cambio, el enfoque prospectivo y exhaustivo de nuestro estudio permitió capturar con mayor precisión la presencia de síntomas, incluidas las manifestaciones leves.

De manera consistente con nuestros resultados, entre los pocos estudios prospectivos publicados, la prevalencia de los síntomas GI fue similar a la nuestra. Por ejemplo, el estudio de Marasco et al. [140], que incluyó 871 pacientes (575 con COVID-19 y 296 sin COVID-19), registró una prevalencia del 59.7% de síntomas GI, mientras que nuestro estudio describió una prevalencia del 65.6% cuando no se consideraba la anorexia. Por su parte, Chen et al. [141], con 340 pacientes (101 con COVID-19 y 239 sin COVID-19), identificaron una prevalencia del 74%, cifra muy cercana al 74.3% observado en nuestra cohorte cuando se incluyó la anorexia. Aunque la mayoría de los pacientes del estudio de Chen et al. eran ambulatorios, este dato resalta la mayor tendencia observada en estudios prospectivos, centrados específicamente en síntomas GI, en contraposición a los estudios retrospectivos. En contraste, un estudio prospectivo marroquí que incluyó 713 pacientes describió una prevalencia de síntomas GI de tan solo el 14.3% [142]. Es probable que parte de esta diferencia se deba a las características



demográficas de población ya que, el estudio incluyó 64 niños y 17 mujeres embarazadas, con una media de edad de 30 años. De manera similar, un estudio prospectivo realizado en un centro terciario en la India, que incluyó a más de 900 pacientes, encontró una prevalencia de síntomas GI cercana al 10%, siendo significativamente más frecuentes en mujeres $p < 0,05$ [143]. Sin embargo, estos resultados podrían en parte explicarse, de nuevo, por las características demográficas de su población, predominantemente jóvenes, con el 60% de los participantes menores de 35 años.

5.2.2 Intensidad de los síntomas y asociación con la gravedad de la COVID-19

Además, en el estudio TiVuron, los síntomas GI fueron percibidos principalmente como leves o moderados, como se había intuido en el estudio de Elmunzer et al. [91], tendieron a resolverse de forma temprana, similar a lo informado por Marasco et al. [140], y no se asociaron con una COVID-19 grave ni con peores resultados hospitalarios (definidos como necesidad de ingreso en la UCI, estancia hospitalaria prolongada o muerte). Estos resultados, se han corroborado también en estudios retrospectivos mucho más recientes, mejor diseñados que los iniciales, como el de Matsubara et al [144]. Así, contrariamente a las especulaciones de los primeros estudios [89], nuestros hallazgos sugieren que los síntomas GI son manifestaciones leves de la COVID-19 que no predicen un curso más agresivo [91, 145] y señalan que los síntomas GI persistentes debido a la enfermedad son muy raros.

Solo la odinofagia y la disfagia durante la hospitalización se asociaron con peores resultados. Sin embargo, un subanálisis reveló que los pacientes que informaron de estos

síntomas requirieron más frecuentemente intubación orotraqueal durante el ingreso, lo que sugiere que podrían ser una consecuencia de este tratamiento invasivo. Estos resultados se confirman con estudios como el de Printza et al., en el que la mayor prevalencia de disfagia en paciente con COVID-19 se produjo en pacientes que precisaron ingreso en UCI y se relacionó con las medidas de soporte respiratorio y la intubación [146].

5.2.3 Prevalencia de los síntomas y tratamientos administrados

Puesto que el pico en la prevalencia de síntomas GI ya estaba presente en el momento del ingreso, antes del inicio de los tratamientos hospitalarios, y posteriormente se resolvieron de forma paralela a la COVID-19, no se consideraron secundarios a los fármacos administrados

5.2.3 Complicaciones GI de la COVID-19

En cuanto a las complicaciones GI, nuestra cohorte no mostró casos de colecistitis, pancreatitis, enteritis, duodenitis, colangitis, desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal (o brotes en pacientes ya diagnosticados) ni complicaciones vasculares GI, a diferencia de los hallazgos de algunos estudios retrospectivos [105, 106, 111-114, 147]. Esto estaría en consonancia con los registros publicados en enfermedad inflamatoria intestinal [109, 110] o con estudios prospectivos realizados en el seno de la pancreatología

[107], donde no se objetivó una mayor incidencia de brotes de EII o pancreatitis inducida por COVID-19.

Por el contrario, es importante destacar la lesión hepática aguda o empeoramiento de una enfermedad hepática previa, que afectó a hasta 1/3 de los pacientes incluidos y se presentó principalmente como una hipertransaminasemia leve [88,89,91], como sugerían los estudios retrospectivos [99,148,149]. El análisis bivalente mostró que la lesión hepática fue más prevalente en pacientes con COVID-19 grave, necesidad de ingreso en la UCI, estancias hospitalarias prolongadas y mayor mortalidad. Sin embargo, al ajustar esta condición por otros potenciales factores de confusión, la lesión hepática no fue un predictor independiente de peores resultados hospitalarios, a diferencia de lo sugerido por estudios previos [91,99,150, 151], como el de Weber et al. en el que el riesgo de ingreso en UCI se asoció con cualquier alteración de los parámetros hepáticos tras ajustar por edad, género y comorbilidades relevantes [151]. Esta diferencia podría explicarse por las variables consideradas en la regresión logística. En nuestro estudio, estas variables también incluyeron síntomas respiratorios, fallo orgánico e inflamación, que parecen ser los principales determinantes de la gravedad de la enfermedad en nuestra cohorte. A pesar de estos resultados, deberán realizarse más estudios enfocados en el daño hepático para aclarar esta posible asociación y la etiopatogenia de la lesión hepática, ya que los resultados resultan controvertidos.

Finalmente, estudios como el metaanálisis de Marasco et al., que incluyó 10 estudios y 3.998 pacientes (2.763 con COVID-19 y 1.235 controles), señalan que la COVID-19 aumenta el riesgo de desarrollar SII (OR 12.92 (95% CI: 3.58–46.60, $p < 0.001$) [117], según los criterios ROMA III o IV, en el seguimiento a largo plazo,

manifestado en muchos casos como cronicidad de los síntomas GI. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios incluidos en el metaanálisis (la mayoría retrospectivos) y sus posibles sesgos (diferencias en la duración del seguimiento; no todos los estudios controlaban por síntomas GI previos a la COVID-19, etc.), limitan la solidez de los resultados. En este contexto, aunque el estudio TiVuron no fue diseñado para realizar un seguimiento a largo plazo de los síntomas, el hecho de que a los 15 días tras el alta la mayoría de los pacientes hubieran vuelto a su situación basal, no parece apoyar la cronicidad de los síntomas ni un riesgo aumentado de SII. Se requieren investigaciones de mayor calidad para contrastar estos hallazgos y evaluar la relación entre COVID-19 y trastornos funcionales digestivos a largo plazo.

5.2.4 Conclusión y perspectivas futuras

Este estudio multicéntrico y prospectivo, con una amplia muestra, se diseñó específicamente para evaluar los síntomas GI en pacientes hospitalizados por COVID-19, mediante cuestionarios detallados. Su enfoque permitió una evaluación precisa de la frecuencia e intensidad de los síntomas, comparándolos con la situación basal de los pacientes, en lugar de con un grupo control sin COVID-19, lo que permitió estimar con mayor precisión el impacto específico de la COVID-19 en estos síntomas. De este modo, se pudo determinar que los síntomas GI son más frecuentes de lo previamente documentado, aunque generalmente de intensidad leve a moderada, y resolución temprana, sin que se asocien de forma independiente con la gravedad de la enfermedad. Solo la lesión hepática aguda fue una complicación digestiva muy prevalente, sin que se



demonstrara una asociación independiente con peores resultados hospitalarios. Como única limitación remarcable, cabría considerar que la muestra pueda no ser suficientemente amplia como para identificar complicaciones GI poco frecuentes.





6. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pueden extraer de ambos estudios de investigación son:

- El uso de estatinas y AAS no está asociado con un menor riesgo ni con un curso más leve de la PAPC.
- Tampoco la dosis, el momento de la administración o el tipo de estatina influyen en el riesgo de PAPC.
- El consumo de alcohol y la esfinterotomía biliar endoscópica previa se postulan como posibles factores protectores frente a la PAPC.
- La canulación pancreática repetida, los valores normales de bilirrubina y una duración de la CPRE superior a 20 minutos son factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación.
- Los síntomas GI son más frecuentes de lo documentado previamente en pacientes hospitalizados con COVID-19.
- En su mayoría, se presentan de forma leve a moderada y tienden a resolverse rápidamente, por lo que los hallazgos sugieren que los síntomas GI son una manifestación leve de la COVID-19 y no predicen la gravedad de la enfermedad.
- Los hallazgos no sugieren una asociación entre los síntomas GI y los tratamientos farmacológicos iniciados para el manejo de la COVID-19.
- Su presentación aislada como motivo de ingreso es excepcional, y su persistencia fuera del episodio agudo es muy rara.
- Además, nuestros resultados indican que la lesión hepática es una complicación prevalente entre los pacientes hospitalizados, sin que se asocie con peores resultados hospitalarios, aunque es preciso realizar más estudios para determinar



bien esta relación. Por el contrario, el resto de las posibles complicaciones digestivas parecen ser infrecuentes.

Los hallazgos de ambos estudios tienen implicaciones significativas para la práctica clínica y la investigación futura. En el caso del *Proyecto STARK*, los resultados no confirmaron una asociación protectora entre el uso de estatinas o AAS y la incidencia de PAPC, lo que subraya la necesidad de continuar explorando otras estrategias preventivas, y plantea la posibilidad de realizar ensayos clínicos en los que se evalúe el posible efecto de las estatinas en subgrupos específicos de pacientes, como aquellos con diferentes perfiles farmacogenéticos o lipídicos. Además, el estudio también proporcionó valiosa información sobre factores de riesgo y medidas profilácticas actualmente disponibles, contribuyendo a una mejor comprensión de esta complicación.

Por su parte, el *Proyecto TiVuron* reveló que los síntomas GI son más frecuentes de lo que se había documentado en pacientes hospitalizados por COVID-19, aunque generalmente de intensidad leve a moderada y sin una asociación independiente con la gravedad de la enfermedad. Estos hallazgos no solo amplían el conocimiento sobre las manifestaciones extrapulmonares del SARS-CoV-2, sino que también destacan la importancia de considerar estos síntomas en el manejo integral de los pacientes.

En conjunto, ambos estudios ilustran cómo la promoción de estudios prospectivos, multicéntricos e internacionales facilitan abordar preguntas clínicas relevante, al tiempo que reflejan la capacidad de adaptación de la investigación frente a eventos globales.





7. REFERENCIAS



1. Colditz GA. Overview of the epidemiology methods and applications: strengths and limitations of observational study designs. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50 Suppl 1(s1):10-2. doi: 10.1080/10408398.2010.526838.
2. Lu CY. Observational studies: a review of study designs, challenges and strategies to reduce confounding. *Int J Clin Pract*. 2009 May;63(5):691-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02056.x.
3. Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Study designs in clinical research. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c218-21. doi: 10.1159/000235610. Epub 2009 Aug 18.
4. Yang W, Zilov A, Soewondo P, Bech OM, Sekkal F, Home PD. Observational studies: going beyond the boundaries of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 May;88 Suppl 1:S3-9. doi: 10.1016/S0168-8227(10)70002-4.
5. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al; ERICA Consortium. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):989-1000. doi: 10.1056/NEJMoa2202884.
6. e-Madaria E, Sánchez-Marin C, Carrillo I, et al. Design and validation of a patient-reported outcome measure scale in acute pancreatitis: the PAN-PROMISE study. *Gut*. 2021 Jan;70(1):139-147. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320729.
7. Ortiz O, Daca-Alvarez M, Rivero-Sanchez L, et al. An artificial intelligence-assisted system versus white light endoscopy alone for adenoma detection in individuals with Lynch syndrome (TIMELY): an international, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Sep;9(9):802-810. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00187-0. Epub 2024 Jul 19.
8. Teoh AYB, Kitano M, Itoi T, Pérez-Miranda M, et al. Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). *Gut*. 2020 Jun;69(6):1085-1091. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319996
9. Pereira PL, Arnold D, de Baère T, et al. A multicentre, international, observational study on transarterial chemoembolisation in colorectal cancer liver metastases: Design and rationale of CIREL. *Dig Liver Dis*. 2020 Aug;52(8):857-861. doi: 10.1016/j.dld.2020.05.051.



10. Baenas I, Etxandi M, Munguía L, et al. Impact of COVID-19 Lockdown in Eating Disorders: A Multicentre Collaborative International Study. *Nutrients*. 2021 Dec 27;14(1):100. doi: 10.3390/nu14010100. PMID: 35010974;
11. Wong DJN, El-Boghdadly K, Owen R, et al. Emergency Airway Management in Patients with COVID-19: A Prospective International Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology*. 2021 Aug 1;135(2):292-303. doi: 10.1097/ALN.0000000000003791. Erratum in: *Anesthesiology*. 2021 Aug 1;135(2):375. doi: 10.1097/ALN.0000000000003854.
12. COVIDSurg Collaborative. Head and neck cancer surgery during the COVID-19 pandemic: An international, multicenter, observational cohort study. *Cancer*. 2021 Jul 15;127(14):2476-2488. doi: 10.1002/cncr.33320.
13. Hameed S, Wasay M, Soomro BA, et al. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19 Infection: An Observational, Multicenter Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2021;11(2):55-60. doi: 10.1159/000516641.
14. Botta M, Caritg O, van Meenen DMP, et al. Oxygen Consumption with High-Flow Nasal Oxygen versus Mechanical Ventilation- An International Multicenter Observational Study in COVID-19 Patients (PROXY-COVID). *Am J Trop Med Hyg*. 2023 Mar 27;108(5):1035-1041. doi: 10.4269/ajtmh.22-0793.
15. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2019 Mar;21(3):259-267. doi: 10.1016/j.hpb.2018.08.003.
16. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
17. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2019;270(2):348-55. doi: 10.1097/SLA.0000000000002766
18. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar;16(3):175-184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.

19. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jan;162(1):122-134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
20. Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):1951-1968.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.081.
21. Wen L, Javed TA, Yimlamai D, Mukherjee A, Xiao X, Husain SZ. Transient High Pressure in Pancreatic Ducts Promotes Inflammation and Alters Tight Junctions via Calcineurin Signaling in Mice. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1250-1263.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.036.
22. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;16(8):479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2.
23. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca²⁺ Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 3;21(11):4005. doi: 10.3390/ijms21114005.
24. Maléth J, Hegyi P. Ca²⁺ toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview. *Philos. Trans. R. Soc. Lond, B, Biol. Sci*. 2016;371(1700):20150425. doi: 10.1098/rstb.2015.0425.
25. Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O, Peng S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiol Rev*. 2021 Oct 1;101(4):1691-1744. doi: 10.1152/physrev.00003.2021.
26. Hall JC, Crawford HC. The conspiracy of autophagy, stress and inflammation in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Sep;30(5):495-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000097.
27. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017 Nov;153(5):1212-1226. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.071.
28. Kang R, Lotze MT, Zeh HJ, Billiar TR, Tang D. Cell death and DAMPs in acute pancreatitis. *Mol Med*. 2014 Oct 29;20(1):466-77. doi: 10.2119/molmed.2014.00117.

29. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):2008-2023. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041.
30. Carrascal M, Areny-Balagueró A, de-Madaria E, et al. Inflammatory capacity of exosomes released in the early stages of acute pancreatitis predicts the severity of the disease. *J Pathol*. 2022 Jan;256(1):83-92. doi: 10.1002/path.5811.
31. Awad K, Serban MC, Penson P, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2017 Jul-Aug;11(4):972-985.e9. doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.001.
32. Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the antiinflammatory effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 165–70. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283453e41
33. Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells-New mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors*. 2014 May-Jun;40(3):295-302. doi: 10.1002/biof.1157.
34. Gelosa P, Cimino M, Pignieri A, Tremoli E, Guerrini U, Sironi L. The role of HMG-CoA reductase inhibition in endothelial dysfunction and inflammation. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(5):567-77. PMID: 18078008
35. Davignon J, Jacob RF, Mason RP. The antioxidant effects of statins. *Coron Artery Dis*. 2004 Aug;15(5):251-8. doi: 10.1097/01.mca.0000131573.31966.34.
36. Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin SL, Banach M, Sahebkar A. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. *Pharmacol Res*. 2018 Sep;135:230-238. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.014.
37. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998 Mar 31;97(12):1129-35. doi: 10.1161/01.cir.97.12.1129.
38. Laufs U, Endres M, Custodis F, Gertz K, Nickenig G, Liao JK, Böhm M. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation*. 2000 Dec 19;102(25):3104-10. doi: 10.1161/01.cir.102.25.3104.

39. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol*. 2001 Mar;59(3):646-54. doi: 10.1124/mol.59.3.646.
40. Gu MX, Fu Y, Sun XL, Ding YZ, Li CH, Pang W, Pan S, Zhu Y. Proteomic analysis of endothelial lipid rafts reveals a novel role of statins in antioxidation. *J Proteome Res*. 2012 Apr 6;11(4):2365-73. doi: 10.1021/pr300098f.
41. Romano M, Diomede L, Sironi M, Massimiliano L, Sottocorno M, Polentarutti N, Guglielmotti A, Albani D, Bruno A, Fruscella P, Salmona M, Vecchi A, Pinza M, Mantovani A. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest*. 2000 Jul;80(7):1095-100. doi: 10.1038/labinvest.3780115.
42. Oliveira-Junior SA, Carvalho MR, Mendonça MLM, Martinez PF. Anti-Inflammatory Effects of Atorvastatin Therapy in Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Oct;117(4):748-749. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210720.
43. Veillard NR, Brauersreuther V, Arnaud C, Burger F, Pelli G, Steffens S, Mach F. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis*. 2006 Sep;188(1):51-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.015
44. Greca E, Kacimi O, Poudel S, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Michel G, Marzban S, Michel J. Immunomodulatory effect of different statin regimens on regulatory T-cells in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023 Feb 2;9(2):122-128. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac047.
45. Maher BM, Dhonnchu TN, Burke JP, Soo A, Wood AE, Watson RW. Statins alter neutrophil migration by modulating cellular Rho activity--a potential mechanism for statin-mediated pleiotropic effects? *J Leukoc Biol*. 2009 Jan;85(1):186-93. doi: 10.1189/jlb.0608382.
46. Etienne D, Reda Y. Statins and their role in acute pancreatitis: case report and literature review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 191–5. doi: 10.4292/wjgpt.v5.i3.191.
47. de-Madaria E Statins for the prevention of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1765–7. doi: 10.1038/ajg.2017.396



48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: 76509 [Internet]. Madrid: CIMA; [consultado en 1 enero 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/76509/Prospecto_76509.html.
49. Wu BU, Pandol SJ, Liu IL. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut*. 2015 Jan;64(1):133-8. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306564.
50. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):804-11. doi: 10.1001/jama.2012.8439.
51. Mahamid M, Watad A, Bragazzi NL, et al. Chronic Use of Statins and Their Effect on Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Front Pharmacol*. 2018 Jun 29;9:704. doi: 10.3389/fphar.2018.00704.
52. Facciorusso A, Buccino VR, Prete VD, Antonino M, Contaldo A, Muscatiello N. Statins decrease the risk of acute pancreatitis after endoscopic ultrasound fine-needle aspiration of pancreatic cysts. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020 Feb;19(1):74-79. doi: 10.1016/j.hbpd.2019.10.001.
53. Gornik I, Gašparović V, Gubarev Vrdoljak N, Haxiu A, Vucelić B. Prior statin therapy is associated with milder course and better outcome in acute pancreatitis--a cohort study. *Pancreatology*. 2013 May-Jun;13(3):196-200. doi: 10.1016/j.pan.2013.03.008.
54. Ruiz-Rebollo ML, Muñoz-Moreno MF, Mayo-Iscar A, Udaondo-Cascante MA, Nistal RB. Statin intake can decrease acute pancreatitis severity. *Pancreatology*. 2019 Sep;19(6):807-812. doi: 10.1016/j.pan.2019.07.004.
55. Poropat G, Archibugi L, Korpela T, Cárdenas-Jaén K, de-Madaria E, Capurso G. Statin use is not associated with an increased risk of acute pancreatitis-A meta-analysis of observational studies. *United European Gastroenterol J*. 2018 Oct;6(8):1206-1214. doi: 10.1177/2050640618781168.
56. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(1):254-272.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.

57. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy*. 2014 Sep;46(9):799-815. doi: 10.1055/s-0034-1377875.
58. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020 Feb;52(2):127-149. doi: 10.1055/a-1075-4080.
59. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1781-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
60. Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *JOP*. 2002 Nov;3(6):162-8. PMID: 12432182.
61. Zhang Y, Liang Y, Feng Y. An Insight on Pharmacological and Mechanical Preventive Measures of Post-ERCP PANCREATITIS (PEP)—A Review. *Gastroenterol Insights* 2022, 13, 387–403. <https://doi.org/10.3390/gastroent13040038>.
62. Gellért B, Patai ÁV, Hritz I. Update in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Ann Gastroenterol*. 2024 May-Jun;37(3):266-279. doi: 10.20524/aog.2024.0870.
63. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al; U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1414-22. doi: 10.1056/NEJMoa1111103.
64. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Xu Y, Du W. What is impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 106. doi: 10.1186/s12876-018-0837-4.
65. Liu L, Li C, Huang Y, Jin H. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Postoperative Pancreatitis Prevention: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2019 Oct;23(10):1991-2001. doi: 10.1007/s11605-018-3967-7.



66. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc.* 2007 Dec;66(6):1126-32. doi: 10.1016/j.gie.2007.04.012.
67. Park TY, Kang H, Choi GJ, Oh HC. Rectal NSAIDs-based combination modalities are superior to single modalities for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a network meta-analysis. *Korean J Intern Med.* 2022 Mar;37(2):322-339. doi: 10.3904/kjim.2021.410.
68. Sotoudehmanesh R, Ali-Asgari A, Khatibian M, et al. Pharmacological prophylaxis versus pancreatic duct stenting plus pharmacological prophylaxis for prevention of post-ERCP pancreatitis in high risk patients: a randomized trial. *Endoscopy.* 2019 Oct;51(10):915-921. doi: 10.1055/a-0977-3119.
69. Zhang X, Zhang JM, Wei W, Lin H. Nitroglycerin combined with NSAIDs for prevention of post-ERCP pancreatitis: A meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jul 5;103(27):e38764. doi: 10.1097/MD.00000000000038764.
70. Du F, Zhang Y, Yang X, et al. Efficacy of Combined Management with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiography: a Bayesian Network Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2022 Sep;26(9):1982-1997. doi: 10.1007/s11605-022-05352-7.
71. Choi JH, Lee SH, Kim JS, et al. Combinatorial Effect of Prophylactic Interventions for Post-ERCP Pancreatitis among Patients with Risk Factors: A Network Meta-Analysis. *Gut Liver.* 2023 Sep 15;17(5):814-824. doi: 10.5009/gnl220268.
72. Radadiya D, Devani K, Arora S, et al. Peri-Procedural Aggressive Hydration for Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis Prophylaxis: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pancreatology.* 2019 Sep;19(6):819-827. doi: 10.1016/j.pan.2019.07.046.
73. Wang RC, Jiang ZK, Xie YK, Chen JS. Aggressive hydration compared to standard hydration with lactated ringer's solution for prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surg Endosc.* 2021 Mar;35(3):1126-1137. doi: 10.1007/s00464-020-07477-9.

74. Sperna Weiland CJ, Smeets XJNM, Kievit W, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Aggressive fluid hydration plus non-steroidal anti-inflammatory drugs versus non-steroidal anti-inflammatory drugs alone for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (FLUYT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;6(5):350-358. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00057-1.
75. Chen Z, Fu H. Efficacy of Topical Epinephrine in Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2024 Jul 3;35(9):709-717. doi: 10.5152/tjg.2024.23386.
76. Wang G, Xiao G, Xu L, et al. Effect of somatostatin on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and hyperamylasemia: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2018 Jun;18(4):370-378. doi: 10.1016/j.pan.2018.03.002
77. Chiu YJ, Chen SC, Kang YN, et al. Efficacy of gabexate mesilate in preventing post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Formos Med Assoc*. 2021 Apr;120(4):1090-1099. doi: 10.1016/j.jfma.2020.10.034.
78. Sofuni A, Maguchi H, Mukai T, Kawakami H, Irisawa A, Kubota K, Okaniwa S, Kikuyama M, Kutsumi H, Hanada K, Ueki T, Itoi T. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;9(10):851-8; quiz e110. doi: 10.1016/j.cgh.2011.06.033
79. Sahar N, Ross A, Lakhtakia S, et al; Pancreatic Stenting Registry Group. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis using 4-Fr pancreatic plastic stents placed with common-type guidewires: Results from a prospective multinational registry. *Dig Endosc*. 2019 May;31(3):299-306. doi: 10.1111/den.13311.
80. Anderloni A, Fugazza A, Maroni L, Ormando V, Maselli R, Carrara S, Cappello A, Mangiavillano B, Omodei P, Preatoni P, Galtieri PA, Pellegatta G, Repici A. New biliary and pancreatic biodegradable stent placement: a single-center, prospective, pilot study (with video). *Gastrointest Endosc*. 2020 Aug;92(2):405-411. doi: 10.1016/j.gie.2020.02.049.
81. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun;26(6):729-734. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.026.



82. Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Feb;24(4):2012-2019. doi: 10.26355/eurrev_202002_20379.
83. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020 Mar 13;27(2):taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
84. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jan;23(1):3-20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.
85. Dong M, Zhang J, Ma X, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110678. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110678.
86. Cárdenas Jaén K. Síntomas y complicaciones digestivas de la COVID-19. En: Gomollón F, Asociación Española de Gastroenterología (AEG), editores. *Terapéutica en Gastroenterología y Hepatología*. 5ª ed. Diciembre 2023. Editorial Varios; ISBN: 978-84-09-60673-3. <https://terapeuticagastrohepato.aegastro.es>
87. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
88. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al; AGA Institute. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):320-334.e27. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.001.
89. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):667-678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
90. Rogers HK, Choi WW, Gowda N, et al. Frequency and outcomes of gastrointestinal symptoms in patients with Corona Virus Disease-19. *Indian J Gastroenterol*. 2021 Oct;40(5):502-511. doi: 10.1007/s12664-021-01191-7.
91. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, et al; North American Alliance for the Study of Digestive Manifestations of COVID-19. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With



- Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul;19(7):1355-1365.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.041.
92. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020 Aug;95(8):1632-1648. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.003.
93. Deane K, Singh A, Sarfraz A, et al. Correlation of Severity of COVID-19 Disease With Gastrointestinal Manifestations and Liver Injury - A North Brooklyn Community Hospital Experience: A Retrospective Cohort Study. *Cureus.* 2021 Apr 18;13(4):e14543. doi: 10.7759/cureus.14543.
94. Ramachandran P, Onukogu I, Ghanta S, et al. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Dig Dis.* 2020;38(5):373-379. doi: 10.1159/000509774.
95. Patel HK, Kovacic R, Chandrasekar VT, Patel SC, Singh M, Le Cam E, Burton JH, Ray A, Shah JN. Correlation of Gastrointestinal Symptoms at Initial Presentation with Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: Results from a Large Health System in the Southern USA. *Dig Dis Sci.* 2022 Nov;67(11):5034-5043. doi: 10.1007/s10620-022-07384-0.
96. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020 Dec 15;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644.
97. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
98. Hao SR, Zhang SY, Lian JS, et al. Liver Enzyme Elevation in Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Retrospective, Cross-Sectional Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jul;115(7):1075-1083. doi: 10.14309/ajg.0000000000000717.
99. Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, Baumert TF. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology.* 2021 Aug;74(2):1088-1100. doi: 10.1002/hep.31684.
100. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res.* 2020 Aug;50(8):924-935. doi: 10.1111/hepr.13510.

101. Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis. *Liver Int.* 2020 Jun;40(6):1316-1320. doi: 10.1111/liv.14465.
102. Wang F, Wang H, Fan J, et al. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):367-370. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
103. Anand ER, Major C, Pickering O, Nelson M. Acute pancreatitis in a COVID-19 patient. *Br J Surg.* 2020 Jun;107(7):e182. doi: 10.1002/bjs.11657
104. Gadiparthi C, Mohapatra S, Kanna S, Vykuntam V, Chen W. Acute pancreatitis in a patient with COVID-19: a case report. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct 25;6:65. doi: 10.21037/tgh-20-234.
105. Inamdar S, Benias PC, Liu Y, et al; Northwell COVID-19 Research Consortium. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2020 Dec;159(6):2226-2228.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.044.
106. de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan;18(1):3-4. doi: 10.1038/s41575-020-00389-y.
107. Pandanaboyana S, Moir J, Leeds JS, et al; COVID PAN collaborative group. SARS-CoV-2 infection in acute pancreatitis increases disease severity and 30-day mortality: COVID PAN collaborative study. *Gut.* 2021 Jun;70(6):1061-1069. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323364.
108. Monteleone G, Ardizzone S. Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk for Covid-19 Infection? *J Crohns Colitis.* 2020 Sep 16;14(9):1334-1336. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa061.
109. Aziz M, Fatima R, Haghbin H, Lee-Smith W, Nawras A. The Incidence and Outcomes of COVID-19 in IBD Patients: A Rapid Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:e132–e133. doi: 10.1093/ibd/izaa170.
110. Chebli JMF, Queiroz NSF, Damião AOMC, et al. How to manage inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: A guide for the practicing clinician. *World J Gastroenterol.* 2021 Mar 21;27(11):1022-1042. doi: 10.3748/wjg.v27.i11.1022.



111. Taxonera C, Fisac J, Alba C. Can COVID-19 Trigger De Novo Inflammatory Bowel Disease? *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1029-1030. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.026.
112. Calabrese E, Zorzi F, Monteleone G, Del Vecchio Blanco G. Onset of ulcerative colitis during SARS-CoV-2 infection. *Dig Liver Dis*. 2020 Nov;52(11):1228-1229. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.003.
113. Bruni A, Garofalo E, Zuccalà V, et al. Histopathological findings in a COVID-19 patient affected by ischemic gangrenous cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2020 Jul 2;15(1):43. doi: 10.1186/s13017-020-00320-5.
114. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
115. Kichloo A, Dettloff K, Aljadah M, et al. COVID-19 and Hypercoagulability: A Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620962853. doi: 10.1177/1076029620962853.
116. González Lázaro P, Lomas Meneses A, Del Val Zaballos F, Morandeira Rivas A. Ischemic colitis and short bowel disease due to coronavirus disease 2019 (COVID 19). *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Dec;40:406-407. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.08.009.
117. Marasco G, Maida M, Cremon C, Barbaro MR, Stanghellini V, Barbara G. Meta-analysis: Post-COVID-19 functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 Jul;58(1):6-15. doi: 10.1111/apt.17513.
118. Korpela T, Cárdenas-Jaén K, Archibugi L, et al. Chronic use of statins and risk of post-ERCP acute pancreatitis (STARK): Study protocol for an international multicenter prospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2018 Dec;50(12):1362-1365. doi: 10.1016/j.dld.2018.07.042.
119. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007 Oct 20;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.



120. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991 May-Jun;37(3):383-93. doi: 10.1016/s0016-5107(91)70740-2.
121. Spiegel BM, Hays RD, Bolus R, et al. Development of the NIH Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. *Am J Gastroenterol.* 2014 Nov;109(11):1804-14. doi: 10.1038/ajg.2014.237.
122. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol.* 2021 Jan;74(1):148-155. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.040.
123. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel; Wendon, J; Panel members; Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative; Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1047-1081. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.
124. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):41-54. doi: 10.1002/jhbp.515.
125. Kiriyaama S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):17-30. doi: 10.1002/jhbp.512.
126. Martínez-Moneo E, Cárdenas-Jaén K, Fernández-Laso AB, et al. Statin consumption and risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreatology.* 2020 Jul;20(5):801-805. doi: 10.1016/j.pan.2020.05.002.
127. Hakuta R, Nakai Y, Hamada T, et al. Regular Statin Use and Incidence of Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Nov/Dec;54(10):905-910. doi: 10.1097/MCG.0000000000001312.
128. Facciorusso A, Crinò SF, Tacelli M, Antonini F, Fantin A, Barresi L. Chronic use of statins and risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb;15(2):195-202. doi: 10.1080/17474124.2021.1829471.



129. Palomera-Tejeda E, Shah MP, Attar BM, et al. Pharmacological and Endoscopic Interventions for Prophylaxis of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Gastroenterology Res.* 2023 Jun;16(3):149-156. doi: 10.14740/gr1620.
130. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Sep 7;3:17060. doi: 10.1038/nrdp.2017.60.
131. Hookey LC, RioTinto R, Delhaye M, et al. Risk factors for pancreatitis after pancreatic sphincterotomy: a review of 572 cases. *Endoscopy.* 2006 Jul;38(7):670-6. doi: 10.1055/s-2006-925447.
132. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2001 Oct;54(4):425-34. doi: 10.1067/mge.2001.117550.
133. Debenedet AT, Raghunathan TE, Wing JJ, et al. Alcohol use and cigarette smoking as risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Mar;7(3):353-8e4. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.020.
134. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, et al; SEIFRED Group. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2010 Aug;105(8):1753-61. doi: 10.1038/ajg.2010.136.
135. Funatsu E, Masuda A, Takenaka M, et al. History of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis and Acute Pancreatitis as Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis. *Kobe J Med Sci.* 2017 May 15;63(1):E1-E8. PMID: 29434167.
136. Meister T, Heinzow H, Heinecke A, et al. Post-ERCP pancreatitis in 2364 ERCP procedures: is intraductal ultrasonography another risk factor? *Endoscopy.* 2011 Apr;43(4):331-6. doi: 10.1055/s-0030-1256194.
137. Sodhi S, Sahar N, Dar FS. Advances in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An updated review. *Ther Adv Gastroenterol.* 2023;16:17562848231155984. <https://doi.org/10.1177/17562848231155984>.
138. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 May;115(5):766-773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.



139. Mehta D, Kelkar R, Patel N, et al Gastrointestinal Manifestations and Outcomes of COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus*. 2023 Oct 14;15(10):e47028. doi: 10.7759/cureus.47028.
140. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, et al; and the GI-COVID19 Study Group. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results of the Prospective Controlled Multinational GI-COVID-19 Study. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):147-157. doi: 10.14309/ajg.0000000000001541.
141. Chen A, Agarwal A, Ravindran N, To C, Zhang T, Thuluvath PJ. Are Gastrointestinal Symptoms Specific for Coronavirus 2019 Infection? A Prospective Case-Control Study From the United States. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1161-1163.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.036.
142. Tarik A, Soukaina R, Samir M, et al. Gastrointestinal manifestations with COVID-19 virus infection: A Moroccan prospective study. *Arab J Gastroenterol*. 2021 Dec;22(4):305-309. doi: 10.1016/j.ajg.2021.07.004.
143. Murugesan M, Govindarajan R, Prakash L, Murugan CK, Jasmine JJ, Krishnasamy N. In COVID-19 Patients, the Identified Gastrointestinal Symptoms in Tertiary Care Center of India. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2022 Jan-Jun;12(1):24-30. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1371.
144. Matsubara Y, Kiyohara H, Mikami Y, et al; Japan COVID-19 Task Force. Gastrointestinal symptoms in COVID-19 and disease severity: a Japanese registry-based retrospective cohort study. *J Gastroenterol*. 2024 Mar;59(3):195-208. doi: 10.1007/s00535-023-02071-x.
145. Shehab M, Alrashed F, Shuaibi S, Alajmi D, Barkun A. Gastroenterological and hepatic manifestations of patients with COVID-19, prevalence, mortality by country, and intensive care admission rate: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Mar;8(1):e000571. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000571.
146. Printza A, Tedla M, Frajkova Z, Sapolidis K, Triaridis S. Dysphagia Severity and Management in Patients with COVID-19. *Curr Health Sci J*. 2021 Apr-Jun;47(2):147-156. doi: 10.12865/CHSJ.47.02.01.
147. Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, et al; ISARIC4C investigators. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):223-237. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00799-6.

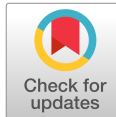


148. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, et al; APASL COVID Task Force, APASL COVID Liver Injury Spectrum Study (APCOLIS Study-NCT 04345640). Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatology*. 2020 Sep;72(3):807-817. doi: 10.1002/hep.31404.
149. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*. 2020 Sep;72(3):807-817. doi: 10.1007/s12072-020-10072-8.
150. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2020 Jun;39(3):268-284. doi: 10.1007/s12664-020-01058-3.
151. Weber S, Hellmuth JC, Scherer C, Muenchhoff M, Mayerle J, Gerbes AL. Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *Gut*. 2021 Oct;70(10):1925-1932. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323800.








8. ANEXO 1. ARTÍCULOS



Original Article

Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography acute pancreatitis: A multicenter, prospective, cohort study

Karina Cárdenas-Jaén,¹ Livia Archibugi,² Goran Poropat,⁶ Taija Korpela,⁷ Patrick Maisonneuve,³ Jose R. Aparicio,¹  Marianne Udd,⁷ Davor Stimac,⁶ Paolo G. Arcidiacono,² Niccolò De Pretis,⁴ Roberto Valente,⁸ Emilio Di Giulio,⁵ Juan A. Casellas,¹ Leena Kylänpää,⁷ Goran Hauser,⁶ Alberto Mariani,² Armando Gabbrielli,⁴ Matthias Löhr,⁸ Giuseppe Vanella,⁵  Mia Rainio,⁷ Lorenzo Brozzi,⁴ Urban Arnelo,⁸ Niklas Fagerström,⁸ Gabriele Capurso^{2,5} and Enrique de-Madaria¹ 

¹Gastroenterology Department, Alicante University General Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain, ²Pancreato-Biliary Endoscopy and Endosonography Division, Pancreas Translational & Clinical Research Center, San Raffaele Scientific Institute IRCCS, Vita-Salute San Raffaele University, ³Division of Epidemiology and Biostatistics, IEO European Institute of Oncology IRCCS, Milan, ⁴Gastroenterology Unit, Department of Medicine, Pancreas Center, University of Verona, Verona, ⁵Digestive and Liver Disease Unit, S. Andrea Hospital, Sapienza University, Rome, Italy, ⁶Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Clinical Hospital Center of Rijeka, University of Rijeka, Rijeka, Croatia, ⁷Gastroenterological Surgery, Abdominal Center, Helsinki University Hospital, University of Helsinki, Helsinki, Finland and ⁸Gastrocentrum, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Objectives: Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) acute pancreatitis (PEP) is a frequent complication of this endoscopic procedure. Chronic statin intake has been linked to lower incidence and severity of acute pancreatitis (AP). Periprocedural rectal administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs is protective against PEP, but the role of chronic acetylsalicylic acid (ASA) treatment is unclear. We aimed to investigate whether statins and chronic ASA intake are associated with lower risk of PEP.

Methods: An international, multicenter, prospective cohort study. Consecutive patients undergoing ERCP in seven European centers were included. Patients were followed-up to detect those with PEP. Multivariate analysis by means of binary logistic regression was performed, and adjusted odds ratios (aORs) were calculated.

Results: A total of 1150 patients were included, and 70 (6.1%) patients developed PEP. Among statins users, 8.1% developed

PEP vs. 5.4% among non-users ($P = 0.09$). Multivariate analysis showed no association between statin use and PEP incidence (aOR 1.68 (95% CI 0.94–2.99, $P = 0.08$)). Statin use had no effect on severity of PEP, being mild in 92.0% of statin users vs. 82.2% in non-statin users ($P = 0.31$). Chronic ASA use was not associated with PEP either (aOR 1.02 (95% CI 0.49–2.13), $P = 0.96$). Abuse of alcohol and previous endoscopic biliary sphincterotomy were protective factors against PEP, while >1 pancreatic guidewire passage, normal bilirubin values, and duration of the procedure >20 minutes, were risk factors.

Conclusions: The use of statins or ASA is not associated with a lower risk or a milder course of PEP.

Key words: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, pancreatitis, prevention, salicylates

INTRODUCTION

ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY (ERCP) is a widely used

therapeutic endoscopic technique¹ and post-ERCP acute pancreatitis (PEP) is its most frequent complication, with an incidence of 3–5%.² Several risk factors for PEP have been described, defining groups of patients with a high probability of developing it.³ PEP is associated with increased morbidity and healthcare expenditure and has a mortality rate of about 3%.⁴ Strategies such as the use of pancreatic stents⁵ or the administration of periprocedural non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)⁶ have been shown to

Corresponding: Enrique de-Madaria, Gastroenterology Department, Alicante University General Hospital, Pintor Baeza 12, 03010, Alicante, Spain. Email: madaria@hotmail.com
Received 7 April 2020; accepted 20 July 2020.

decrease the incidence of PEP. However, the prophylactic effect of NSAIDs on the risk of PEP is controversial since some studies suggest that its efficacy is limited to patients at high risk of PEP.⁷ The effect of chronic NSAID consumption on the risk of PEP has not been investigated.

Statins are lipid-lowering drugs, and besides its effect on lipid metabolism, they have anti-inflammatory properties.⁸ Several studies have addressed the effects of statins on pancreatic diseases. Traditionally, statins have been considered risk factors for acute pancreatitis (AP),^{9,10} but a meta-analysis of observational studies failed to detect an increased risk of AP among statin users.¹¹ A decreased incidence of AP in statin consumers has instead been reported in a meta-analysis of large randomized control trials¹² and in a population-based study.¹³ Patients consuming statins seem to have milder episodes of AP according to a prospective cohort study.¹⁴ Finally, two recent retrospective studies showed a lower incidence of PEP¹⁵ and lower incidence of AP after an ultrasound-guided fine-needle aspiration of cystic lesions of the pancreas,¹⁶ among statin users.

The main aim of this study was to investigate whether the use of statins has a protective effect against PEP.

PATIENTS AND METHODS

THE “STARK PROJECT” (chronic use of **ST**atins and post-ERCP **A**cute pancreatitis **RisK**) was a multicenter, prospective cohort study. The study was carried out in seven centers in five European countries (Spain, Italy, Croatia, Finland, and Sweden) from March 2017 to July 2018 and was developed within the Pancreas 2000 Educational Program (www.pancreas2000.org). The protocol of the study is available elsewhere.¹⁷ The STROBE guidelines for observational studies were followed to report our findings (Appendix S2).¹⁸

The study was approved in January 2017 (study protocol EMP-PARA-2017-01), by a central institutional review board (Alicante University General Hospital Clinical Research Ethics Committee), and later by each participating center, ensuring that it followed good clinical practice guidelines and the recommendations of the 2013 Declaration of Helsinki. The study required informed consent that was obtained from each participating patient.

Patient selection

Patients ≥ 18 years old scheduled for ERCP and willing to participate were included. Patients with ongoing AP, surgically altered biliary anatomy (such as hepatico-jejunostomy or choledoco-duodenostomy), or failure to reach the papilla as well as patients undergoing ERCP for stent removal or exchange were excluded.

Definitions

Post-ERCP acute pancreatitis was defined according to the revised Atlanta classification¹⁹ as having at least two of the following three criteria: (i) typical abdominal pain; (ii) serum lipase or amylase at least three times the upper limit of normal range (we added from the Cotton criteria²⁰ that the increase should be measured > 24 hours after the ERCP); and/or (iii) characteristic findings of AP on imaging. The severity of PEP was classified following the revised Atlanta classification.¹⁹

Patients consuming statins (any statin at any dose) during at least the previous 2 months were considered as chronic statin consumers.¹³ ASA consumers were defined similarly. Aiming to evaluate if there is a short-term effect of statins, it was recorded which subjects with chronic statin use took the drug the night before the procedure. Patients drinking any amount of alcohol were considered as alcohol consumers and were further divided into active or ever consumers of alcohol.

Study endpoints

Primary outcome

The primary outcome was to compare the incidence and relative risk of PEP between users of statins and non-users of statins. Subgroup analysis included type of statin and dosing and the consumption of statins the night before the procedure.

Secondary outcomes

The secondary outcome was to investigate the effect of chronic use of other drugs (particularly of ASA) on the incidence of PEP, the effect of other factors on the incidence of PEP, and the association between the use of statins and ASA and the severity of PEP.¹⁷

Data acquisition

Data were prospectively acquired by researchers from the participating centers. After informed consent, the patients were interviewed before and immediately after ERCP. According to local clinical practice, most of the patients were admitted for 24 hours after the procedure to monitor for possible post-ERCP complications, including PEP. Patients discharged earlier were instructed to return in case of concerning symptoms (persistent abdominal pain, nausea, vomiting, fever, gastrointestinal bleeding etc.). Names and identification data of the patients were not recorded on the electronic case report form in order to ensure confidentiality

in accordance with data protection laws. Data monitoring was performed by one of the collaborators (KCJ).

Sample size

The sample size calculation was based on a presumed 5% incidence of PEP among non-statin users,² an expected 1:3 ratio of statin users to non-users,¹³ and a 70% decrease of PEP rate among statin users.^{13,21} The alpha-error was set to 0.05, and the beta-error was set to 0.20. A sample of 1016 patients was accordingly calculated.

Statistical analysis

The results are expressed as the mean (standard deviation, SD), median (interquartile range), or *n* (%). Normality was assessed by means of the Shapiro–Wilk test. For bivariate analysis, quantitative variables were compared with qualitative variables by means of the Student *t*-test and Mann–Whitney *U*-test for two categories or with ANOVA/Kruskal–Wallis tests for more than two categories. Qualitative variables were compared with the chi-square test or Fisher's exact test if needed. Multivariate analysis was performed by means of binary logistic regression. Incidence, odds ratio (OR), and adjusted OR (aOR) were used as measures of the frequency and strength of association, and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for OR and aOR. Both OR (95% CI) and aOR (95% CI) were calculated by means of binary logistic regression (bivariate and multivariate analysis, respectively). The multivariate model included those variables that reached statistical significance in the bivariate analysis ($P < 0.05$) (procedure time > 20 minutes and previous ERCP with sphincterotomy), those variables considered as definite risk factors of PEP according to the 2014 ESGE guidelines² (suspected of Oddi dysfunction, female gender, previous AP, cannulation attempts duration > 10 minutes, pancreatic guidewire passages > 1 and pancreatic injection), and the prophylactic measures such as periprocedural rectal administration of diclofenac or indomethacin or placement of a pancreatic stent. All statistical tests were two-tailed, and *P*-values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Post-hoc analysis

In order to homogenize both treatment groups (statin users and non-users), a Propensity Score post-hoc analysis was performed (Appendix S1). The variables included in the Propensity Score were the basal characteristics of the patients (age, gender, IBM, diabetes mellitus, active alcohol, active smoke and recruitment center) and all variables

considered as "at risk" (definite and likely) for PEP by the latest 2020 ESGE guidelines²² (previous AP, previous PEP, non-chronic pancreatitis, normal bilirubin levels, dilated bile duct, sphincter of Oddi dysfunction, difficult biliary cannulation, pancreatic guidewire passages > 1, Wirsung contrast injection, precut, transpancreatic sphincterotomy).

RESULTS

Baseline characteristics

BASELINE CHARACTERISTICS ARE shown in Table 1. A total of 1150 patients (48.8% females) were enrolled with a mean age of 68.4 years (SD 14.5 years). Seventy-one (6.2%) patients had a diagnosis of chronic pancreatitis, and 155 (13.5%) had previous episodes of AP.

Three hundred and nine patients (26.9%) were chronic statin users. There were differences between centers in the prevalence of statin consumption; although most centers had a frequency of statin users ranging from 20% to 30%, two centers did not follow this trend, namely Verona (7.7%) and Alicante (40.9%) (Table 1). Atorvastatin (47.9%) and Simvastatin (30.7%) were the most frequently consumed statins (Table 2). Patients consuming statins were significantly older, had a higher body mass index, had a higher frequency of diabetes, and were mostly men (see Table 1). One hundred and sixty-six patients (14.4%) consumed ASA (Table 2), and 89 (7.7%) patients consumed both ASA and statins.

The main indication to perform ERCP was the presence of common bile duct stones (51.2%) followed by obstructive jaundice due to pancreatic cancer (18.2%) and acute cholangitis (14.8%) (Table 2).

The characteristics and findings of the endoscopic procedures are shown in Table 2. Prophylactic strategies against the development of PEP were used in 83.2% of the patients, and these were mainly periprocedural NSAIDs (88.7%) and pancreatic stenting (11.3%).

One hundred and twenty-nine patients (11.2%) had at least one post-ERCP complication. Seventy patients (6.1%) developed PEP, of which 59 (84.3%) had a mild course of the disease (Table 3). Three patients with PEP died – two patients due to severe AP and one patient with mild pancreatitis who died from septic shock from aspirative pneumonia due to ERCP. Other post-ERCP complications are shown in Table 3, with bleeding and acute cholangitis being the most frequent after PEP.

Statin use and incidence of PEP

The rate of PEP was 25/309 (8.1%) in statin users vs. 45/841 (5.4%) in non-statin users. Bivariate analysis showed

Table 1 Baseline characteristics

	Baseline characteristics N (%) or mean \pm SD			P
	Overall N = 1150	No statin intake N = 841 (73.1%)	Chronic statin intake N = 309 (26.9%)	
Age (years)	68.4 \pm 14.5	66.6 \pm 15.5	73.14 \pm 10.0	<0.001
Sex (female)	561 (48.8%)	429 (51.0%)	132 (42.7%)	0.01
BMI (kg/m ²)	26.1 \pm 4.9	25.7 \pm 4.9	27.3 \pm 5.1	<0.001
Diabetes	277 (24.1%)	150 (17.9%)	127 (41.2%)	<0.001
Previous acute pancreatitis	155 (13.5%)	112 (13.5%)	43 (13.9%)	0.81
Chronic pancreatitis	71 (6.2%)	53 (6.3%)	18 (5.8%)	0.80
Active smoking	196 (17.0%)	154 (18.6%)	42 (13.9%)	0.07
Active alcohol intake	262 (22.8%)	196 (23.7%)	66 (22.0%)	0.55
Patients by center				<0.001
Alicante (Spain)	264 (22.9%)	156 (59.1%)	108 (40.9%)	
Helsinki (Finland)	198 (17.2%)	138 (69.7%)	60 (30.3%)	
Karolinska (Sweden)	103 (8.9%)	78 (75.7%)	25 (24.3%)	
Milan (Italy)	145 (12.6%)	106 (73.1%)	39 (26.9%)	
Rijeka (Croatia)	196 (17.0%)	155 (79.1%)	41 (20.9%)	
Rome (Italy)	102 (8.9%)	77 (75.5%)	25 (24.5%)	
Verona (Italy)	142 (12.3%)	131 (92.3%)	11 (7.7%)	

BMI, body mass index; SD, standard deviation. Significant differences are shown in bold.

no statistical association between PEP and chronic statin intake ($P = 0.09$), type of statin, or dose employed (Table 2). The frequency of PEP according to statin use by center is shown in Table S1. The consumption of statins the night before the procedure (166 patients) was not associated with a decreased risk of PEP (15/166 (9.0%) vs. 55/984 (5.6%), $P = 0.09$) (Table 2). Multivariate analysis showed that chronic use of statins was not associated with PEP (aOR 1.68 (95% CI 0.941–2.994), $P = 0.08$) (Table 2). Again, no association was found in multivariate analysis between consuming statins the night before and the risk of PEP (aOR 1.76 (95% CI 0.881–3.50), $P = 0.110$) (data not shown).

Effects of other drugs and factors on the incidence of PEP

The rate of PEP was 11/166 (6.6%) in patients reporting chronic ASA intake compared to 59/984 (5.9%) in non-ASA users ($P = 0.75$), and there were no associations with any other drugs either. Bivariate analysis showed that female gender, procedure time > 20 minutes, normal bilirubin level < 1.2 mg/dL, difficult biliary cannulation, and >1 pancreatic guidewire passage were risk factors for developing PEP, while ever alcohol consumption and previous ERCP with biliary sphincterotomy were protective factors (Table 2). Multivariate analysis showed a lower risk of PEP

for previous ERCP with biliary sphincterotomy (aOR 0.29 (95% CI 0.10–0.84), $P = 0.02$) and ever alcohol consumption (aOR 0.49 (95% CI 0.24–1.00), $P = 0.049$), while increased risk of PEP was associated with >1 pancreatic guidewire passages (aOR 2.08 (95% CI 1.03–4.18), $P = 0.04$), procedure time > 20 minutes (aOR 1.92 (95% CI 1.04–3.57), $P = 0.04$), and normal bilirubin level < 1.2 mg/dL (aOR 2.75 (95% CI 1.59–4.74), $P < 0.001$). There was no association between the incidence of PEP and chronic ASA intake nor with other recognized prophylactic measures like the placement of a pancreatic stent or periprocedural rectal NSAID administration (Table 2).

Use of statins and severity of PEP

Neither chronic statin use nor the use of statins the night before the procedure was associated with milder PEP (Table S2).

Post-hoc analysis. Propensity score matching (Appendix S1)

After having homogenized the two treatment groups there was no association between statin intake and the incidence of PEP 1.17 (0.623–2.260) $P = 0.603$, consistent with the previous analysis.

Table 2 Relationship between independent variables and post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis

Variables	PEP/ N = 70	No PEP/ N = 1080	Bivariate analysis/ OR (95% CI)	P-value	Multivariate analysis/aOR (95% CI)	P-value
Demographic data						
Sex (female) N = 561	43 (61.4%)	518 (47.9%)	1.73 (1.05–2.84)	0.03	1.48 (0.83–2.63)	0.18
Age (years) mean ± SD	67.5 ± 15.1	68.4 ± 14.5	1.00 (0.98–1.01)	0.58		
BMI (kg/m ²) mean ± SD	25.2 ± 4.4	26.2 ± 5.0	0.96 (0.91–1.01)	0.11		
Ever smoking N = 454	21 (30.9%)	433 (41.5%)	0.63 (0.37–1.07)	0.09		
Active smoking N = 196	9 (13.2%)	187 (17.6%)	0.72 (0.35–1.47)	0.36		
Ever alcohol intake N = 348 [†]	12 (18.2%)	336 (32.5%)	0.46 (0.24–0.88)	0.02	0.49 (0.24–1.00)	0.049
Clinical data						
Diabetes N = 277	11 (15.7%)	266 (24.7%)	0.57 (0.29–1.10)	0.09		
Chronic respiratory failure N = 78	6 (8.6%)	72 (6.7%)	1.31 (0.55–3.12)	0.55		
Chronic Kidney Failure N = 130	11 (15.7%)	119 (11.0%)	1.50 (0.77–2.94)	0.24		
Stroke N = 64	6 (8.6%)	58 (5.4%)	1.65 (0.69–3.96)	0.27		
Heart failure N = 104	4 (5.7%)	100 (9.3%)	0.59 (0.21–1.66)	0.32		
Coronary disease N = 135	9 (12.9%)	126 (11.7%)	1.11 (0.54–2.30)	0.77		
Previous acute pancreatitis N = 155	9 (13.0%)	146 (13.6%)	0.25 (0.46–1.95)	0.89	1.11 (0.49–2.53)	0.80
Previous PEP N = 8	1 (1.4%)	7 (0.7%)	2.23 (0.27–18.4)	0.46		
Chronic pancreatitis N = 71	3 (4.5%)	68 (6.4%)	0.68 (0.21–2.23)	0.53		
Pharmacological data						
Chronic statin intake N = 309	25 (35.7%)	284 (26.3%)	1.56 (0.94–2.59)	0.09	1.68 (0.94–2.99)	0.08
Statin intake the night before N = 166	15 (21.4%)	151 (14.0%)	1.67 (0.92–3.03)	0.09		
Simvastatin N = 95	9 (12.9%)	86 (8.0%)	1.70 (0.82–3.55)	0.16		
Rosuvastatin N = 30	2 (2.9%)	28 (2.6%)	1.10 (0.26–4.73)	0.89		
Pravastatin N = 16	1 (1.4%)	15 (1.4%)	1.03 (0.13–7.90)	0.98		
Atorvastatin N = 148	13 (18.6%)	135 (12.5%)	1.60 (0.85–2.99)	0.15		
Fluvastatin N = 6	1 (1.4%)	5 (0.5%)	3.11 (0.36–27.0)	0.30		
Lovastatin N = 4	0 (0.0%)	4 (0.4%)	0.00 (0.00–0.00)	1.00		
Pitavastatin N = 2	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0.00 (0.00–0.00)	1.00		
Atorvastatin (dose mg) ± SD	25.4 ± 18.9	24.0 ± 14.4	1.01 (0.97–1.04)	0.75		
Simvastatin (dose mg) ± SD	21.1 ± 15.4	21.7 ± 11.4	1.00 (0.94–1.06)	0.88		
Heparin N = 295	13 (18.6%)	282 (26.3%)	0.64 (0.35–1.19)	0.16		
Chronic ASA N = 166	11 (15.7%)	155 (14.4%)	1.11 (0.57–2.17)	0.75	1.02 (0.49–2.13)	0.96
Fibrates N = 25	2 (2.9%)	23 (2.1%)	1.35 (0.31–5.85)	0.69		
Insulin N = 128	3 (4.3%)	125 (11.6%)	0.34 (0.11–1.10)	0.07		
Metformin N = 129	3 (4.3%)	126 (11.7%)	0.34 (0.11–1.09)	0.07		
Incretin N = 39	3 (4.7%)	36 (3.3%)	1.29 (0.39–4.31)	0.68		
Indications for ERCP						
Acute cholangitis N = 170	8 (11.4%)	162 (15.0%)	0.73 (0.34–1.56)	0.42		
Pancreatic stones N = 31	2 (2.9%)	29 (2.7%)	1.06 (0.25–4.55)	0.93		
Pancreatic duct stricture N = 47	3 (4.3%)	44 (4.1%)	1.05 (0.32–3.41)	0.93		
Choledocholithiasis N = 592	29 (41.4%)	563 (52.2%)	0.65 (0.40–1.06)	0.08		
Benign biliary stricture N = 89	9 (12.9%)	80 (7.4%)	1.84 (0.88–3.85)	0.10		
Undefined biliary stricture N = 58	6 (8.6%)	52 (4.8%)	1.85 (0.77–4.48)	0.17		
Malignant obstructive jaundice due to pancreatic cancer N = 209	11 (15.7%)	198 (18.3%)	0.83 (0.43–1.61)	0.58		
Cholangiocarcinoma N = 63	2 (2.9%)	61 (5.6%)	0.49 (0.12–2.05)	0.33		
Wirsung rupture N = 10	1 (1.4%)	9 (0.8%)	1.72 (0.22–13.8)	0.61		
Pancreas divisum N = 6	0 (0.0%)	6 (0.6%)	0.00 (0.00–0.00)	1.00		

Table 2 (Continued)

Variables	PEP/ N = 70	No PEP/ N = 1080	Bivariate analysis/ OR (95% CI)	P-value	Multivariate analysis/aOR (95% CI)	P-value
Sphincter of Oddi dysfunction diagnosed by Milwaukee criteria (31) N = 5	1 (1.4%)	4 (0.4%)	3.90 (0.43–35.3)	0.23	5.88 (0.53–65.0)	0.15
Prophylactic NSAIDs						
Indomethacin suppository N = 421	29 (41.4%)	392 (36.3%)	1.24 (0.76–2.03)	0.40		
Diclofenac suppository N = 429	28 (40.0%)	401 (37.1%)	1.13 (0.69–1.85)	0.63		
Periprocedural NSAIDs N = 850	57 (81.4%)	793 (73.4%)	1.59 (0.86–2.94)	0.14	1.40 (0.61–3.18)	0.43
Data relating to the procedure						
Dilated bile duct (>6 mm) N = 815	44 (66.7%)	771 (73.4%)	0.73 (0.43–1.23)	0.24		
Peripapillary diverticulum N = 190	11 (15.7%)	179 (16.6%)	0.94 (0.48–1.82)	0.85		
Previous endoscopic biliary sphincterotomy/N = 266	6 (8.6%)	260 (24.1%)	0.30 (0.13–0.69)	0.005	0.29 (0.10–0.84)	0.02
Endoscopist experienced in ERCP(>200 or > 40/year)	56 (80.0%)	924 (85.6%)	0.68 (0.37–1.24)	0.21	–	
Procedure time (>20 min) N = 646	49 (70.0%)	597 (55.6%)	1.86 (1.10–3.15)	0.02	1.92 (1.04–3.57)	0.04
Normal bilirubin level (<1.2) N = 408	34 (49.3%)	374 (35.0%)	1.81 (1.11–2.94)	0.02	2.75 (1.59–4.74)	<0.001
Difficult biliary cannulation(>10 min; >5 attempts) N = 377	34 (49.3%)	343 (32.0%)	2.06 (1.26–3.36)	0.004	1.19 (0.64–2.20)	0.58
Cannulation failure N = 55	5 (7.1%)	50 (4.6%)	1.59 (0.61–4.11)	0.34		
Precut sphincterotomy N = 93	9 (12.9%)	84 (7.8%)	1.75 (0.84–3.64)	0.14		
Sphincterotomy N = 208	17 (24.3%)	191 (17.7%)	1.49 (0.84–2.63)	0.17		
Transpancreatic sphincterotomy N = 122	12 (17.1%)	110 (10.2%)	1.82 (0.95–3.50)	0.07		
Papillary balloon dilatation N = 81	1 (1.4%)	80 (7.4%)	0.18 (0.03–1.32)	0.09		
Bile duct stenting N = 455	26 (37.1%)	429 (39.8%)	0.89 (0.54–1.47)	0.66		
>1 Pancreatic guidewire passage N = 338	29 (41.4%)	309 (28.6%)	1.76 (1.08–2.89)	0.02	2.08 (1.03–4.18)	0.04
>1 Wirsung contrast injection N = 217	16 (22.9%)	201 (18.7%)	1.29 (0.72–2.30)	0.39	0.87 (0.38–1.98)	0.74
Pancreatic stenting N = 108	9 (12.9%)	99 (9.2%)	1.46 (0.70–3.03)	0.31	0.71 (0.27–1.87)	0.49
Fluid therapy						
Normal saline N = 381	23 (32.9%)	358 (33.2%)	0.98 (0.59–1.65)	0.95		
Lactate ringer N = 131	11 (15.7%)	120 (11.1%)	1.49 (0.76–2.91)	0.25		
Dextrose N = 8	1 (1.4%)	7 (0.6%)	2.22 (0.27–18.3)	0.46		
Acetate ringer N = 305	19 (27.5%)	286 (26.6%)	1.05 (0.61–1.81)	0.87		

The multivariate model included chronic statin intake, chronic acetylsalicylic acid intake, pancreatic stenting, non-steroidal anti-inflammatory drugs, those variables with statistical significance ($P < 0.05$) (procedure time more than 20 minutes and previous ERCP with sphincterotomy) in bivariate analysis, and variables considered to be a definite risk factor for PEP according to the 2014 ESGE guidelines² (suspected of Oddi dysfunction, female gender, previous AP, cannulation attempts duration > 10 minutes, pancreatic guidewire passages > 1 and pancreatic injection).

aOR, adjusted OR; ASA, aminosalicylic acid; BMI, body mass index; CI, confidence interval; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; NA, not applicable (variable not included in the multivariate analysis); NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs (periprocedural indomethacin or diclofenac suppository); OR, odds ratio; PEP, post-ERCP acute pancreatitis.

†Active or past alcohol intake.

Significant differences are shown in bold.

DISCUSSION

THIS IS THE first prospective observational study that has attempted to evaluate the association between statin consumption and risk of PEP. Our results suggest that there is no association between these variables.

Although population-based studies have shown that statins have protective properties against the development of AP,¹³ there is limited scientific evidence to suggest that this potential effect can be extrapolated to patients undergoing ERCP. A retrospective study involving 958 patients¹⁵ concluded that the use of statins decreases the risk of PEP.

Table 3 Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications

Complication	n (%)
Post-ERCP acute pancreatitis	70 (6.1)
Mild	59 (84.3)
Moderate	7 (10)
Severe	4 (5.7)
Bleeding	27 (2.3)
Acute cholangitis	26 (2.3)
Biliary perforation	4 (0.3)
Duodenal perforation	3 (0.3)
Aspirative pneumonia	1 (0.1)

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Two patients had two complications – one had bleeding and acute cholangitis and the other had acute pancreatitis and aspirative pneumonia.

Discordant results could be justified by differences in study design, most importantly by its retrospective nature, the involvement of only two centers, the definition of statin use and the limited number of variables used in the multivariate analysis. In a multicenter Spanish retrospective study involving more than 700 patients, statins were not protective against PEP.²¹ Finally, a recent retrospective study including 2664 consecutive patients submitted to ERCP, showed no association between statin intake and incidence of PEP 1.08 (95% CI, 0.67–1.72) $P = 0.76$.²³

Because the pharmacokinetics of statins might influence their potential effect on the risk of PEP, the type of statin, dose employed, and time of last consumption were also evaluated in the present study. No significant association was found with any of these variables, nor with a milder course of PEP. Our results showed no association between risk of PEP and use of ASA or other drugs (fibrates, heparins, oral antidiabetics, insulin, etc.). We can hypothesize that chronic ASA use aimed to inhibit platelet function is given at doses that do not have sufficient anti-inflammatory properties to affect the incidence of PEP. We also found no association between the use of periprocedural rectal NSAIDs (indometacin/diclofenac) on the risk of PEP. Furthermore, 83% of patients received periprocedural prophylactic treatments, limiting the possibility to observe a difference with those not receiving such treatments.

Our study showed that alcohol consumption and previous endoscopic biliary sphincterotomy are protective factors against the development of PEP. Alcohol abuse is known to damage the pancreatic gland and might lead to chronic pancreatitis,^{24,25} which has been associated with a lower risk of PEP.^{26,27} Although we detected a lower incidence of PEP among patients with a diagnosis of chronic pancreatitis, the results were not statistically significant. The relationship

between alcohol use and lower risk of PEP remained significant after entering chronic pancreatitis in the multivariate analysis (aOR 0.45 (95% CI 0.22–0.95), $P = 0.04$) (data not shown). To our knowledge, this relationship has not been documented before, and it has even been reported that alcohol intake is a risk factor for PEP.²⁸ Smoking, another risk factor for chronic pancreatitis, was not associated with reduced risk of PEP (Table 2).

In our study, previous sphincterotomy was a protective factor against PEP. As expected, most of those patients (90.8%) did not have a difficult biliary cannulation ($P < 0.001$, data not shown), a condition that has been described as a risk factor for PEP.²⁷ In fact, difficult biliary cannulation reached significance ($P = 0.003$) in the bivariate analysis, but not in the multivariate analysis in favor of previous endoscopic biliary sphincterotomy that reaches significance in both analyses. This condition allows ERCP to be less aggressive, because biliary cannulation is easier, and the access of the sphincterotome to the bile duct is more distant to the pancreatic orifice. Therefore, injury to the pancreas is unlikely and a new sphincterotomy is not needed in most cases.

Concerning other variables that reached significance as risk factors, our results are consistent with those that have previously been reported, namely >1 pancreatic guidewire passage,²⁹ procedure time >20 minutes,³⁰ and normal bilirubin level < 1.2 mg/dL.^{27,31}

A strength of our study is that it was an multicenter, prospective, carefully designed study involving 1150 patients. Also, we used an extensive multivariate model and propensity score matching in order to adequately establish the independent risk derived from each variable.

Regarding limitations, the sample size was calculated assuming a 70% reduction in the incidence of PEP among statin users, based on the results of a retrospective observational study conducted in general population¹³ (there were no publications assessing the relationship between PEP incidence and statin consumption). However, this is probably an optimistic prediction for our study. Besides, because some of the participating centers gave early discharge (Karolinska and Helsinki University Hospitals), some cases of AP might have been lost due to lack of consultation. Finally, the proportion of patients consuming statins and developing PEP was different between centers, suggesting different populations.

In conclusion, statin and ASA use are not associated with a lower risk or a milder course of PEP. Abuse of alcohol and previous endoscopic biliary sphincterotomy are protective factors against PEP, while >1 pancreatic guidewire passage, normal bilirubin values, and duration of the procedure >20 minutes are risk factors.

ACKNOWLEDGMENTS

THIS STUDY WAS conducted through Pancreas 2000, the post-graduate educational program of the European Pancreatic Club (EPC). We thank Dr. Pedro Zapater for his support in the Propensity Score Matching analysis.

CONFLICT OF INTEREST

AUTHORS DECLARE NO conflicts of interests for this article.

FUNDING INFORMATION

FINANCIAL SUPPORT FROM Acibadem University and Karolinska Institute is greatly acknowledged. G. Poropat received a grant from the Foundation of the University of Rijeka for the project “Statins for prevention of post-ERCP pancreatitis” (869.10.2250) in order to attend the Pancreas 2000 Educational Program meetings. No further specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors was received.

REFERENCES

- 1 Peery AF, Crockett SD, Murphy CC *et al.* Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology* 2019; **156**: 254–72.
- 2 Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ *et al.* Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline - updated June 2014. *Endoscopy* 2014; **46**: 799–815.
- 3 Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA *et al.* A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1414–22.
- 4 Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G *et al.* Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 1781–8.
- 5 Sahar N, Ross A, Lakhtakia S *et al.* Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis using 4-Fr pancreatic plastic stents placed with common-type guidewires: results from a prospective multinational registry. *Dig Endosc.* 2019; **31**: 299–306.
- 6 Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Xu Y, Du W. What is impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2018; **18**: 106.
- 7 Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL *et al.* Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients. *Gastroenterology* 2016; **150**: 911–9.
- 8 Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 2011; **22**: 165–70.
- 9 de-Madaria E. Statins for the prevention of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017; **112**: 1765–7.
- 10 Etienne D, Reda Y. Statins and their role in acute pancreatitis: case report and literature review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; **5**: 191–5.
- 11 Poropat G, Archibugi L, Korpela T, Cardenas-Jaen K, de Madaria E, Capurso G. Statin use is not associated with an increased risk of acute pancreatitis. A meta-analysis of observational studies. *United European Gastroenterol J* 2018; **6**: 1206–14.
- 12 Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P *et al.* Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012; **308**: 804–11.
- 13 Wu BU, Pandol SJ, Liu IL. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut* 2015; **64**: 133–8.
- 14 Gornik I, Gasparovic V, Gubarev Vrdoljak N, Haxiu A, Vucelic B. Prior statin therapy is associated with milder course and better outcome in acute pancreatitis—a cohort study. *Pancreatology* 2013; **13**: 196–200.
- 15 Mahamid M, Watad A, Bragazzi NL *et al.* Chronic use of statins and their effect on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Front Pharmacol* 2018; **9**: 704.
- 16 Facciorusso A, Buccino VR, Prete VD, Antonino M, Contaldo A, Muscatiello N. Statins decrease the risk of acute pancreatitis after endoscopic ultrasound fine-needle aspiration of pancreatic cysts. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; **19**: 74–9.
- 17 Korpela T, Cardenas-Jaen K, Archibugi L *et al.* Chronic use of statins and risk of post-ERCP acute pancreatitis (STARK): study protocol for an international multicenter prospective cohort study. *Dig Liver Dis.* 2018; **50**: 1362–5.
- 18 von Elm E, Altman DG, Egger M *et al.* The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; **370**: 1453–7.
- 19 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C *et al.* Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; **62**: 102–11.
- 20 Cotton PB, Lehman G, Vennes J *et al.* Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; **37**: 383–93.
- 21 Martinez-Moneo E, Cardenas-Jaen K, Fernandez-Laso AB *et al.* Statin consumption and risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreatology* Published online: 7 May 2020; <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.002>
- 22 Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L *et al.* ERCP-related adverse events: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2020; **52**: 127–49.
- 23 Hakuta R, Nakai Y, Hamada T *et al.* Regular statin use and incidence of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* Published online: 30 Dec 2019; <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001312>

- 24 Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis. *Visc Med* 2019; **35**: 73–81.
- 25 Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T *et al.* Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2017; **3**: 17060.
- 26 Hookey LC, RioTinto R, Delhaye M, Baize M, Le Moine O, Deviere J. Risk factors for pancreatitis after pancreatic sphincterotomy: a review of 572 cases. *Endoscopy* 2006; **38**: 670–6.
- 27 Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB *et al.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; **54**: 425–34.
- 28 Debenedet AT, Raghunathan TE, Wing JJ, Wamsteker EJ, DiMagno MJ. Alcohol use and cigarette smoking as risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 353-8e4.
- 29 Testoni PA, Mariani A, Giussani A *et al.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 1753–61.
- 30 Funatsu E, Masuda A, Takenaka M *et al.* History of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and acute pancreatitis as risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Kobe J Med Sci* 2017; **63**: E1–E8.
- 31 Meister T, Heinzow H, Heinecke A, Hoehr R, Domschke W, Domagk D. Post-ERCP pancreatitis in 2364 ERCP procedures: is intraductal ultrasonography another risk factor? *Endoscopy* 2011; **43**: 331–6.

SUPPORTING INFORMATION

ADDITIONAL SUPPORTING INFORMATION may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

Table S1. Chronic statin use and incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis per center.

Table S2. Use of statins or ASA and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis.

Appendix S1. Propensity score.

Appendix S2. STROBE Statement. Checklist of items that should be included in reports of cohort studies.



ORIGINAL ARTICLE

Gastrointestinal symptoms and complications in patients hospitalized due to COVID-19, an international multicentre prospective cohort study (TIVURON project)



Karina Cárdenas-Jaén^a, Sergio A. Sánchez-Luna^b, Alicia Vaillo-Rocamora^a, Micaela Riat Castro-Zocchi^c, Laura Guberna-Blanco^c, Daniel Useros-Brañas^d, José M. Remes-Troche^e, Antonio Ramos-De la Medina^e, Bryan A. Priego-Parra^e, José A. Velarde-Ruiz Velasco^f, Pedro Martínez-Ayala^f, Álvaro Urzúa^g, Dannette Guíñez-Francois^h, Katarzyna M. Pawlakⁱ, Katarzyna Kozłowska-Petriczko^j, Irati Gorroño-Zamalloa^k, Clara Urteaga-Casares^k, Inmaculada Ortiz-Polo^l, Adolfo del Val Antoñana^l, Edgard E. Lozada-Hernández^m, Enrique Obregón-Moreno^m, Guillermo García-Rayadoⁿ, María José Domper-Arnalⁿ, Diego Casas-Deza^o, Elena I. Esteban-Cabello^p, Luis A. Díaz^q, Arnoldo Riquelme^q, Helena Martínez-Lozano^r, Francisco Navarro-Romero^s, Ignasi Olivast^t, Guillem Iborra-Muñoz^u, Alicia Calero-Amaro^v, Ibán Caravaca-García^v, Francisco J. Lacueva-Gómez^v, Rubén Pastor-Mateu^w, Berta Lapeña-Muñoz^x, Violeta Sastre-Lozano^y, Nazaret M. Pizarro-Vega^z, Luigi Melcarne^A, Marc Pedrosa-Aragón^B, José J. Mira^{C,D}, Aurora Mula MStat^C, Irene Carrillo^D, Enrique de-Madaria^{a,E,*}

^a Gastroenterology Department, Dr. Balmis General University Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^b Basil I, Hirschowitz Endoscopic Center of Excellence, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States

^c Gastroenterology Department, La Princesa University Hospital and IIS-Princesa & Biomedical Research Center on Liver and Digestive Diseases Network (CIBEREHD), Madrid, Spain

^d Internal Medicine Department, La Princesa University Hospital & IIS-Princesa, Madrid, Spain

^e Gastroenterology Department, Spanish Hospital of Veracruz & Medical Biological Research Institute, Veracruz University, Veracruz, Mexico

^f Gastroenterology Department, Civil Hospital of Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Mexico

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; ARBs, angiotensin II receptor blockers; AUC, areas under the curve; Cis, confidence intervals; COVID-19, coronavirus disease; CRP, C-reactive protein; GI, gastrointestinal; ICU, intensive care unit; IL-6, interleukin-6; IQR, interquartile range; NPV, negative predictive value; PCR, polymerase chain reaction; PPV, positive predictive value; ROC, receiver operating characteristic; Se, sensibility; SOFA, sepsis-related organ failure assessment; SARS, severe acute respiratory syndrome; SARS-CoV2, severe acute respiratory syndrome coronavirus; SAG, Spanish Association of Gastroenterology; Sp, specificity; SD, standard deviation; TMPRSS2, transmembrane protease serine 2; WHO, World Health Organization.

* Corresponding author.

E-mail address: emadaria@umh.es (E. de-Madaria).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.10.007>

0210-5705/© 2022 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

- ^g Gastroenterology Section, Internal Medicine Department, Clinical Hospital University of Chile, Santiago, Chile
- ^h Internal Medicine Department, Clinical Hospital University of Chile, Santiago, Chile
- ⁱ Gastroenterology Department, Endoscopy Unit, Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Szczecin, Poland
- ^j Gastroenterology and Internal Medicine Department, SPWSZ Hospital, Szczecin, Poland
- ^k Gastroenterology Department, University Hospital of Arava, Vitoria-Gasteiz, Spain
- ^l Gastroenterology Unit, Digestive Diseases Department, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain
- ^m General Surgery Service, Department of Diseases of the Digestive Tract, Regional Hospital of High Specialty of Bajío, León-Guanajuato, Mexico
- ⁿ Gastroenterology Department, Lozano Blesa University Clinical Hospital & Aragón Health Research Institute (IIS Aragón), Zaragoza, Spain
- ^o Gastroenterology and Hepatology Department, Miguel Servet University Hospital & Health Research Institute of Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain
- ^p Internal Medicine Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain
- ^q Gastroenterology Department and Department of Health Sciences, AIRR Working Group, Faculty of Medicine, Pontifical Catholic University of Chile, Santiago, Chile
- ^r Gastroenterology Department, Gregorio Marañón General University Hospital & Gregorio Marañón Institute of Health Research, Madrid, Spain
- ^s Internal Medicine Department, Costa del Sol Hospital, Marbella, Spain
- ^t Gastroenterology Department, Hospital Clinic of Barcelona & Centre for Biomedical Research Network on Liver and Digestive Diseases (CIBEReHD) & August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain
- ^u Gastroenterology Department, Mataró Hospital, Mataró, Spain
- ^v Surgery Department, Elche General University Hospital, Elche, Spain
- ^w Gastroenterology Department, Valencia General University Hospital Consortium, Valencia, Spain
- ^x Gastroenterology Department, San Pedro Hospital, Logroño, Spain
- ^y Gastroenterology Department, Santa Lucía University Hospital, Cartagena, Spain
- ^z Gastroenterology Department, Fuenlabrada University Hospital, Fuenlabrada, Spain
- ^A Gastroenterology Department, Parc Taulí University Hospital, Sabadell, Spain
- ^B Infectious Diseases Department, Parc Taulí University Hospital, Sabadell, Spain
- ^C ATENEA Research, The Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of Valencia Region (FISABIO), Alicante, Spain
- ^D Health Psychology Department, Miguel Hernandez University, Elche, Spain
- ^E Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Miguel Hernández University, Elche, Spain

Received 8 August 2022; accepted 5 October 2022
Available online 13 October 2022

KEYWORDS

COVID-19;
Gastrointestinal
symptoms;
Gastrointestinal
complications;
Hospitalization;
Hepatitis

Abstract:

Background: Retrospective studies suggest that coronavirus disease (COVID-19) commonly involves gastrointestinal (GI) symptoms and complications. Our aim was to prospectively evaluate GI manifestations in patients hospitalized for COVID-19.

Methods: This international multicentre prospective cohort study recruited COVID-19 patients hospitalized at 31 centres in Spain, Mexico, Chile, and Poland, between May and September 2020. Patients were followed-up until 15 days post-discharge and completed comprehensive questionnaires assessing GI symptoms and complications. A descriptive analysis as well as a bivariate and multivariate analysis were performed using binary logistic regression. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Eight hundred twenty-nine patients were enrolled; 129 (15.6%) had severe COVID-19, 113 (13.7%) required ICU admission, and 43 (5.2%) died. Upon admission, the most prevalent GI symptoms were anorexia ($n = 413$; 49.8%), diarrhoea ($n = 327$; 39.4%), nausea/vomiting ($n = 227$; 27.4%), and abdominal pain ($n = 172$; 20.7%), which were mild/moderate throughout the disease and resolved during follow-up. One-third of patients exhibited liver injury. Non-severe COVID-19 was associated with ≥ 2 GI symptoms upon admission (OR 0.679; 95% CI 0.464–0.995; $p = 0.046$) or diarrhoea during hospitalization (OR 0.531; 95% CI 0.328–0.860; $p = 0.009$). Multivariate analysis revealed that worse hospital outcomes were not independently associated with liver injury or GI symptoms.

Conclusion: GI symptoms were more common than previously documented, and were mild, rapidly resolved, and not independently associated with COVID-19 severity. Liver injury was a frequent complication in hospitalized patients not independently associated with COVID-19 severity.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Síntomas
gastrointestinales;
Complicaciones
gastrointestinales;
Hospitalización;
Hepatitis

Síntomas y complicaciones gastrointestinales en pacientes hospitalizados por COVID-19, estudio internacional, multicéntrico, de cohorte, prospectivo (proyecto TIVURON)

Resumen:

Antecedentes: Estudios retrospectivos evidencian que la enfermedad por coronavirus (COVID-19) conlleva síntomas y complicaciones gastrointestinales (GI). Nuestro objetivo fue evaluar prospectivamente las manifestaciones GI de pacientes hospitalizados por COVID-19.

Métodos: Estudio internacional, multicéntrico, de cohorte, prospectivo, que seleccionó a pacientes con COVID-19 en 31 centros de España, México, Chile y Polonia, entre mayo-septiembre de 2020. Los pacientes fueron seguidos hasta 15 días tras el alta y completaron cuestionarios que evaluaban los síntomas y complicaciones GI. Se realizó un análisis descriptivo, bivariante y multivariante de los resultados. Se consideró significativa $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 829 pacientes; 129 (15,6%) presentaron COVID-19 grave, 113 (13,7%) requirieron ingreso en UCI y 43 (5,2%) fallecieron. Al ingreso, los síntomas GI más prevalentes fueron anorexia ($n = 413$; 49,8%), diarrea ($n = 327$; 39,4%), náuseas/vómitos ($n = 227$; 27,4%) y dolor abdominal ($n = 172$; 20,7%), que resultaron de intensidad leve/moderada y se resolvieron durante el seguimiento. Un tercio de los pacientes presentaron daño hepático. La COVID-19 no grave se asoció con la presencia de ≥ 2 síntomas GI al ingreso (OR 0,679; IC 95%: 0,464-0,995; $p = 0,046$) y/o diarrea durante la hospitalización (OR 0,531; IC 95%: 0,328-0,860; $p = 0,009$). El análisis multivariante reveló que los peores resultados hospitalarios no se asociaron de forma independiente con el daño hepático o los síntomas GI.

Conclusión: Los síntomas GI fueron más frecuentes de lo que se había documentado, resultaron leves, se resolvieron rápidamente y no se asociaron de forma independiente con COVID-19 grave. El daño hepático fue una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados que no se asoció de forma independiente con COVID-19 grave.

© 2022 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

The initial reports describing COVID-19 disease highlighted respiratory symptoms, fever, and severe acute respiratory syndrome (SARS).^{1,2} However, further several published retrospective studies and systematic reviews suggest that infected patients commonly exhibit GI symptoms, like diarrhoea, nausea, emesis, abdominal pain, and less specific symptoms, such as anorexia.^{2–5} The virus can penetrate and infect epithelial gastrointestinal (GI) cells due to their surface expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors and the transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) used for S protein priming.⁶ Moreover, this explains the detection of virus RNA in faecal samples, and potential changes in GI flora.^{7,8}

Although GI symptoms are recognized within the spectrum of COVID-19 manifestations, the described frequency has widely varied, ranging from 3 to 50%.^{3–5} Unfortunately, most of published studies are retrospective and have not evaluated the baseline pre-COVID-19 presence of GI symptoms. Moreover, virtually no prospective data are available describing the patient-assessed symptom intensity or their evolution throughout the disease.

Regarding GI complications, liver damage has been reported in approximately 15–35% of patients with COVID-19, especially in critically ill patients.^{3–5,9} The mechanism underlying this liver damage has not been defined, although a multifactorial origin is postulated, which includes cytopathic effects of the virus, drug-related hepatotoxicity,

immune-mediated liver damage, and critical involvement of the patient's liver.¹⁰ Other possible GI complications of COVID-19 include acute pancreatitis,¹¹ new-onset inflammatory bowel disease,¹² and digestive ischaemic conditions secondary to endotheliitis, hypercoagulability, and systemic inflammation,^{13,14} such as ischaemic colitis¹⁵ or gangrenous cholecystitis.¹⁶ However, it is difficult to establish a causal relationship due to biases associated with retrospective studies and the low incidence rates of these complications in the epidemiological context of high COVID-19 occurrence.¹⁷

In this international, multicentre, prospective cohort study, we aimed to describe the frequency, intensity, evolution, and impact of digestive symptoms and complications, during hospitalization and after discharge, in patients with COVID-19.

Methods

The prospective evaluation of gastrointestinal manifestations of COVID-19 (TIVURON) project was an international, multicentre, prospective, cohort study, developed with the auspice of the Spanish Association of Gastroenterology (AEG). This study was conducted through the collaboration of 31 centres from Spain, Mexico, Chile, and Poland. Patients were recruited from May to September of 2020. The study was approved on May 6th of 2020 (reference PI2020-068) by the central Institutional Review Board (IRB) (Dr. Balmis General University Hospital CEiM, Alicante, Spain), and subsequently by the IRB of each participating centre. Informed

consent from patients was required. The STROBE guidelines were followed.

Study end-points

The primary outcome was the prevalence and intensity of GI symptoms and complications in patients hospitalized with COVID-19, as well as their evolution throughout the disease. Secondary outcomes included the associations of GI symptoms and complications with COVID-19 severity and hospital outcomes (hospital stay, need for ICU admission, and mortality).

Patient selection

Inclusion criteria were age ≥ 18 , positive polymerase chain reaction (PCR) test for SARS-CoV-2 in any biological sample, hospital admission, and informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were hospital admission due to a non-gastrointestinal disease clearly not related to COVID-19 (e.g., a hip fracture) with a subsequent diagnosis of COVID-19, acute active digestive disease clearly independent of COVID-19 (e.g., choledocholithiasis), acute outbreak of chronic inflammatory digestive disease (e.g., exacerbated chronic pancreatitis) with no apparent relationship to COVID-19, pre-existing digestive or non-digestive active neoplastic disease with abdominal or pelvic involvement, previous admission for COVID-19, or patients recruitment over 72 h after admission.

Gastrointestinal symptoms selection

Based on a previously published patient-reported outcome scale,¹⁸ a survey was conducted among all collaborating researchers to assess the appropriateness of symptoms to be included in the study, using a numerical scale of 0–10, with 0 indicating no appropriateness, and 10 maximum appropriateness. The mean value for each symptom was calculated, and selected those with an average score of ≥ 5 . Finally, the following nine symptoms were chosen: abdominal pain, gas/bloating/flatulence, diarrhoea, constipation, heartburn/gastroesophageal reflux, nausea/vomiting, hyporexia/anorexia, odynophagia, and dysphagia.

Data acquisition and definitions

Information regarding demographic features (including sex, understood as biological sex); toxic habits; previous comorbidities; chronic treatments; pre-COVID-19 GI symptoms; complications; analytical, radiological, and endoscopic data during admission; specific COVID-19 treatments; ventilatory support; mortality; and hospital stay, were collected. Data were prospectively acquired by researchers involved in direct patient management. Comprehensive symptom questionnaires were completed at different times throughout the disease course. A questionnaire administered at admission asked about GI symptoms at baseline (before COVID-19), and specifically at the time of admission. A questionnaire administered at discharge asked about the presence and

higher intensity of GI symptoms during hospitalization, and specifically at the time of discharge. A final interview was performed at 15 days after discharge by phone call, asking about the presence and higher intensity of GI symptoms from discharge to the end of follow-up, and specifically at the time of interview.

The intensity of GI symptoms was defined as mild, moderate, or severe according to the patient's perception. Severe COVID-19 was defined as requiring ICU admission, requiring mechanical ventilation, and/or causing mortality during hospitalization, as previously reported by Colmenero et al.¹⁹ The GI complications evaluated during COVID-19 hospitalization and convalescence included esophagitis, oesophageal-gastric-duodenal ulcers, gastritis, duodenitis, acute pancreatitis, acute liver injury, acute liver failure, cholecystitis, cholangitis, enteritis, colitis, and upper or lower gastrointestinal bleeding. Definitions are presented in [supplementary content 1](#).

Sample size

As retrospective reports suggested a high incidence of GI symptoms and complications among COVID-19 patients, here we aimed to provide exploratory high-quality data. However, this observational descriptive study was performed under exceptional circumstances, with a global pandemic collapsing hospital care. Therefore, we did not perform a sample size calculation based on expectations of finding statistically significant differences. Rather, the final sample size depended on the capacities of the centres involved and the time-frame established for data collection.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using IBM-SPSS V 25.0 software (IBM, Armonk, NY, USA). Quantitative variables are expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), and qualitative variables as number and percentage. Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. Quantitative variables were compared with qualitative variables using Student's *t*-test and the Mann–Whitney *U*-test for two categories, or using ANOVA and Kruskal–Wallis tests for over two categories. Qualitative variables were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test if needed.

The Wilcoxon signed-rank test with continuity correction was used to make pairwise comparisons for each GI symptom at the five evaluated time-points, determining the difference compared to baseline GI symptoms (before COVID-19). Multivariate analysis was performed with binary logistic regression. Prevalence, odds ratio (OR), and adjusted odds ratio (aOR) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated as measures of the frequency and strength of association. The Nagelkerke R^2 statistic was calculated to assess the proportion of variance of the dependent variable explained by the model. For bivariate and multivariate models, GI symptoms during hospitalization were considered with adjustment according to baseline (before COVID-19), with the analysis excluding patients who presented the GI symptom before COVID-19. The multivariate models included the patients' baseline characteristics, Charlson

Comorbidity Index adjusted by age, GI and non-GI symptoms, GI complications, Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score, and C-reactive protein (CRP) level as a marker of systemic inflammation. A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

This study enrolled a total of 829 hospitalized patients, including 486 (58.6%) from Spain, 203 (24.5%) from Mexico, 97 (11.7%) from Chile, and 43 (5.2%) from Poland. The median age was 57 years (IQR 44–70 years), 481 (58.0%) were male, and the median Charlson Comorbidity Index adjusted per age was 2 points (IQR 0–4 points). [Table 1](#) shows the patients' baseline characteristics. Male gender, Charlson score, diabetes, and moderate-to-severe chronic renal disease were associated with severe COVID-19. The median time from symptom onset to admission was 7 days (IQR 4–10 days), and the median hospitalization length was 8 days (IQR 5–12 days). A total of 129 (15.6%) patients had severe COVID-19, 113 (13.7%) required ICU admission after a median of 1 day (IQR 0–3 days), 64 (7.7%) required orotracheal intubation, and 43 (5.2%) died.

Prevalence, intensity, and evolution of GI symptoms due to COVID-19

All patients presented in the emergency room due to fever and/or respiratory symptoms. Upon admission, 660 (73.3%) patients had at least one GI symptom, and 406 (49.0%) had two or more GI symptoms, when anorexia was considered a GI symptom. When excluding anorexia, 544 (65.6%) patients had at least one GI symptom and 299 (36.1%) presented two or more. All GI symptoms, except constipation, were more frequent at admission compared to baseline (before COVID-19) ([Table 2](#)). The most prevalent GI symptoms at admission were anorexia (*n* = 413; 49.8%), diarrhoea (*n* = 327; 39.4%), nausea/vomiting (*n* = 227; 27.4%), and abdominal pain (*n* = 172; 20.7%) ([Table 2](#)). Patients who reported diarrhoea had a median of 3 bowel movements/day (IQR 2–4), with a mean Bristol scale consistency of 6 (IQR 5–6). Patients with constipation had a median of 1 bowel movement/day (IQR 0–1), with a mean Bristol scale consistency of 2 (IQR 1–4). In most cases, the intensity of GI symptoms was mild or moderate ([Table 2](#)). In general, the prevalence and intensity of GI symptoms were maximal at admission and progressively decreased, returning to baseline pre-COVID-19 status between discharge and 15 days post-discharge ([Fig. 1](#) and [Table 2](#)). GI symptoms at baseline did not significantly differ from those at discharge, between discharge and 15 days post-discharge, or at 15 days after discharge—with the exception that the frequency of diarrhoea was lower at 15 days after discharge compared to at baseline.

Development of GI complications due to COVID-19

GI complications were infrequent—except for acute liver injury or worsening of previous liver disease, which was present in 267 (32.1%) patients, 251 (94.0%) of whom already had it upon admission ([supplementary content](#)

2). Among the patients with liver damage, 238 (89.1%) presented mild hypertransaminasemia, 29 (10.9%) severe hypertransaminasemia, 246 (29.7%) elevated enzymes of cholestasis, 17 (6.4%) any increase of bilirubin level, and 2 (0.7%) an INR increase to >1.5 IU (not related to liver failure). Patients with liver injury exhibited the following median maximum values of liver laboratory parameters: aspartate-aminotransferase (AST) 63 (IQR 44–108) U/L, alanine-aminotransferase (ALT) 73 (IQR 50–135) U/L, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) 144 (IQR 102–267) U/L, alkaline phosphatase (AF) 146 (IQR 124–202) U/L, and bilirubin 1.6 (IQR 1.3–2.0) mg/dL. No patient developed acute liver failure. [Supplementary content 2](#) summarizes other exceptional GI complications that occurred and their suspected causes.

Association between GI symptoms/complications and COVID-19 severity

[Table 1](#) summarizes the baseline characteristics associated with severe COVID-19. Bivariate analysis revealed that severe COVID-19 was associated with dysphagia (OR 4.384; 95% CI 1.899–10.118; *p* < 0.001), odynophagia (OR 10.182; 95% CI 4.637–22.356; *p* < 0.001), and liver injury (OR 1.762; 95% CI 1.200–2.587; *p* = 0.004). In contrast, non-severe COVID-19 was associated with the presence of ≥2 gastrointestinal symptoms upon admission (OR 0.679; 95% CI 0.464–0.995; *p* = 0.046) and diarrhoea during hospitalization after adjustment for baseline diarrhoea (OR 0.531; 95% CI 0.328–0.860; *p* = 0.009) ([Table 3](#)).

Despite the associations revealed by bivariate analysis, multivariate analysis evaluating hospital outcomes showed that only odynophagia during hospitalization was an independent risk factor for ICU admission (aOR 7.038; 95% CI 1.900–26.068; *p* = 0.003) and mortality (aOR 9.942; 95% CI 1.523–64.875; *p* = 0.016) ([Tables 4 and 5](#)). GI symptoms and complications were not independently associated with hospital stay (*p* > 0.05) ([Table 6](#)).

A sub-analysis performed to evaluate possible confounding factors revealed that patients who presented with odynophagia and dysphagia during hospitalization (after adjustment for pre-COVID-19 symptoms) more frequently required orotracheal intubation during hospitalization: 8 (28.6%) patients with odynophagia versus 47 (6.0%) without odynophagia, and 8 (33.3%) patients with dysphagia versus 47 (6.0%) without dysphagia (*p* < 0.05). In contrast, odynophagia and dysphasia at admission did not predict poorer hospital outcomes (data not shown).

Discussion

To our knowledge, this is one of the first international prospective observational study designed specifically to evaluate the frequency of GI symptoms and complications in patients hospitalized due to COVID-19. We have particularly focused on assessing the presence of pre-COVID-19 GI symptoms, the patient-reported intensity of GI symptoms, and monitoring the evolution of these symptoms throughout the disease.

The most frequent COVID-19-related GI symptoms were anorexia, diarrhoea, nausea/vomiting, and abdominal pain,

Table 1 Basal characteristics and differences between severe and non-severe COVID-19, bivariate analysis.

Basal characteristics	Total N = 829	Severe COVID-19*, 129 (15.6)	Non-severe COVID-19, 689 (83.1)	Bivariate analysis			
				OR	95% CI		p
					Lowest	Highest	
<i>Age, years</i>	57 (44–70)	58 (48–71)	56 (43–69)	1.008	0.997	1.018	0.163
<i>Gender, male</i>	481 (58.0)	89 (69.0)	387 (56.3)	1.725	1.153	2.579	0.007
<i>Active smoking</i>	60 (7.2)	11 (8.5)	49 (7.1)	1.214	0.613	2.403	0.578
<i>Active alcohol intake</i>	122 (14.7)	17 (13.2)	105 (15.3)	0.841	0.485	1.459	0.538
<i>BMI, kg/m²</i>	28.2 (25.2–31.9)	29.1 (25.2–33.3)	28.2 (25.2–31.9)	1.027	0.996	1.059	0.130
<i>Charlson Comorbidity Index</i>	2 (0–4)	2 (1–4)	2 (0–3)	1.086	1.003	1.171	0.030
<i>Comorbidities</i>							
Arterial hypertension	325 (39.2)	56 (43.4)	263 (38.2)	1.243	0.849	1.818	0.263
Dyslipidaemia	185 (22.3)	24 (18.6)	156 (22.6)	0.781	0.484	1.260	0.310
Heart disease	90 (10.9)	11 (8.5)	59 (8.6)	0.995	0.508	1.951	0.989
Peripheral vascular disease	21 (2.5)	6 (4.7)	14 (2.0)	2.352	0.887	6.238	0.077
Cerebrovascular disease	28 (3.4)	6 (4.7)	19 (2.8)	1.720	0.673	4.394	0.263
Dementia	22 (2.7)	6 (4.7)	15 (2.2)	2.192	0.834	5.759	0.124
Chronic pulmonary disease	72 (8.7)	10 (7.8)	60 (8.7)	0.881	0.439	1.770	0.722
Thromboembolic disease	9 (1.1)	1 (0.8)	7 (1.0)	0.761	0.093	6.239	1.000
Connective tissue disease	11 (1.3)	2 (1.6)	9 (1.3)	1.190	0.254	5.572	0.688
Diabetes	187 (22.6)	42 (32.6)	141 (20.5)	1.876	1.242	2.833	0.002
Moderate–severe CRD, Cr >3 mg/dL	29 (3.5)	9 (7.0)	19 (2.8)	2.645	1.169	5.984	0.016
Any tumour without metastasis	34 (4.1)	5 (3.9)	29 (4.2)	0.918	0.348	2.417	0.862
Metastatic solid tumour	5 (0.6)	1 (0.8)	4 (0.6)	1.338	0.148	12.067	0.577
Leukaemia	7 (0.8)	2 (1.6)	5 (0.7)	2.154	0.413	11.226	0.305
Lymphoma	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.6)	0.000	0.000	–	1.000
AIDS	4 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.4)	0.000	0.000	–	1.000
<i>Chronic treatments</i>							
ARBs	160 (19.3)	26 (20.2)	130 (18.9)	1.085	0.678	1.738	0.733
ACE inhibitors	110 (13.3)	20 (15.5)	86 (12.5)	1.287	0.759	2.180	0.348
NSAIDs	45 (5.4)	3 (2.3)	41 (6.05)	0.376	0.115	1.234	0.133
Corticosteroids	29 (3.5)	2 (1.6)	26 (3.8)	0.402	0.094	1.713	0.292
Oral antidiabetics	149 (18.0)	29 (22.5)	118 (17.1)	1.403	0.887	2.219	0.146
Heparin	6 (0.7)	1 (0.8)	5 (0.7)	1.069	0.124	9.224	0.952
Insulin	61 (7.4)	17 (13.2)	43 (6.2)	2.280	1.256	4.140	0.006
Oral anticoagulants	47 (5.7)	11 (8.5)	32 (4.6)	1.914	0.939	3.903	0.070
Statins	165 (19.9)	20 (15.5)	139 (20.2)	0.726	0.435	1.211	0.219
Proton pump inhibitors	178 (21.5)	23 (17.8)	151 (21.9)	0.773	0.476	1.256	0.298
<i>Previous GI disease</i>							
Peptic ulcer	25 (3.0)	3 (2.3)	20 (2.9)	0.795	0.233	2.716	1.000
Gastroesophageal reflux	76 (9.2)	7 (5.4)	67 (9.7)	0.530	0.238	1.183	0.115
Eosinophilic esophagitis	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0.000	0.000	–	1.000
Gastritis/duodenitis	15 (1.5)	0 (0.0)	14 (2.0)	0.000	0.000	–	0.143
Functional disorders	85 (10.3)	11 (8.5)	70 (10.2)	0.823	0.423	1.601	0.566
<i>H. pylori</i> -associated disease	34 (4.1)	1 (0.8)	31 (4.5)	0.166	0.022	1.226	0.078
Chronic liver disease**	47 (5.7)	6 (4.7)	40 (5.8)	0.791	0.328	1.907	0.835
Symptomatic cholelithiasis	36 (4.4)	3 (2.3)	32 (4.6)	0.489	0.147	1.621	0.342
Acute cholecystitis	16 (1.9)	1 (0.8)	15 (2.2)	0.351	0.046	2.681	0.490
Cholelithiasis	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0.000	0.000	–	1.000
Cholangitis	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0.000	0.000	–	1.000
Acute pancreatitis	4 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.4)	0.000	0.000	–	1.000
Chronic pancreatitis	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0.000	0.000	–	1.000
Celiac disease	1 (0.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	8.6 × 10 ⁹	0.000	–	1.000

Table 1 (Continued)

Basal characteristics	Total N = 829	Severe COVID-19*, 129 (15.6)	Non-severe COVID-19, 689 (83.1)	Bivariate analysis			
				OR	95% CI		p
					Lowest	Highest	
Diverticulosis/diverticulitis	14 (1.7)	0 (0.0)	13 (1.9)	0.000	0.000	–	0.999
Inflammatory bowel disease	5 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.7)	0.000	0.000	–	1.000
Cholangiocarcinoma	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0.000	0.000	–	1.000
Hepatocellular carcinoma	1 (0.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	8.6 × 10⁹	0.000	–	1.000
Colorectal cancer	8 (1.0)	1 (0.8)	7 (1.0)	0.761	0.093	6.239	1.000

The values in bold are those results that have reached statistical significance ($p < 0.05$).

Data were missing or unavailable for 11 patients that could not be classified as having severe or non-severe COVID-19.

Qualitative variables expressed as absolute number (%). Quantitative variables expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). ACE inhibitors: angiotensin-converting enzyme inhibitors; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; ARBs: angiotensin II receptor blockers; BMI: body mass index; CI: confidence intervals; Cr: creatinine; CRD: chronic renal disease; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; IQR: interquartile range; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; OR: odds ratio.

* Severe COVID-19 was defined as the need for ICU admission, need for mechanical ventilation, and/or mortality during hospitalization.

** Types of chronic liver disease prior to COVID-19: non-alcoholic fatty liver disease 27 (42.6%); alcoholic liver disease 6 (12.8%), chronic VHB liver disease 8 (18.0%); chronic VHC liver disease 6 (12.8%); primary biliary cholangitis 1 (2.1%); idiopathic liver disease 2 (4.3%).

Table 2 Frequency and intensity of gastrointestinal symptoms.

Symptoms	Total N (%)	Mild N (%)	Moderate N (%)	Severe N (%)	p value ^a
Diarrhoea					
Before COVID-19	55 (6.6)	34 (4.1)	18 (2.2)	3 (0.4)	
At admission	327 (39.4)	169 (20.3)	128 (15.4)	30 (3.6)	<0.001
During hospitalization	263 (31.7)	174 (21.0)	82 (9.9)	7 (0.8)	<0.001
At discharge	74 (8.1)	67 (8.1)	7 (0.9)	0 (0.0)	1.0
From discharge to 15 days post-discharge	64 (7.7)	52 (6.3)	11 (1.3)	1 (0.1)	1.0
15 days post-discharge	33 (4.0)	29 (3.5)	3 (0.4)	1 (0.1)	0.01
Missing data. Before COVID-19: 4 (0.5%); at admission: 3 (0.4%); during hospitalization: 21 (2.5%); at discharge: 23 (2.8%); from discharge to 15 days post-discharge: 71 (8.6%); at 15 days post-discharge: 71 (8.6%).					
Constipation					
Before COVID-19	71 (8.6)	42 (5.1)	22 (2.7)	7 (0.8)	
At admission	71 (8.6)	29 (3.5)	36 (4.3)	6 (0.7)	1.0
During hospitalization	117 (14.1)	53 (6.4)	48 (5.8)	16 (1.9)	<0.001
At discharge	87 (10.5)	56 (6.8)	22 (2.7)	9 (1.1)	1.0
From discharge to 15 days post-discharge	71 (8.6)	48 (5.8)	13 (1.6)	10 (1.2)	1.0
15 days post-discharge	47 (5.7)	29 (3.5)	15 (1.8)	3 (0.4)	1.0
Missing data. Before COVID-19: 4 (0.5%); at admission: 3 (0.4%); during hospitalization: 22 (2.7%); at discharge: 23 (2.8%); from discharge to 15 days post-discharge: 71 (8.6%); at 15 days post-discharge: 71 (8.6%).					
Nausea & vomiting					
Before COVID	30 (3.6)	21 (2.5)	8 (1.0)	1 (0.1)	
At admission	227 (27.4)	134 (16.2)	75 (9.0)	18 (2.2)	<0.001
During hospitalization	140 (16.9)	104 (12.5)	32 (3.9)	4 (0.5)	<0.001
At discharge	32 (3.9)	28 (3.4)	4 (0.5)	0 (0.0)	1.0
From discharge to 15 days post-discharge	34 (4.1)	28 (3.4)	4 (0.5)	2 (0.2)	1.0
15 days post-discharge	20 (2.4)	18 (2.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0.3
Missing data. Before COVID-19: 4 (0.5%); at admission: 3 (0.4%); during hospitalization: 22 (2.7%); at discharge: 23 (2.8%); from discharge to 15 days post-discharge: 71 (8.6%); at 15 days post-discharge: 71 (8.6%).					
Abdominal pain					
Before COVID	47 (5.7)	37 (4.5)	6 (0.7)	4 (0.5)	
At admission	172 (20.7)	92 (11.1)	63 (7.6)	17 (2.1)	<0.001
During hospitalization	141 (17.0)	96 (11.6)	41 (4.9)	4 (0.5)	<0.001

Table 2 (Continued)

Symptoms	Total N (%)	Mild N (%)	Moderate N (%)	Severe N (%)	p value ^a
At discharge	38 (4.6)	30 (3.6)	8 (1.0)	0 (0.0)	1.0
From discharge to 15 days post-discharge	55 (6.6)	44 (5.3)	7 (0.8)	4 (0.5)	1.0
15 days post-discharge	30 (3.6)	21 (2.5)	8 (1.0)	1 (0.1)	0.9
Missing data. Before COVID-19: 4 (0.5%); at admission: 3 (0.4%); during hospitalization: 22 (2.7%); at discharge: 23 (2.8%); from discharge to 15 days post-discharge: 71 (8.6%); at 15 days post-discharge: 71 (8.6%).					
<i>Anorexia</i>					
Before COVID	73 (8.8)	50 (6.0)	15 (1.8)	8 (1.0)	
At admission	413 (49.8)	143 (17.2)	162 (19.5)	108 (13.0)	<0.001
During hospitalization	339 (40.9)	154 (18.6)	145 (17.5)	40 (4.8)	<0.001
At discharge	181 (21.8)	140 (16.9)	30 (3.6)	11 (1.3)	1.0
From discharge to 15 days post-discharge	113 (13.6)	85 (10.3)	23 (2.8)	5 (0.6)	1.0
15 days post-discharge	49 (5.9)	38 (4.6)	9 (1.1)	2 (0.2)	0.04
Missing data. Before COVID-19: 5 (0.6%); at admission: 4 (0.5%); during hospitalization: 22 (2.7%); at discharge: 23 (2.8%); from discharge to 15 days post-discharge: 71 (8.6%); at 15 days post-discharge: 71 (8.6%).					
<i>Gas/bloating/flatulence</i>					
Before COVID	63 (7.6)	51 (6.2)	12 (1.4)	0 (0.0)	
At admission	113 (13.6)	70 (8.4)	39 (4.7)	4 (0.5)	<0.001
During hospitalization	121 (14.6)	77 (9.3)	37 (4.5)	7 (0.8)	<0.001
At discharge	65 (7.8)	47 (5.7)	18 (2.2)	0 (0.0)	0.9
From discharge to 15 days post-discharge	85 (10.3)	76 (9.2)	9 (1.1)	0 (0.0)	0.2
15 days post-discharge	57 (6.9)	51 (6.2)	6 (0.7)	0 (0.0)	0.9
Missing data. Before COVID-19: 4 (0.5%); at admission: 3 (0.4%); during hospitalization: 22 (2.7%); at discharge: 23 (2.8%); from discharge to 15 days post-discharge: 71 (8.6%); at 15 days post-discharge: 71 (8.6%).					
<i>Odynophagia</i>					
Before COVID	9 (1.0)	6 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.1)	
At admission	49 (5.9)	28 (3.4)	17 (2.1)	4 (0.5)	<0.001
During hospitalization	29 (3.5)	20 (2.4)	7 (0.8)	2 (0.2)	0.02
At discharge	18 (2.2)	12 (1.4)	5 (0.6)	1 (0.1)	0.6
From discharge to 15 days post-discharge	6 (0.7)	3 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	1.0
15 days post-discharge	6 (0.7)	4 (0.5)	2 (0.2)	0 (0.0)	1.0
Missing data. Before COVID-19: 4 (0.5%); at admission: 3 (0.4%); during hospitalization: 23 (2.8%); at discharge: 24 (2.9%); from discharge to 15 days post-discharge: 71 (8.6%); at 15 days post-discharge: 71 (8.6%).					
<i>Heartburn/gastroesophageal reflux</i>					
Before COVID	41 (4.9)	35 (4.2)	6 (0.7)	0 (0.0)	
At admission	61 (7.4)	38 (4.6)	19 (2.3)	4 (0.5)	<0.001
During hospitalization	51 (6.2)	38 (4.6)	11 (1.3)	2 (0.2)	0.5
At discharge	35 (4.2)	27 (3.3)	8 (1.0)	0 (0.0)	1.0
From discharge to 15 days post-discharge	43 (5.2)	32 (3.9)	8 (1.0)	3 (0.4)	1.0
15 days post-discharge	34 (4.1)	23 (2.8)	9 (1.1)	2 (0.2)	1.0
Missing data. Before COVID-19: 4 (0.5%); at admission: 3 (0.4%); during hospitalization: 23 (2.8%); at discharge: 24 (2.9%); from discharge to 15 days post-discharge: 71 (8.6%); at 15 days post-discharge: 71 (8.6%).					
<i>Dysphagia</i>					
Before COVID	8 (1.0)	5 (0.6)	3 (0.4)	0 (0.0)	
At admission	22 (2.7)	11 (1.3)	9 (1.1)	2 (0.2)	0.003
During hospitalization	28 (3.5)	16 (1.9)	9 (1.1)	3 (0.4)	0.003
At discharge	21 (2.5)	16 (1.9)	4 (0.5)	1 (0.1)	0.08
From discharge to 15 days post-discharge	10 (1.2)	9 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0.2
15 days post-discharge	7 (0.9)	6 (0.7)	1 (0.1)	0 (0.0)	0.6
Missing data. Before COVID-19: 4 (0.5%); at admission: 3 (0.4%); during hospitalization: 23 (2.8%); at discharge: 24 (2.9%); from discharge to 15 days post-discharge: 71 (8.6%); at 15 days post-discharge: 71 (8.6%).					

The values in bold are those results that have reached statistical significance ($p < 0.05$).

^a Pairwise comparisons using Wilcoxon signed-rank test with continuity correction: each symptom during COVID-19 was compared to the pre-COVID-19 baseline presence of the symptom. Qualitative variables expressed as absolute number (%). Intensity during hospitalization and from discharge to 15 days post-discharge: higher intensity reported by the patient during those periods.

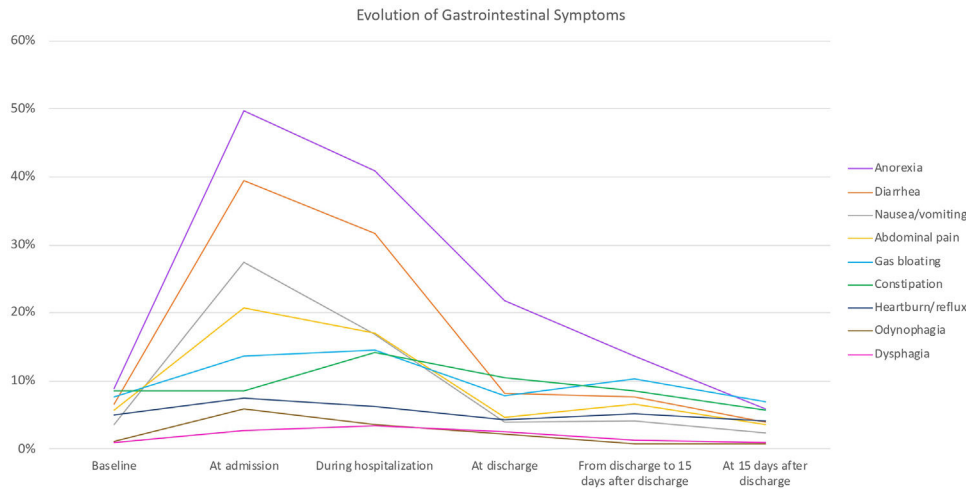


Figure 1 Frequency of gastrointestinal symptoms, from pre-COVID-19 baseline presence of the symptoms (baseline) to 15 days post-discharge.

as previously published.^{2-5,20,21} However, our cohort presented a higher frequency of GI symptoms than has been earlier described in hospitalized patients. Among our patients, 74.3% presented at least one GI symptom, and 49.0% with two or more GI symptoms at the time of admission. In contrast, early retrospective published studies report prevalence rates of ~10%,^{2-4,21} and later publications report prevalence rates of up to 50%.^{5,20} This disparity could be explained by previous studies' logical focus on respiratory symptoms, as well as their retrospective nature, with a bias towards more severe GI symptoms (as milder ones would not be included on clinical records), and the inherent design drawbacks of frequent data loss, low-quality assessments, and short follow-up.

Consistent with our results, among the few published prospective studies, the prevalence of GI symptoms were similar to ours. Thus, the prospective case-control studies by Marasco et al.,²² including 871 patients (575 COVID+ and 296 COVID-), and Chen et al.,²³ including 340 patients (101 COVID+ and 239 COVID-), showed a significantly higher prevalence of GI symptoms ($p < 0.001$ both studies) in COVID-19 patients. This way, the prevalence of GI symptoms was 59.7% in the study by Marasco et al. vs 65.6% in our study (anorexia was not included as a symptom); and 74% in the study by Chen et al. vs 74.3% in ours (anorexia was included as a symptom). Although in this second study most of the patients were not hospitalized (different population), it is an obvious example of higher prevalence of GI symptoms reported in prospective studies focus specifically in them. By comparison, another Moroccan study involving 713 patients with COVID-19 described lower prevalences of GI symptoms (14.3%). In this case, the results are likely to be biased by the population included (64 children, 17 pregnant women, 30-years mean age of the cohort).²⁴

Besides, in our study GI symptoms were mostly perceived as mild or moderate, as intuited by Elmunzer et al.,⁵ tended to resolve early, similar to the study by Marasco et al.,²² and were not associated with severe COVID-19 or worse hospital outcomes (understood as need for ICU admission, longer hospital stay or death). Thus, contrary to speculations of the

earliest studies,⁴ our present findings suggest that GI symptoms are mild manifestations of COVID-19 that do not predict a more aggressive course,^{5,25} and point that persistent GI symptoms due to COVID-19 are very rare.

Only odynophagia and dysphagia during hospitalization were associated with poorer outcomes. However, a sub-analysis revealed that patients reporting these symptoms more frequently required orotracheal intubation during admission, such that they may be a consequence of this invasive treatment.

Future studies should be directed to elucidate whether these symptoms are due to the direct effect of the virus, secondary aspects of the disease (e.g., odynophagia due to incubation, constipation due to immobility) or adverse effects of the medication.

Regarding GI complications, our study population showed no cases of cholecystitis, pancreatitis, enteritis, duodenitis, cholangitis, debut of inflammatory bowel disease, or GI vascular complications—contrary to the findings of some retrospective studies.^{12,13,16,17,26-29} Special attention should be paid to acute or worsening liver injury, which affected up to 1/3 of the included patients and mainly presented as mild hypertransaminasemia,³⁻⁵ consistent with the suggestions of retrospective studies.^{10,29,30} Furthermore, bivariate analysis showed that liver injury was more prevalent in patient with severe COVID-19, need for ICU admission, large hospital stay, and mortality. However, when adjusting this condition for other potential confounders, liver injury was not an independent predictor of worse hospital outcomes, in contrast to the suggestions of previous studies.^{5,10,31,32} It is worth mentioning, Weber et al. found that increased risk of ICU admission was associated with any abnormal liver parameter, after adjusting for age, gender, and relevant comorbidities.³² This difference could be explained by the variables considered in the logistic regression. In our study, these variables also included respiratory symptoms, organ failure, and inflammation, which seem to be the main determinants of disease severity in our cohort. Despite these results, more studies focused on liver damage should be performed to clarify this possible association and the etiopathogenesis of liver injury.

Table 3 Associations of symptoms and complications and other outcome variables with COVID-19 severity; bivariate analysis.

Variables	Total N = 829 (%)	Severe COVID-19*, 129 (15.6%)	Non severe COVID-19, 689 (83.1%)	Bivariate analysis			
				OR	95% CI		p
					Lowest	Highest	
<i>Treatments</i>							
Hydroxychloroquine	42 (5.1)	3 (2.3)	39 (5.7)	0.396	0.121	1.302	0.131
Azithromycin	331 (39.9)	65 (50.4)	265 (38.5)	1.621	1.111	2.365	0.012
Lopinavir/ritonavir	82 (9.9)	7 (5.4)	75 (10.9)	0.469	0.211	1.042	0.058
Tocilizumab	81 (9.8)	16 (12.4)	65 (9.4)	1.357	0.758	2.430	0.303
Anakinra	3 (0.4)	2 (1.6)	1 (0.1)	10.819	0.974	120.206	0.067
Steroids	549 (66.2)	115 (89.1)	429 (62.3)	4.959	2.788	8.820	<0.001
<i>GI symptoms at admission</i>							
1 GI symptom	616 (74.3)	98 (76.0)	510 (74.0)	1.097	0.708	1.701	0.679
≥2 GI symptoms	406 (49.0)	53 (41.1)	348 (50.5)	0.679	0.464	0.995	0.046
<i>Type of GI symptom</i>							
Abdominal pain	123 (14.8)	17 (13.2)	105 (15.2)	0.919	0.528	1.599	0.765
Nausea/vomiting	128 (15.5)	13 (10.1)	112 (16.3)	0.626	0.340	1.153	0.130
Anorexia	298 (35.9)	48 (37.2)	248 (36.0)	1.186	0.796	1.766	0.401
Diarrhoea	237 (28.6)	23 (17.8)	213 (30.9)	0.531	0.328	0.860	0.009
Constipation	90 (10.9)	11 (8.5)	79 (11.5)	0.780	0.402	1.514	0.462
Gas/bloating/flatulence	92 (11.1)	9 (7.0)	81 (11.8)	0.609	0.297	1.249	0.172
Dysphagia	24 (2.9)	10 (7.8)	14 (2.0)	4.384	1.899	10.118	<0.001
Odynophagia	28 (3.4)	17 (13.2)	11 (1.6)	10.182	4.637	22.356	<0.001
Heartburn/GE reflux	34 (4.1)	6 (4.7)	28 (4.1)	1.242	0.503	3.067	0.638
<i>Respiratory symptoms</i>							
Dyspnoea	430 (51.9)	101 (78.3)	329 (47.8)	5.736	3.436	9.576	<0.001
Cough	480 (57.9)	89 (69.0)	390 (56.6)	2.172	1.404	3.358	<0.001
Expectoration	147 (17.7)	33 (25.6)	114 (16.5)	1.900	1.213	2.95	0.005
<i>Other non-GI symptoms</i>							
Ageusia	195 (23.5)	26 (21.7)	167 (24.4)	0.856	0.536	1.367	0.516
Anosmia	177 (21.4)	22 (18.3)	154 (22.5)	0.773	0.470	1.269	0.307
Disorientation	75 (9.0)	35 (29.2)	40 (5.8)	6.640	4.000	11.023	<0.001
Decreased level of consciousness	71 (8.6)	37 (30.8)	34 (5.0)	8.535	5.081	14.337	<0.001
Headache	228 (27.5)	37 (30.8)	190 (27.7)	1.161	0.762	1.771	0.487
Myalgia	254 (30.6)	32 (26.7)	221 (32.3)	0.763	0.494	1.180	0.223
Skin lesions	25 (3.0)	2 (1.7)	23 (3.4)	0.488	0.114	2.097	0.565
Fever	259 (31.2)	59 (49.2)	200 (29.2)	2.345	1.582	3.478	<0.001
<i>Liver damage, SOFA score, and CRP</i>							
Liver damage	267 (32.2)	56 (43.4)	209 (30.3)	1.762	1.200	2.587	0.004
Deep vein thrombosis	7 (0.8)	3 (2.3)	4 (0.6)	4.077	0.902	18.438	0.083
Pulmonary thromboembolism	26 (3.1)	4 (3.1)	22 (3.2)	0.970	0.329	2.864	1.000
New onset arrhythmia	15 (1.8)	8 (6.2)	7 (1.0)	6.442	2.294	18.091	0.001
SOFA score (points)	1 (0–2)	4 (2–6)	1 (0–2)	6.852	5.025	9.344	<0.001
CRP mg/dL	6.3 (2.0–14.0)	12.7 (5.3–24.5)	5.6 (1.7–12.4)	1.010	1.003	1.017	<0.001
<i>Hospital stay length</i>							
Hospital stay length	8 (5–12)	13 (9–20)	7 (5–10)	1.112	1.083	1.143	<0.001

The values in bold are those results that have reached statistical significance ($p < 0.05$).

Data were missing or unavailable data for 11 patients who could not be classified as having severe or non-severe COVID-19.

GI symptoms were adjusted by the baseline pre-COVID-19 presence of the symptoms, eliminating those cases in which the symptom presented before COVID-19. Qualitative variables expressed as absolute number (%). Quantitative variables expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; GE reflux: gastroesophageal reflux; GI: gastrointestinal; OR: odds ratio; SOFA score: sepsis-related organ failure assessment score.

* Severe COVID-19 was defined as a need for ICU admission, need for mechanical ventilation, and/or mortality during hospitalization.

Table 4 Multivariate analysis assessing the association between intensive care unit admission and possible determinants.

	Need for ICU admission, N = 113 (13.7%)						
	ICU	Not ICU	Bivariate <i>p</i>	aOR	Multivariate		<i>p</i>
					95% CI		
					Lowest	Highest	
Age, years	55 (47–66)	57 (43–70)	0.510	0.982	0.954	1.010	0.209
Sex, male	79 (70.5)	399 (56.3)	0.004	0.895	0.471	1.701	0.735
Charlson Index, points	2 (1–4)	2 (0–4)	0.673	0.846	0.666	1.073	0.167
BMI, kg/m ²	29.3 (25.5–33.6)	28.1 (25.2–31.8)	0.035	1.031	0.983	1.080	0.207
Alcohol intake	15 (13.3)	107 (15.1)	0.614	0.944	0.405	2.198	0.893
Smoking	10 (8.8)	50 (7.1)	0.495	0.932	0.292	2.972	0.905
Abdominal pain	12 (11.5)	111 (15.8)	0.258	0.604	0.225	1.624	0.318
Nausea/vomiting	11 (10.6)	117 (16.7)	0.113	0.515	0.202	1.311	0.164
Anorexia	40 (38.5)	258 (36.8)	0.744	0.859	0.457	1.613	0.636
Diarrhoea	21 (20.2)	216 (30.7)	0.028	0.938	0.447	1.969	0.866
Constipation	8 (7.7)	82 (11.7)	0.228	0.784	0.296	2.076	0.624
Abdominal bloating	7 (6.7)	85 (12.1)	0.108	0.386	0.111	1.342	0.134
Dysphagia	9 (8.7)	15 (2.1)	0.002	2.835	0.818	9.831	0.100
Odynophagia	15 (14.4)	13 (1.9)	<0.001	7.038	1.900	26.068	0.003
Heartburn/reflux	5 (4.8)	29 (4.1)	0.792	0.565	0.137	2.325	0.429
Dyspnoea	87 (82.9)	343 (48.9)	<0.001	2.878	1.342	6.172	0.007
Cough	76 (72.4)	404 (57.5)	0.004	0.943	0.469	1.896	0.869
Expectoration	26 (24.8)	121 (17.2)	0.061	0.789	0.353	1.764	0.564
Liver damage	51 (46.4)	214 (30.2)	0.001	1.013	0.540	1.899	0.968
SOFA score, points	4 (2–6)	1 (0–2)	<0.001	5.115	3.494	7.486	0.000
CRP, mg/dL	14.2 (7.8–25.1)	5.5 (1.7–12.4)	<0.001	1.010	1.002	1.018	0.014

The values in bold are those results that have reached statistical significance ($p < 0.05$).

Analysis included 751 patients with no missing data for any of the variables. R^2 Nagelkerke: 50.1%.

GI symptoms were adjusted by the baseline pre-COVID-19 presence of the symptoms, eliminating cases in which the symptom presented before COVID-19. Qualitative variables expressed as absolute number (%). Quantitative variables expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Sex representing the biological sex. BMI: body mass index; CI: confidence intervals; CRP: C-reactive protein; OR: odds ratio; SOFA score: sepsis-related organ failure assessment score.

Table 5 Multivariate analysis assessing the association between mortality and possible determinants.

	Mortality during hospitalization, N = 43 (5.2%)						
	Death	Not death	Bivariate <i>p</i>	aOR	Multivariate		<i>p</i>
					95% CI		
					Lowest	Highest	
Age, years	72 (58–85)	56 (43–68)	<0.001	1.098	1.041	1.159	0.001
Sex, male	32 (74.4)	446 (57.5)	0.028	4.343	1.072	17.600	0.040
Charlson Index, points	4 (2–6)	2 (0–3)	<0.001	1.030	0.954	1.112	0.445
BMI, kg/m ²	27.2 (24.8–30.2)	28.4 (25.3–32.0)	0.162	1.002	0.883	1.138	0.976
Alcohol intake	2 (4.7)	120 (15.5)	0.049	0.496	0.070	3.487	0.481
Smoking	5 (11.6)	55 (7.1)	0.235	8.901	0.817	96.925	0.073
Abdominal pain	7 (19.4)	115 (15.0)	0.467	0.517	0.066	4.053	0.530
Nausea/vomiting	4 (11.1)	121 (15.8)	0.638	1.102	0.175	6.957	0.918
Anorexia	11 (30.6)	285 (37.2)	0.419	0.278	0.068	1.134	0.074
Diarrhoea	8 (22.2)	228 (29.7)	0.336	4.221	0.960	18.563	0.057
Constipation	2 (5.6)	88 (11.5)	0.416	0.799	0.100	6.374	0.832
Abdominal bloating	0 (0.0)	90 (11.7)	0.026	0.000	0.000	–	0.996
Dysphagia	0 (0.0)	24 (3.1)	0.620	0.000	0.000	–	0.997
Odynophagia	5 (13.9)	23 (3.0)	0.006	9.942	1.523	64.875	0.016
Heartburn/reflux	0 (0.0)	34 (4.4)	0.395	0.000	0.000	–	0.997

Table 5 (Continued)

Mortality during hospitalization, N = 43 (5.2%)							
	Death	Not death	Bivariate <i>p</i>	aOR	Multivariate		<i>p</i>
					95% CI		
					Lowest	Highest	
Dyspnoea	33 (91.7)	397 (51.7)	<0.001	9.339	1.278	68.235	0.028
Cough	28 (77.8)	451 (58.6)	0.022	2.520	0.531	11.951	0.245
Expectoration	9 (25.0)	138 (17.9)	0.284	0.919	0.221	3.821	0.907
Liver damage	20 (46.5)	247 (31.7)	0.044	0.705	0.195	2.555	0.595
SOFA score, points	6 (4–6)	1 (0–2)	<0.001	6.448	3.479	11.951	<0.001
CRP, mg/dL	9.8 (3.1–18.1)	6.2 (2.0–13.6)	0.057	0.937	0.878	1.000	0.050

The values in bold are those results that have reached statistical significance ($p < 0.05$).

Analysis included 751 patients with no missing data for any of the variables. R^2 Nagelkerke: 65.8%.

GI symptoms were adjusted by the baseline pre-COVID-19 presence of the symptoms, eliminating cases that presented the symptom before COVID-19. Qualitative variables expressed as absolute number (%). Quantitative variables expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Sex representing the biological sex. BMI: body mass index; CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; OR: odds ratio; SOFA score: sepsis-related organ failure assessment score.

Table 6 Bivariate and multivariate analyses assessing the association between length of hospital stay and possible determinants.

Length of hospitalization >8 days, N = 347 (41.9%)							
	>8 days	<8 days	Bivariate <i>p</i>	aOR	Multivariate		<i>p</i>
					95% CI		
					Lowest	Highest	
Age, years	61 (49–73)	54 (41–66)	<0.001	1.011	1.000	1.022	0.042
Sex, male	207 (60.0)	269 (56.9)	0.370	0.908	0.647	1.273	0.574
Charlson Index, points	2 (1–4)	1 (0–3)	<0.001	1.019	0.973	1.067	0.429
BMI, kg/m ²	28.2 (25.2–31.9)	28.3 (25.3–32.0)	0.916	1.013	0.986	1.042	0.344
Alcohol intake	40 (11.6)	82 (17.3)	0.022	0.662	0.410	1.067	0.090
Smoking	20 (5.8)	40 (8.5)	0.147	0.698	0.356	1.372	0.297
Abdominal pain	47 (14.1)	76 (16.1)	0.430	0.860	0.525	1.408	0.549
Nausea/vomiting	49 (14.7)	79 (16.7)	0.429	0.790	0.489	1.275	0.334
Anorexia	123 (36.9)	175 (37.1)	0.968	0.995	0.700	1.414	0.976
Diarrhoea	90 (26.9)	147 (31.1)	0.204	1.086	0.747	1.579	0.664
Constipation	35 (10.5)	55 (11.7)	0.602	0.714	0.421	1.209	0.210
Abdominal bloating	35 (10.5)	57 (12.1)	0.482	0.786	0.453	1.363	0.392
Dysphagia	16 (4.8)	8 (1.7)	0.011	2.020	0.753	5.416	0.163
Odynophagia	18 (5.4)	10 (2.1)	0.012	2.152	0.817	5.670	0.121
Heartburn/reflux	17 (5.1)	17 (3.6)	0.296	1.543	0.713	3.336	0.271
Dyspnoea	203 (60.6)	227 (48.1)	<0.001	1.360	0.957	1.934	0.086
Cough	186 (55.5)	294 (62.2)	0.059	0.573	0.400	0.821	0.002
Expectoration	65 (19.4)	82 (17.3)	0.453	1.119	0.712	1.760	0.626
Liver damage	127 (37.0)	137 (29.0)	0.015	1.202	0.844	1.711	0.308
SOFA score, points	2 (0–2)	1 (0–1)	<0.001	1.953	1.551	2.460	<0.001
CRP, mg/dL	7.3 (2.4–16.2)	5.7 (1.7–12.4)	0.002	1.004	0.997	1.010	0.255

The values in bold are those results that have reached statistical significance ($p < 0.05$).

Analysis included 751 patients with no missing data for any of the variables. R^2 Nagelkerke: 17.8%.

GI symptoms were adjusted by the baseline pre-COVID-19 presence of the symptoms, eliminating cases in which the symptom presented before COVID-19. Qualitative variables expressed as absolute number (%). Quantitative variables expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Sex representing the biological sex. BMI: body mass index; CI: confidence intervals; CRP: C-reactive protein; OR: odds ratio; SOFA score: sepsis-related organ failure assessment score.

The strengths of this study include its international multi-centre nature and its prospective design with a large sample size (higher number of COVID-19 patients included than other prospective studies). Additionally, it was specifically designed to study GI symptoms, assessed using comprehensive questionnaires that enabled proper evaluation of their frequency and intensity as perceived by patients. Finally, the prevalence of GI symptoms at each time point evaluated was compared with the baseline situation of patients, before COVID-19 (not with a control group without COVID, but with other pathologies requiring admission or follow-up in a health centre), allowing us to better discern the magnitude of symptoms caused by COVID-19. A weakness of this study is that the patient sample may be underpowered to detect rare COVID-19 gastrointestinal complications.

In conclusion, GI symptoms were more common than previously documented in hospitalized COVID-19 patients. They mostly presented as mild to moderate and tended to rapidly resolve. Our findings suggest that GI symptoms are a mild manifestation of COVID-19 that do not predict severity. Their isolated presentation as a cause of admission is exceptional, and its persistence outside the acute episode is very rare. Our results also sustain that liver injury is a prevalent complication among hospitalized patients while the rest of digestive complications previously described in the context of COVID-19 seem to be infrequent.

Authors' contributions

All authors were involved in data acquisition and critical revision of the manuscript. E. de-Madaria and K. Cárdenas-Jaén conceptualized and designed the study. A. Vaillo monitored the study. K. Cárdenas-Jaén, J.J. Mira, A. Mula, I. Carrillo, and E. de-Madaria performed the primary analysis and interpretation of the data. K. Cárdenas-Jaén, S.A. Sánchez-Luna, J.J. Mira, A. Mula, I. Carrillo, and E. de-Madaria prepared the initial draft of the manuscript. All authors have approved the final version of the manuscript.

Funding

This project received financial support from the Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL) (reference 2020-0355). Karina Cárdenas-Jaén was supported by a Río Hortega research contract from the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, (reference CM19/00157).

Competing interests

The authors declare no conflict of interests for this article.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.gastrohep.2022.10.007](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.10.007).

References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33.
- Díaz LA, García-Salum T, Fuentes-López E, Ferrés M, Medina RA, Riquelme A. Symptom profiles and risk factors for hospitalization in patients with SARS-CoV-2 and COVID-19: a large cohort from South America. *Gastroenterology*. 2020;159:1148–50.
- Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159:320–34.
- Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:667–78.
- Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, Merchant AA, Howard EF, Patel VA, et al. Digestive manifestations in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1355–65.
- Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110678.
- Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:434–5.
- Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res*. 2020;226:57–69.
- Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res*. 2020;50:924–35.
- Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, Baumert TF. Liver disease and coronavirus disease 2019: from pathogenesis to clinical care. *Hepatology*. 2021;74:1088–100.
- Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159:367–70.
- Taxonera C, Fisac J, Alba C. Can COVID-19 trigger de novo inflammatory bowel disease? *Gastroenterology*. 2021;160:1029–30.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–8.
- Kichloo A, Dettloff K, Aljadah M, Albosta M, Jamal S, Singh J, et al. COVID-19 and hypercoagulability: a review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26, 1076029620962853.
- González Lázaro P, Lomas Meneses A, Del Val Zaballos F, Morandeira Rivas A. Ischemic colitis and short bowel disease due to coronavirus disease 2019 (COVID 19). *Clin Nutr ESPEN*. 2020;40:406–7.
- Bruni A, Garofalo E, Zuccalà V, Currò G, Torti C, Navarra G, et al. Histopathological findings in a COVID-19 patient affected by ischemic gangrenous cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2020;15:43.
- de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:3–4.
- Spiegel BMR, Hays RD, Bolus R, Melmed GY, Chang L, Whitman C, et al. Development of the NIH patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1804–14.

19. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol.* 2021;74:148–55.
20. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicentre study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:766–73.
21. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and mortality of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:1632–48.
22. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Salvi D, Cacciari G, Kagramanova A, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: results of the prospective controlled multinational GI-COVID-19 study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:147–57.
23. Chen A, Agarwal A, Ravindran N, To C, Zhang T, Thuluvath PJ. Are gastrointestinal symptoms specific for coronavirus 2019 infection? A prospective case–control study from the United States. *Gastroenterology.* 2020;159, 1161–1163.e2.
24. Tarik A, Soukaina R, Samir M, Asmae S, Ahlame B, Rida B, et al. Gastrointestinal manifestations with COVID-19 virus infection: a Moroccan prospective study. *Arab J Gastroenterol.* 2021;22:305–9.
25. Shehab M, Alrashed F, Shuaibi S, Alajmi D, Barkun A. Gastroenterological and hepatic manifestations of patients with COVID-19, prevalence, mortality by country, and intensive care admission rate: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8:e000571.
26. Inamdar S, Benias PC, Liu Y, Sejpal DV, Satapathy SK, Trindade AJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 presenting as acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2020;159:2226–8.
27. Calabrese E, Zorzi F, Monteleone G, Del Vecchio Blanco G. Onset of ulcerative colitis during SARS-CoV-2 infection. *Dig Liver Dis.* 2020;52:1228–9.
28. Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, Egan C, Knight SR, Pius R, et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet.* 2021;398:223–37.
29. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng MH, Ji D, Abd-El Salam S, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection: the APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatol Int.* 2020;14:690–700.
30. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute liver injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large U.S. Cohort. *Hepatology.* 2020;72:807–17.
31. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39:268–84.
32. Weber S, Hellmuth JC, Scherer C, Muenchhoff M, Mayerle J, Gerbes AL. Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *Gut.* 2021;70:1925–32.





9. ANEXO 2. MATERIAL SUPLEMENTARIO ARTÍCULO STARK

Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-ERCP acute pancreatitis: a multicenter, prospective, cohort study

SUPPLEMENTAL CONTENT 1

Table 1. Chronic Statin use and incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis per center.

ALICANTE	PEP	NO PEP	p
Chronic statin intake 108 (40.9%)	4 (3.7%)	104 (96.3%)	0.135
Non-chronic statin intake 156 (59.1%)	14 (8.9%)	142 (91.6%)	
Total 264 (100%)	18 (6.8%)	246 (93.2%)	

HELSINKI	PEP	NO PEP	p
Chronic statin intake 60 (30.3%)	6 (10%)	54 (90%)	0.198
Non-chronic statin intake 138 (69.7%)	7 (5.1%)	131 (94.1%)	
Total 198 (100%)	13 (6.6%)	185 (93.4%)	

KAROLINSKA	PEP	NO PEP	p
Chronic statin intake 25 (24.3%)	2 (8.0%)	23 (92.0%)	0.676
Non-chronic statin intake 78 (75.7%)	5 (6.4%)	73 (93.6%)	
Total 103 (100%)	7 (6.8%)	96 (93.2%)	

MILAN	PEP	NO PEP	p
Chronic statin intake 39 (26.9%)	4 (10.3%)	35 (89.7%)	0.211
Non-chronic statin intake 106 (73.1%)	4 (3.8%)	102 (96.2%)	
Total 145 (100%)	8 (5.5%)	137 (94.5%)	

Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-ERCP acute pancreatitis: a multicenter, prospective, cohort study

RIJEKA	PEP	NO PEP	p
Chronic statin intake 41 (20.9%)	4 (9.8%)	37 (90.2%)	0.246
Non-chronic statin intake 155 (79.1%)	7 (4.5%)	148 (95.5%)	
Total 196 (100%)	11 (5.6%)	185 (94.4%)	

ROME	PEP	NO PEP	p
Chronic statin intake 25 (24.5%)	5 (20%)	20 (80%)	0.003
Non-chronic statin intake 77 (75.5%)	1 (1.3%)	76 (98.7%)	
Total 102 (10%)	6 (5.9%)	96 (94.1%)	

VERONA	PEP	NO PEP	p
Chronic statin intake 11 (7.7%)	0 (0.0%)	11 (100%)	1.000
Non-chronic statin intake 131 (92.3%)	7 (5.3%)	124 (9.7%)	
Total 142 (100%)	7 (4.9%)	135 (95.1%)	

PEP: post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis.

Rome is the only center that found an association between statins intake and increased risk of PEP, while the other centres found no association. No explanation can be provided for this result. Since the Propensity Score post-hoc analysis included this covariate, the differences between centers were controlled. Regarding the possible causes of such lower prevalence of statins consumption in Verona, note that it is a pancreatic cancer reference center and many of its patients included suffer from it. Sarcopenia and malnutrition presented by these patients are an indication for discontinuation statins intake, so this could be an explanation for their low prevalence in statin consumption.

Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-ERCP acute pancreatitis: a multicenter, prospective, cohort study

SUPPLEMENTAL CONTENT 2

Table 2. Use of statins or ASA and severity of post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis

	PEP 70 n (%)		p
	Mild	Moderate to Severe	
Chronic statin intake 25 (35.7%)	23 (92%)	2 (8.0%)	0.314
Non-chronic statin intake 45 (64.3%)	37 (82.2%)	8 (17.8%)	
<hr/>			
Statin intake the night before ERCP 15 (21.4%)	13 (86.7%)	2 (13.3%)	1.000
Non statin intake the night before ERCP 55 (78.6%)	47 (85.5%)	8 (14.5%)	
<hr/>			
Chronic ASA Intake 11 (15.7%)	10 (90.9%)	1 (9.1%)	1.000
Non-chronic ASA Intake 59 (84.3%)	50 (84.7%)	9 (15.3%)	

ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography. PEP: post-ERCP pancreatitis.

ASA: acetylsalicylic acid.

No association was found between statins intake and a milder course of PEP.

Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-ERCP acute pancreatitis: a multicenter, prospective, cohort study

SUPPLEMENTARY CONTENT 3. POST-HOC ANALYSIS

PROPENSITY SCORE (PS)

- Initial logistic regression

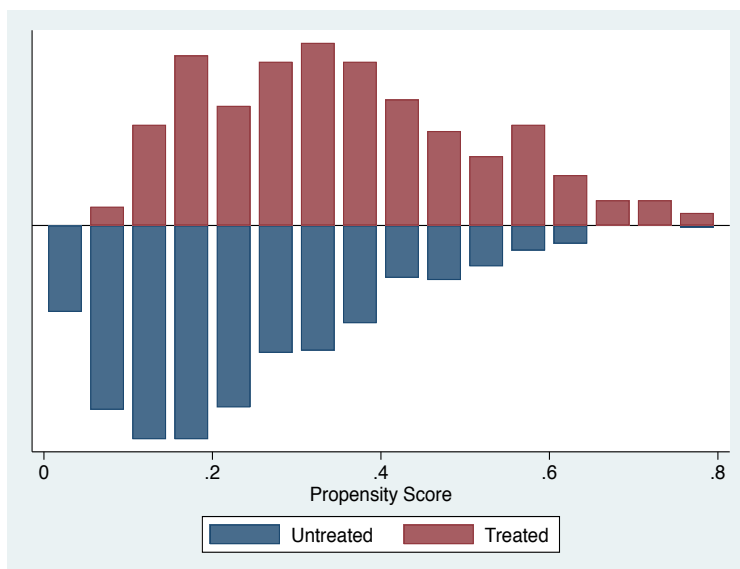
Variables	Z	Coefficient	95% CI	p (before PS)
Female	-2.88	-0.298	(-0.006) – (-0.095)	0.004
Age	5.04	0.022	(0.013) – (0.030)	0.000
BMI	4.31	0.022	(0.397) – (0.816)	0.000
Diabetes	5.67	0.606	(0.367) – (0.076)	0.000
Centre	0.68	0.020	(-0.037) – (0.076)	0.496
Active smoke	1.11	0.157	(- 0.120) – (0.434)	0.267
Active alcohol	-0.89	-0.111	(-0.353) – (0.132)	0.371
Previous Acute Pancreatitis	0.66	0.108	(-0.211) – (0.426)	0.508
Chronic pancreatitis	1.08	0.274	(0.279) – (0.523)	0.279
Difficult cannulation	-0.71	-0.085	(-0.317) – (0.149)	0.477
Wirsung contrast injection >1	-1.11	-0.199	(-0.552) – (0.154)	0.268
Pancreatic guidewire passage >1	1.10	0.167	(-0.130) – (0.464)	0.271
Total bilirubin levels	-2.38	-0.018	(-0.319) – (-0.003)	0.017
Dilated bile duct	2.18	0.275	(0.027) – (0.523)	0.030
Precut	-0.46	-0.082	(-0.434) – (0.270)	0.648
Transpancreatic sphincterotomy	-0.36	-0.062	(-0.404) – (0.278)	0.717

PS: Propensity Score; BMI: Body Mass Index.

- I. Note: Previous PEP Yes1 No0 1=0 predicts failure perfectly
Previous PEP Yes1 No0 dropped and 2 observations not used
- II. Note: Oddi sphincter dysfunction Yes1 No0 1= 0 predicts failure perfectly
Oddi sphincter dysfunction Yes1 No0 dropped and 3 observations not used

Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-ERCP acute pancreatitis: a multicenter, prospective, cohort study

- Balance of variables with propensity score. The balancing property is satisfied.



MATCHING Propensity Score on support	
Untreated	626
Treated	226
Total	852

- Matching after propensity score

Variables	Treated	Control	%bias	p (after PS)
Female	0.40	0.38	4.5	0.631
Age	72.73	72.66	0.6	0.946
BMI	27.5	27.30	4.0	0.664
Diabetes	0.43	0.40	6.9	0.505
Centre	4.21	4.09	6.7	0.477
Active smoke	0.15	0.16	-2.4	0.795
Active alcohol	0.19	0.21	-3.2	0.728
Previous Acute Pancreatitis	0.12	0.14	-4.3	0.676
Chronic pancreatitis	0.06	0.05	2.2	0.837
Difficult cannulation	0.32	0.30	5.6	0.543
Wirsung contrast injection >1	0.13	0.13	0.0	1.000
Pancreatic guidewire passage >1	0.26	0.28	-4.9	0.596
Total bilirubin levels	6.16	6.07	1.2	0.884
Dilated bile duct	0.81	0.77	7.5	0.420
Precut	0.08	0.07	6.2	0.477
Transpancreatic sphincterotomy	0.11	0.10	2.9	0.756

PS: Propensity Score; BMI: Body Mass Index.

Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-ERCP acute pancreatitis: a multicenter, prospective, cohort study

- Binary logistic regression (statin intake and PEP) after Propensity Score Matching

Groups of treatment	PEP	Not PEP	OR (95%CI)	p
Not treated N= 626	33 (5.27%)	593 (94.73%)	1.17 (0.623- 2.260)	p= 0.603
Treated N=226	14 (6.19%)	212 (93.81%)		
Total N= 852	47 (5.52%)	805 (94.48%)		

PEP: post-ERCP acute pancreatitis. OR: odds ratio. CI: confidence interval. P valor.

After homogenized both groups of treatment there was no association between statin intake and the incidence of PEP.

Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-ERCP acute pancreatitis: a multicenter, prospective, cohort study

SUPPLEMENTAL CONTENT 4

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract ✓	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale ✓	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives ✓	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design ✓	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting ✓	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants ✓	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables ✓	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement ✓	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias ✓	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size ✓	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables ✓	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods ✓	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants ✓	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data ✓	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)

Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-ERCP acute pancreatitis: a multicenter, prospective, cohort study

Outcome data ✓	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time
Main Results ✓	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses ✓	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results ✓	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations ✓	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation ✓	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding ✓	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for exposed and unexposed group





10. ANEXO 3. MATERIAL SUPLEMENTARIO ARTÍCULO TIVURON

Gastrointestinal symptoms and complications in patients hospitalized due to COVID-19, an international multicentre prospective cohort study (TIVURON project)

SUPPLEMENTARY CONTENT 1. Material and methods definitions.

- Esophagitis, gastritis, duodenitis: Macroscopic mucosal inflammation with documented histology.
- Oesophageal/gastric/duodenal ulcer: Epithelial lesion with loss of substance evidenced by endoscopic techniques.
- Acute pancreatitis: Defined according to the revised Atlanta classification.¹
- Acute liver injury: Any elevation of transaminases associated or not with impaired liver function, expressed as jaundice and/or coagulopathy, in a patient without chronic liver disease, or worsening of usual liver function in patients with previous liver disease.
- Mild hypertransaminasemia: Hypertransaminasemia of $<5\times$ the upper limit of normal.
- Severe hypertransaminasemia: Hypertransaminasemia $>5\times$ the upper limit of normal.
- Acute liver failure: Severe acute liver injury associated with an apparent altered level of consciousness due to hepatic encephalopathy, in a patient without a chronic liver disease.²
- Cholecystitis: Defined according to Tokyo guidelines.³
- Cholangitis: Defined according to Tokyo guidelines.⁴
- Enteritis or Colitis: Inflammation of the small or large intestine, respectively, evidenced by radiological (wall thickening) or endoscopic techniques, with or without histological confirmation.
- Upper/lower gastrointestinal bleeding: Presence of blood in the gastrointestinal tract, evidenced by hematic vomiting, melena, haematochezia, or direct observation of GI bleeding by endoscopic techniques.
- Severe COVID-19: Defined as the need for ICU admission, need for mechanical ventilation, and/or mortality during hospitalization.⁵
- Intensity of GI symptoms: Defined as mild, moderate, or severe according to the patient's perception.

Gastrointestinal symptoms and complications in patients hospitalized due to COVID-19, an international multicentre prospective cohort study (TIVURON project)

References

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–11.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66(5):1047–81.
3. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25(1):41–54.
4. Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25(1):17–30.
5. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2021;74(1):148–55.

Gastrointestinal symptoms and complications in patients hospitalized due to COVID-19, an international multicentre prospective cohort study (TIVURON project)

SUPPLEMENTARY CONTENT 2. COVID-19 complications.

Gastrointestinal and non-gastrointestinal complications during COVID-19 hospitalization

Gastrointestinal complications		N (%)	Reported aetiology N (%)
Oesophagitis	Inflammation without erosions or ulcers	0	
	Inflammations with erosions	0	
	Inflammations with ulcers	1 (0.1)	Peptic disease: 1 (0.1)
Gastritis	Inflammation without erosions or ulcers	1 (0.1)	Chronic gastritis: 1 (0.1)
	Inflammations with erosions	1 (0.1)	Peptic disease: 1 (0.1)
	Inflammations with ulcers	1 (0.1)	Drug-induced: 1 (0.1)
Duodenitis		0	
Gastrointestinal bleeding	Hematemesis	1 (0.1)	Gastric ulcer: 1 (0.1)
	Haematochezia	3 (0.4)	Anal benign disease: 2 (0.2) Diverticular disease: 1 (0.1)
	Melena	2 (0.2)	Gastric/oesophageal ulcer: 2 (0.2)
Pancreatitis		0	
Acute liver injury	New liver abnormalities	254 (30.6)	Attributed to COVID-19: 217 (26.2) Probable drug injury: 36 (4.3) Probable ischemic hepatitis: 2 (0.2) Other infectious agents: 1 (0.1) Other causes: 11 (1.3)
	Worsening of previous liver abnormalities	13 (1.5)	
Cholecystitis		0	
Cholangitis		0	
Enteritis with thickening of the bowel on imaging		0	
Colitis with thickening of the bowel on imaging		2 (0.2)	Attributed to COVID-19: 1 (0.1) Due to diverticulitis: 1 (0.1)
Acute mesenteric ischemia		0	
Non-gastrointestinal complications		N (%)	Aetiology
Deep vein thrombosis		7 (0.8)	Attributed to COVID-19
Pulmonary thromboembolism		26 (3.1)	Attributed to COVID-19
New-onset arrhythmia		15 (1.8)	Attributed to COVID-19
Rhabdomyolysis		3 (0.4)	Attributed to COVID-19
Oral aphthae		7 (0.8)	Attributed to COVID-19

Qualitative variables expressed as absolute number (%).





11. ANEXO 4. AEMPS, CEIM, COIR ARTÍCULO STARK



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a KARINA CÁRDENAS JAÉN
C/ AVDA. ANCHA DE CASTELAR, 39. P3º
03690 – SAN VICENTE DEL RASPEIG
ALICANTE

Fecha: 27 de marzo de 2017

REFERENCIA: ESTUDIO STARK

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Proyecto Stark: Estatinas y riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE." con código EMP-PARA-2017-01.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoeipi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 5009 / RG 9321
Fecha: 28/03/2017 13:09:24

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a KARINA CARDENAS JAÉN

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **21 de marzo de 2017**, por d^a **Karina Cárdenas Jaén**, para la clasificación del estudio titulado **“Proyecto Stark: Estatinas y riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE.”** con código **EMP-PARA-2017-01**. y cuyo promotor es **Enrique de Madaria Pascual**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-SP).**

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.



El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁵⁾

Madrid, a 27 de marzo de 2017

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Medicamentos de Uso Humano
Epidemiología y Farmacovigilancia

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

⁵ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-91-38-68
Fax: 965 91 38 96
Correo electrónico: ceic_hqua@gva.es

Ref: CEIC:2017/16

DICTAMEN DE ESTUDIO OBSERVACIONAL

D^a. Mayte Domenech Varón, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

CERTIFICA

Que este Comité en su reunión del día 26 de Abril de 2017 (acta 2017/04) ha evaluado la propuesta del promotor Dr. Enrique de Madaria Pascual (Servicio de Digestivo), para el investigador principal Dra. Karina Cárdenas Jaén (Servicio de Digestivo), para que se realice el Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP)

TÍTULO	Proyecto Sark: Estatinas y riesgo de pancreatitis aguda post-CRE
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Dra. Karina Cárdenas Jaén (Servicio de Digestivo)
PROMOTOR	Dr. Enrique de Madaria Pascual (Servicio de Digestivo)
CODIGO	EMP-PARA-2017-01 Versión 3. Fecha 9/01/2017

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los preceptos éticos formulados en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

- El plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

- La capacidad del investigador y sus colaboradores son apropiados para llevar a cabo el estudio.

- Las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité emite un DICTAMEN FAVORABLE para la realización de dicho estudio en el Hospital General Universitario de Alicante.

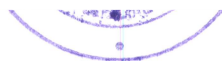
Que el Comité tanto en su composición con en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y que en el supuesto que algún miembro de CEIC sea investigador principal o colaborador del estudio evaluado, éste se ausentará de la reunión durante la deliberación y toma de decisión y su composición actual es la siguiente:

- **Presidente:** Dr. Vicente Boix Martínez (Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas).
- **Vicepresidente:** Dra. Caridad Tapia Collados (Médico Adjunto del Servicio de Pediatría).
- **Secretaria:** D^a. Mayte Domenech Varón (Auxiliar Administrativo del CEIC)
- **Vocales:**
 - Dr. Miguel Angel García Alonso (Gerente Departamento Salud de Alicante-Hospital General)
 - Dra. Amparo Burgos San José (Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia).
 - D^a. Grisel Beviá Puche (Diplomada de Enfermería).
 - Dr. Mariano Esteban García-Fontecha (Médico Adjunto de la UCI).
 - Dr. Fernando Quirce Andrés (Médico de Atención Primaria del C. S. Florida).
 - Dra. Emilia Montagud Penadés (Farmacéutica de Atención Primaria).
 - D^a. María Gazapo Martínez (Lda. en Psicología, Miembro lego ajeno al centro).
 - D. Óscar Fuentes Coso (Jurista).
 - Dra. Ana M^a Peiró Peiró (Médico Adjunto de la Sección de Farmacología Clínica).
 - Dr. José Antonio Monge (Jefe de Sección de Neurología)
 - Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza (Jefe de Servicio de Ginecología)
 - Dr. José Sánchez Payá (Jefe de Servicio de Medicina Preventiva)
 - Dr. Vicente Climent (Médico Adjunto de Cardiología)
 - Dra. Sofia Lorenzo (Médico Adjunto de Análisis Clínicos)
 - Dra. Cristina Alenda (Directora del Biobanco del HGUA)
 - Dra. Susana Palao (Médico Adjunto de Neurología)
 - Dra. Patricia García (Médico Adjunto de Medicina Preventiva)
 - Dr. Roque Company (Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación)
 - Dr. Pedro Zapater (Médico Adjunto de la Sección de Farmacología Clínica)

Lo que firmo en Alicante, a 4 de Mayo de 2017

LA SECRETARIA DEL CEIC,

Fdo.





GENERALITAT VALENCIANA | **TOTS A UNA VEU**

CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSITARIA I SAIGUT PUBLICA

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

NºRef: DGFPS/SGOI/SPFD/CAVIME/01

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Registre General

Data -4 OCT. 2017

EIXIDA 42278

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Servicio Aparato Digestivo

Unidad de patología pancreática

A/A Dra. Karina Cárdenas Jaén

C/ Pintor Baeza nº 11

03010 Alicante

ANTECEDENTES

El presente informe de entrada en la Conselleria de Sanitat Universitaria i Saigut Pública se refiere al estudio de la Dra. Karina Cárdenas Jaén, Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Alicante, solicitando la autorización para la realización del estudio mencionado.

Adjunto remito resolución de autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para la realización del estudio titulado *Estatinas y riesgo de pancreatitis aguda post-CRE*, con código: *EMP-PARA-2017-01*.



RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN OBSERVACIONAL PROSPECTIVO CON MEDICAMENTOS

DESTINATARIO: DRA. KARINA CÁRDENAS JAÉN. SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Vista la solicitud formulada por la Dra. Karina Cárdenas Jaén, con domicilio a efectos de notificación C/ Pintor Baeza nº 11; 03010 Alicante.

ANTECEDENTES

PRIMERO- Con fecha de entrada en la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública 29 de mayo de 2017 la Dra. Karina Cárdenas Jaén, Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Alicante, solicita la autorización para la realización del estudio posautorización observacional *Estatinas y riesgo de pancreatitis aguda post-CRE*, con código: EMP-PARA-2017-01.

SEGUNDO- El Comité Autonómico de Estudios Postautorización Observacionales Prospectivos de Medicamentos de la Comunitat Valenciana (CAEPO) evalúa el citado estudio y emite informe a la Directora General de Farmacia y Productos Sanitarios. De acuerdo con este informe se solicitan aclaraciones al promotor.

TERCERO- El CAEPO evalúa las aclaraciones presentadas y emite informe favorable por no contravenir las directrices establecidas en el artículo 24 del RD. 577/2013, de 26 de julio, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y el artículo 8 de la Resolución de 16 de julio de 2009, de la Conselleria de Sanitat, de regulación de los procedimientos, documentación y plazos a observar en la presentación y modificaciones en procesos relacionados con los ensayos clínicos y estudios post-autorización observacionales de medicamentos y productos sanitarios en la Comunitat Valenciana.



FUNDAMENTOS DE DERECHO

PRIMERO- La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios es competente para autorizar la realización de los estudios postautorización de acuerdo a lo dispuesto en el Decreto 37/2017, de 10 de marzo, del Consell, por el que se aprueba el Reglamento Orgánico y Funcional de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública.

SEGUNDO- RD. 577/2013, de 26 de julio, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, establece en su artículo 24 que los estudios postautorización deberán tener como finalidad complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización y queda prohibida la planificación realización o financiación de estudios postautorización con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos.

TERCERO- La Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

CUARTO- Decreto 73/2009, de 5 de junio, del Consell, por el que se regula la gestión de ensayos clínicos y estudios postautorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios.

QUINTO- Resolución de 16 de julio de 2009, de la Conselleria de Sanitat, de regulación de los procedimientos, documentación y plazos a observar en la presentación y modificaciones en procesos relacionados con los ensayos clínicos y estudios post-autorización observacionales de medicamentos y productos sanitarios en la Comunitat Valenciana.

De conformidad con ello, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

RESUELVE

1º- **AUTORIZAR** la realización del estudio:

Título: Estatinas y riesgo de pancreatitis aguda post-CRE. Protocolo versión 3.1 de fecha 27/03/2017. HIP/CI versión 3.1 de fecha 27/03/2017.

Código: EMP-PARA-2017-01

en el centro sanitario propuesto en la solicitud:

CENTROS	INVESTIGADORES
Hospital general Alicante	Karina Cárdenas Jaén

2º- La realización del estudio está condicionada a que el Director dé el visto bueno para su realización y firme el correspondiente contrato con el promotor.

3º- El promotor deberá comunicar a esta Dirección General la fecha efectiva de comienzo del estudio en el centro. Asimismo, enviará el informe de seguimiento anual y deberá comunicar cualquier incidencia relevante de forma inmediata. Tras la finalización de la recopilación de los datos, presentará el informe final del estudio antes de doce meses.

Contra esta Resolución, que no pone fin a la vía administrativa, podrá interponerse Recurso de Alzada ante la Secretaría Autonómica de Salud Pública y del Sistema Sanitario Público en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente al de la recepción de la presente notificación.

Valencia 28 de septiembre de 2017
**LA DIRECTORA GENERAL DE FARMACIA
Y PRODUCTOS SANITARIOS**



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE

Elche, a 28/06/2023

Director/a	FRANCISCO JAVIER LACUEVA GOMEZ
Codirectores/as	ENRIQUE DE MADARIA PASCUAL
Estudiante	Karina Cárdenas Jaén
Programa de doctorado	Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Título de la tesis doctoral	Proyecto Stark: Estatinas y riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética	No solicitado/No procede
Código provisional	230626193855
Código de autorización COIR	ADH.SPU.FLG.KCJ.23
Caducidad	8 años*

***Importante:** La caducidad de las autorizaciones de tesis, basadas en la adhesión a un proyecto de investigación, están condicionadas a la vigencia de la autorización de dicho proyecto en este sentido: todas las actividades de la tesis que tengan implicaciones ético-legales deberán realizarse mientras dicho proyecto esté vigente. Dicho de otro modo, sólo podrán realizarse actividades de carácter intelectual una vez el proyecto al que se adhiere haya caducado.

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Proyecto Stark: Estatinas y riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de tesis autorizadas por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/proyectos-de-investigacion/>







12. ANEXO 5. AEMPS, CEIM, COIR, IRIU, ARTÍCULO TIVURON



DESTINATARIO:

D^a KARINA CÁRDENAS JAÉN
C/ Pintor Baeza N^o 12
Hospital General de Alicante
Edificio Gris, pl 6^o, Unidad de Ensayos Clínicos
03010 ALICANTE

Fecha: 29 de abril de 2020

REFERENCIA: ESTUDIO TIVURON

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “**Evaluación prospectiva multicéntrica de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19.**”

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: KARINA CÁRDENAS JAÉN

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **28 de abril de 2020**, por **KARINA CÁRDENAS JAÉN**, para la clasificación del estudio titulado **“Evaluación prospectiva multicéntrica de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19”** y cuyo promotor es **Enrique De Madaria Pascual**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Observacional No Posautorización”** (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución.⁽³⁾

Madrid, a 29 de abril de 2020

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

P.A

Miguel Ángel Maciá Martínez

JEFE DE ÁREA DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-952
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2020-068 - Ref. ISABIAL: 200161

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 06 de mayo de 2020 (Acta 2020-05), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dra. Karina Cárdenas Jaén** del Servicio de Medicina digestiva del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado “**Evaluación prospectiva multicéntrica de las manifestaciones gastrointestinales de COVID 19**”, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 6 de Mayo de 2020.

Secretario Técnico  CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-38-68
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: PI2020-192 - Ref. ISABIAL: 200355

DICTAMEN DE ESTUDIO OBSERVACIONAL

Dr. Luis Manuel Hernández Blasco, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Alicante.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Dr. Enrique de Madaria *para el investigador principal Dra. Karina Cárdenas Jaen del Servicio de Medicina Digestiva* para que se realice el estudio:

TÍTULO	Evaluación prospectiva multicéntrica de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19
PROMOTOR	Enrique de Madaria
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	TIVURON
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	1
FECHA DEL PROTOCOLO	28-04-20
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (Versión y fecha)	1, 28-04-20

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

-La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano y el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

-Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

-El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

-El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos versión de (día/mes/año), modificación nº ... versión (día/mes/año), y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

-La capacidad del investigador y sus colaboradores son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-38-68
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: PI2020-192 - Ref. ISABIAL: 200355

-Las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

-El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité habiendo tenido en cuenta los informes recibidos de los CEIm implicados (seleccionar el texto u opción que proceda),

Emite un DICTAMEN FAVORABLE para la realización de dicho estudio en España en aquellos centros que hayan emitido un informe favorable sobre los aspectos locales.

Que el Comité tanto en su composición con en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

- **Presidenta:** Dra. Caridad Tapia Collados, Jefe de Sección de Pediatría en el H.G.U. de Alicante

- **Vicepresidenta:** Dra. Sofía Lorenzo García. Facultativo Especialista en Análisis Clínicos en el H.G.U. de Alicante.

- **Secretario:** Dr. Luis Hernández Blasco. Facultativo Especialista en Neumología en el H.G.U. de Alicante.

- y **Vocales:**

- Dra. Cristina Alenda González, Jefe de Sección de Anatomía Patológica y Directora Científica de Biobanco en el H.G.U de Alicante y miembro de la Comisión de Investigación.
- Dra. Amparo Burgos San José, Facultativo Especialista en Farmacia del H.G.U. de Alicante.
- Dr. Vicente Climent Paya, Facultativo Especialista del Servicio de Cardiología del H.G.U. de Alicante.
- Dr. Mariano Esteban Fontecha, Facultativo Especialista y Jefe de Sección de UCI del H.G.U. de Alicante.
- D. Oscar Fuentes Coso, Licenciado en Derecho y Técnico de la Función Administrativa en el H.G.U. de Alicante.
- Dra. Edith Danlèlle Leutscher Vasen, Facultativo Especialista en Medicina Preventiva en el H.G.U. de Alicante.
- Dña. Sonia Balboa Esteve, Enfermera en el Servicio de Medicina Preventiva en el H.G.U. de Alicante.
- Dña. María Gazapo Martínez, Licenciada en Psicología y trabajadora autónoma.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono y Fax: 965-91-38-68
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: PI2020-192 - Ref. ISABIAL: 200355

- Dr. José Antonio Monge Argiles, Facultativo Especialista en Neurología en el H.G.U. de Alicante.
- Dra. Elena Lorda Barraguer, Facultativo Especialista en Cirugía y miembro del Comité de Ética Asistencial.
- Dra. M^a Asunción Quijada Cazorla, Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología en el H.G.U. de Alicante.
- D. Alberto Pastor Campos, Licenciado en Veterinaria y Responsable de la oficina evaluadora de Proyectos UMH.
- D. José Miguel Sempere Ortells, Catedrático y Director del Departamento de Biotecnología de la Universidad de Alicante.
- Dr. M^a Ángeles Pena Pardo, Facultativo Especialista en Farmacología Clínica en el H.G.U. de Alicante.

Lo que firmo en Alicante, a 25 de Noviembre de 2020.

Fdo.: D. Luis Hernández Blasco



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE

Elche, a 1/05/2025

Director/a	FRANCISCO JAVIER LACUEVA GOMEZ
Codirectores/as	Enrique de Madaria Pascual 654027490 enriquemadaria@gmail.com
Estudiante	Karina Cárdenas Jaén
Programa de doctorado	Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Título de la tesis doctoral	Proyecto TiVuron: Evaluación prospectiva multicéntrica de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación DNSH	No procede
Evaluación ética	No solicitado/No procede
Código provisional	250122204001
Código de autorización COIR	ADH.SPU.FJLG.KCJ.25
Caducidad	8 años*

***Importante:** La caducidad de las autorizaciones de tesis, basadas en la adhesión a un proyecto de investigación, están condicionadas a la vigencia de la autorización de dicho proyecto en este sentido: todas las actividades de la tesis que tengan implicaciones ético-legales deberán realizarse mientras dicho proyecto esté vigente. Dicho de otro modo, sólo podrán realizarse actividades de carácter intelectual una vez el proyecto al que se adhiere haya caducado.

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del director/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Proyecto TiVuron: Evaluación prospectiva multicéntrica de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de tesis autorizadas por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/proyectos-de-investigacion/>





**OFICINA DE
INVESTIGACIÓN
RESPONSABLE**
UNIVERSITAS Miguel Hernández

Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia
Universidad Miguel Hernández de Elche



**Tu Índice de Responsabilidad en
Investigación Universitaria (IRIU)
ha sido de 72**

Título de la actividad:

Proyecto TiVuron: Evaluación prospectiva multicéntrica de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19

Nombre: Karina Cárdenas Jaén

El **Índice de Responsabilidad en Investigación Universitaria (IRIU)** puntúa los aspectos recogidos en el [Código de Buenas Prácticas Científicas \(CBPC\)](#) sobre investigación e innovación responsable, concretamente: el compromiso público y participación ciudadana, el acceso abierto, la igualdad de género, la ética e integridad, la educación científica y la gobernanza. La consideración de perspectivas más inclusivas, sostenibles y participativas, como las que se sugieren a continuación, le permitirán mejorar su IRIU en futuros proyectos.

Le indicamos a continuación los enlaces donde encontrará la información de los ítems contenidos en la pregunta **D.1 Integridad y buen gobierno** del cuestionario IRIU. Conocer todos estos ítems le permitirán mejorar su puntuación IRIU en actividades futuras:

1. He leído el Código de Buenas Prácticas Científicas y tengo en cuenta sus indicaciones en mi actividad investigadora: [CBPC](#)
2. Conozco cómo debe ser la relación entre supervisor/a y estudiante en formación en investigación y actúo en consecuencia: [CBPC](#)
3. He valorado los riesgos potenciales de mi investigación para la organización, la investigación y/o la seguridad y salud de las personas, animales y medio ambiente y seguiré las normas y procedimientos definidos para minimizar dichos riesgos: [CBPC](#) y [Web de Prevención de Riesgos Laborales](#)
4. Conozco la importancia de la buena gestión de los datos de investigación y las implicaciones legales del uso de datos personales y actúo con respeto a las consideraciones sobre seguridad, ética y legalidad: [CBCP](#) y [Web OIR](#)

5. Conozco el Plan de Medidas Antifraude de la UMH y actúo conforme a su Código de Conducta: [Web Antifraude UMH](#)
6. Conozco cómo identificar, declarar y actuar en caso de tener conflicto de intereses: [CBPC](#) y [Web Antifraude UMH](#)
7. Conozco cómo gestionar los derechos de la propiedad industrial e intelectual, así como de autoría científica y actúo en consecuencia: [CBPC](#)
8. Tengo en cuenta los requerimientos normativos y éticos para investigar con personas y/o animales y gestionar adecuadamente los riesgos: [Web OIR](#)
9. En mi investigación tengo en cuenta el concepto de Investigación e Innovación Responsable: [CBPC](#)
10. Rechazo cualquier conducta indeseable en investigación y sé cómo denunciar y proceder en caso de detectarla: [CBPC](#)

En la evaluación de la investigación e innovación responsable la sostenibilidad ambiental cada día es más importante, como ya observamos en el programa Horizonte Europa, donde nos piden actividades de evaluación y seguimiento específicas (principio DNHS). En ocasiones nuestra actividad mejora, aunque sea de manera indirecta, el desarrollo ambiental sostenible. Si así es, y lo hemos indicado en el formulario, veremos reflejado el ODS correspondiente al final del presente informe.

La investigación debe considerar la D.4 Participación ciudadana para hacer ciencia con y para las personas. Para ello es recomendable que a la hora de su diseño considere la colaboración con alguna entidad o asociación civil, si encaja de algún modo en su proyecto. El objetivo es buscar soluciones a problemas reales.

Un aspecto a valorar, en consonancia con los Objetivos de Desarrollo Sostenible, es incluir a algún D.5 Colectivo en riesgo de exclusión como objetivo de la investigación. Mejorar la vida de estos colectivos, independientemente del origen de dicha exclusión (cultural, social, económico, laboral o personal), se valora favorablemente en el IRIU.

La D.7 Educación científica es un área de acción clave cuyo objetivo es que el conocimiento científico se extienda, cree nuevas vocaciones científicas y todo ello redunde en una mejora en la sociedad.

El desarrollo de las capacidades y el desarrollo de formas innovadoras de conectar la

Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación

oir.umh.es

ciencia con la sociedad debe ser una prioridad. Esto ayudará a hacer que la ciencia sea más atractiva para los jóvenes, aumentar el apetito de la sociedad por la innovación y abrir más actividades de investigación e innovación. Promover la educación científica formal e informal, de manera que llegue al mayor número de personas, forma parte de una conducta científicamente responsable.

Uno de los valores fundamentales de la UMH es la responsabilidad social, y la sostenibilidad económica, ambiental y social. Este valor está directamente relacionado con los **D.8 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)** de Naciones Unidas. Además, los 17 ODS quedan perfectamente integrados con las 6 áreas de acción clave que la Comisión Europea describe como Investigación e Innovación Responsable (IIR):

- **Compromiso público y participación ciudadana** para mejorar la vida de las personas.
- **Acceso abierto e igualdad de género** para reducir las desigualdades.
- **Ética e integridad** para respetar a otras personas, a la universidad, a la sociedad y a nosotros mismos.
- **Educación científica** para que el conocimiento científico se extienda, cree nuevas vocaciones científicas y todo ello redunde en una mejora en la sociedad.
- **Buen gobierno** para establecer políticas y procedimientos adecuados que promuevan y faciliten la investigación responsable.

Desde el curso académico 2022/23, además de la puntuación de IRIU (1-100), y puesto que es uno de los objetivos del plan de acción del sello de calidad europeo [HRS4R de la UMH](#), comenzamos a medir el impacto de la investigación realizada en la UMH en los Objetivos de Desarrollo Sostenible en una escala de 1 a 5 estrellas (insignia RRI ODS). Verá, además, que para obtener esta puntuación, los ODS se ponderan en función de las respuestas obtenidas en el presente formulario en 4 grados de implicación.

Cuanto mayor sea el impacto de nuestra investigación en los Objetivos de Desarrollo Sostenible mayor será la responsabilidad en nuestra actividad de investigación y/o innovación (RRI).

OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE, AGENDA 2030



IMPACTO DE SU INVESTIGACIÓN EN LOS ODS

GRADO DE IMPLICACIÓN IV: OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE

GRADO DE IMPLICACIÓN III: OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE



GRADO DE IMPLICACIÓN II: OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE



GRADO DE IMPLICACIÓN I: OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE

