



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

El papel del COVID-19 como factor de riesgo en el desarrollo de pancreatitis aguda.

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICO

Autor: Michay Jumbo, Leonardo Adrián

Director: Ludeña González, Lucía del Carmen

LOJA

2024



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2024

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Loja, 6 de mayo de 2024

Doctora

María Irene Carrillo Mayanquer

Director de la Carrera de Medicina

Ciudad. -

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: El papel del COVID-19 como factor de riesgo en el desarrollo de pancreatitis aguda realizado por Leonardo Adrian Michay Jumbo ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable.

En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Directora: Dra. Lucia Del Carmen Ludena Gonzalez

C.I.: 1103492946

Correo electrónico: lcludena2@utpl.edu.ec

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo, Leonardo Adrián Michay Jumbo, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:
Ser autor del Trabajo de Titulación denominado: El papel del COVID-19 como factor de riesgo en el desarrollo de pancreatitis aguda , de la carrera de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Objetivo General, Capítulo 1 Marco Teórico, Capítulo 2 Metodología, Capítulo 3 Resultados, Capítulo 4 Discusión, Conclusiones y Recomendaciones, siendo la Dra. Lucia del Carmen Ludeña González, directora del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, con relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”, en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....

Autor: Leonardo Adrián Michay Jumbo

C.I.: 1104333875

Correo electrónico: lamichay@utpl.edu.ec

DEDICATORIA

A mis padres, Franco y Lorena, por siempre creer en mí, por enseñarme el sacrificio, la constancia que me han permitido cumplir mis sueños y a no rendirme nunca a pesar las dificultades. A mi hermano mayor, Eduardo, quien siempre fue mi mayor ejemplo de lucha y dedicación, por siempre apoyarme en todo momento.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme la vida, a mis padres porque gracias a su esfuerzo pude lograr esta meta, a mi hermano por siempre estar pendiente de mi y ayudarme en todo lo que pudo. A mis compañeros de la universidad, con quienes compartí la mayor parte de mi tiempo estudiando, disfrutando y conversando. A todas aquellas personas que de algún u otro modo me dieron una mano con alguna acción o palabras de apoyo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CARATULA.....	I
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	III
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS	IVII
DEDICATORIA	VI
AGRADECIMIENTO	VII
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	VII
RESUMEN	10
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO UNO.....	5
1. MARCO TEÓRICO.....	5
1.1 SARS-COV-2	5
1.1.1 Manifestaciones clínicas de la COVID-19	5
1.1.2 Sars-Cov-2 y el sistema gastrointestinal	7
1.1.4 Pancreatitis por COVID-19	7
1.1.5 Patogenia del Sars-Cov-2 en la lesión pancreática	8
CAPÍTULO DOS.....	19
2. METODOLOGÍA	19
2.1 Estrategia de Búsqueda:	19
2.2 Criterios de inclusión:	19
2.3 Criterios de exclusión.....	11
3. RESULTADOS.....	12
3.1 Diagrama de flujo de resultados.....	12
3.2 Resultados Obtenidos	13
3.3 Desarrollo de los resultados	16
3.3.1 Tabla con los resultados de los estudios seleccionados.....	16
CAPITULO CUATRO.....	46
4. DISCUSIÓN	46
CONCLUSIONES	53
RECOMENDACIONES	55
REFERENCIAS.....	56

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de estudios.....	12
---	-----------

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Términos de búsqueda en PubMed, Scopus y BVS.....	13
Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos a través de los motores de búsqueda PubMed, Scopus y BVS.....	14
Tabla 3 resultados de los estudios seleccionados.....	16

RESUMEN

Durante la pandemia de la COVID-19 se investigaron las manifestaciones pulmonares; sin embargo, las manifestaciones extrapulmonares no estaban definidas del todo. Actualmente se conoce que la principal puerta de entrada del SARS-COV-2 es el receptor viral de ACE-2, que además se ha descubierto su expresión en el sistema digestivo. Una de las glándulas anexas afectadas de dicho sistema es el páncreas, que se manifiesta en forma de pancreatitis aguda. La etiología aún no está clara; en esta revisión se seleccionaron artículos retrospectivos en los cuales se haya diagnosticado COVID-19 en la admisión o en los primeros catorce días después del ingreso y se hayan clasificado las etiologías, con el fin de averiguar la verdadera causa la frecuencia de causa de pancreatitis aguda. Diez de los trece artículos seleccionados coinciden en que la clasificación de etiología idiopática, desconocida y otras etiologías, es erróneamente clasificada ya que realmente la causa de la COVID-19 podrían ser inducida por el virus, que en el contexto de la pandemia es debido al SARS-CoV-2. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios prospectivos, controlados con aislamiento e identificación del ARN de Sars-Cov-2 en el páncreas de los pacientes afectados. Se analizaron los resultados clínicos de pacientes con infección por covid-19 y desarrollo de pancreatitis aguda, mostrando diferencias significativas en el sexo afectado, etiológicas, índice de comorbilidad de Charlson y la mortalidad. La evidencia hasta la fecha es insuficiente pero existen indicios para demostrar la posible asociación de SARS-CoV-2 al desarrollo de pancreatitis aguda

Palabras clave: pancreatitis aguda, sars-cov-2, covid-19

ABSTRACT

During the covid-19 pandemic, pulmonary manifestations were investigated, however, extrapulmonary manifestations were not fully defined. One of them is the involvement of the pancreas. It is currently known that the main viral entry target of SARS-COV-2 is the ACE2 receptor, which has also been found to express itself in the gastrointestinal tract. Involvement of the pancreas manifests as acute pancreatitis. The etiology is still unclear, retrospective articles were selected in which covid-19 was diagnosed on admission or in the first 14 days, and the etiologies were classified in order to find out the frequency of idiopathic causes. 10 of the 13 selected articles agree that the classification of idiopathic etiology, unknown and other etiologies, is erroneously classified since they could be due to virus-induced etiology, in this context, due to SARS-CoV-2. However, to date no prospective, controlled studies with isolation and identification of SARS-CoV-2 RNA in the pancreas of affected patients have been performed. The clinical results of patients with covid-19 infection and development of acute pancreatitis were analyzed, showing significant differences in the affected sex, etiologies, Charlson comorbidity index, and mortality. The evidence to date is insufficient, but there are indications to demonstrate the possible etiology of sars-cov-2 associated with the development of acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, sars-cov-2, covid-19

INTRODUCCIÓN

El primer caso de la enfermedad por COVID-19 tuvo lugar en la ciudad de Wuhan, China en diciembre del año 2019. Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud la declaró pandemia en marzo del año 2020 debido a que hasta finales de ese mismo año se reportaron más de 80 millones de casos en todo el mundo, dejando como resultado alrededor de 1,7 millones de muertes.(1)

La sintomatología característica de esta enfermedad es respiratoria, cuya presentación se manifiesta con: fiebre, tos y esputo como síntomas más frecuentes. Sin embargo, conforme aumentó el número de casos asociados al síndrome respiratorio agudo severo alrededor del mundo, se desarrollaron síntomas extrapulmonares como: cardiovasculares, gastrointestinales, renales, hepatobiliares, pancreáticos, del sistema nervioso y tegumentario que según se reporta en la literatura, es debido a la expresión de la enzima convertidora de angiotensina en dichos sistemas.(2). En el sistema cardiovascular se presenta insuficiencia cardíaca, lesión miocárdica, arritmias e isquemia como manifestaciones cardiovasculares más frecuentes (3). En el compromiso neurológico los síntomas más frecuentes son: cefalea, mareo, anosmia y ageusia. Según (4), en el sistema gastrointestinal: la gastroparesia, colitis, gastritis, enteritis y pancreatitis son las enfermedades más frecuentes asociadas al cuadro clínico de COVID-19, en dicho sistema los síntomas más comunes son náuseas, dolor abdominal, vómito, diarrea y anorexia.

Por lo tanto, es necesario identificar cómo el virus del COVID-19, SARS-COV-2, desarrolla pancreatitis aguda, debido a que, hasta la fecha, a nivel mundial se han reportado 614.385.693 casos confirmados de la COVID-19, de los cuales un millón corresponden a Ecuador (5). Además, se observó que la gravedad de la enfermedad

por la COVID-19 es significativamente más alta en aquellos pacientes con síntomas gastrointestinales. (6)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el papel de la COVID-19 como factor de riesgo en el desarrollo de pancreatitis aguda?

OBJETIVO

Describir la asociación entre pancreatitis aguda durante el transcurso de la COVID-19

CAPÍTULO UNO

1. MARCO TEÓRICO

1.1 SARS-COV-2

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN de cadena positiva con una apariencia similar a una corona bajo un microscopio electrónico; (coronam) es el término en latín para corona, debido a la presencia de glicoproteínas de pico en la cubierta. El SARS-COV-2 es perteneciente al género Betacoronavirus, al igual que el SARS-COV-1 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio- Coronavirus (MERS-CoV). Como resultado, la patogenia es similar entre los virus de este género.(7)

Además, pertenece a la subfamilia Orthocoronavirinae de la familia Coronaviridae (orden Nidovirales) y se clasifica en cuatro géneros de CoV. (8)

1.1.1 Manifestaciones clínicas de la COVID-19

(9) describe que las manifestaciones clínicas más comunes son a nivel respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal de mayor a menor frecuencia, respectivamente. A continuación, se enumeran: las manifestaciones clínicas respiratorias iniciales más frecuentes son:

- fiebre
- tos seca
- fatiga
- disnea
- dificultad respiratoria
- escalofríos

Las principales manifestaciones clínicas otorrinolaringológicas son:

- Disgeusia
- Anosmia
- Dolor de garganta
- Rinorrea
- Congestión nasal,

A nivel cardiovascular, las manifestaciones clínicas ocurren por sobrecarga cardiaca secundaria a hipoxia e insuficiencia respiratoria. Las manifestaciones gastrointestinales más comunes son:

- Anorexia
- Diarrea
- Vómitos
- Dolor abdominal.

1.1.2 Sars-Cov-2 y el sistema gastrointestinal

Según Cheung et al., (10), los síntomas gastrointestinales están presentes en un 17.6% de los pacientes con diagnóstico de COVID-19. El ARN viral se ha detectado repetidamente en muestras de heces (11) Sumado a lo mencionado anteriormente, la relación entre el SARS-COV-2 y el sistema gastrointestinal también está dada por la expresión de los receptores de ACE 2 localizados en el tracto gastrointestinal, que como menciona Bourgonje et al(12) son los principales receptores del SARS-CoV-2. Al agrupar por sistemas, las principales enfermedades producto de la COVID-19 afectan al sistema hepatobiliar y páncreas. (13)Asimismo, se ha encontrado una elevación de las transaminasas, pero se mantienen por debajo de cinco veces el límite superior de lo normal (14)

Según describe Fan et al.,(15) un número creciente de pacientes con COVID-19, están experimentando daño hepático que varía de leve a severo debido a tres posibles mecanismos, infección viral directa de los hepatocitos por ACE 2 o hepatotoxicidad por fármacos. Respecto a la elevación de las enzimas pancreáticas, estudios recientes informaron que la tasa de elevación de las enzimas pancreáticas osciló entre el 12,1 % y el 17,3 % en pacientes con COVID-19.

1.1.4 Pancreatitis por COVID-19

Según Iannuzzi et al., (16) la incidencia de pancreatitis aguda a nivel mundial ha aumentado a lo largo de 56 años. Pandanaboyana et al., (13)), informaron de la primera serie de casos de lesión pancreática atribuida a COVID-19. Posteriormente se reportaron manifestaciones extrapulmonares en este tipo de pacientes. Dentro de estas está la pancreatitis, como resultado de una complicación de la infección por coronavirus 2 (17)

Por otro lado, es raro el desarrollo de pancreatitis como complicación del SARS-COV-2, según reporta Akarsu et al., (18) dado que únicamente se puede afirmar que el COVID-19 es una causa al descartarse las etiologías más comunes y frecuentes. Según Babajide et al.,(19) la presentación imagenológica típica de los pacientes con pancreatitis aguda en contexto de infección por el virus del COVID-19, es de opacidades bilaterales en el tórax e inflamación de páncreas con cambios inflamatorios en la zona peripancreática

Con todo lo mencionado anteriormente, la evidencia indica que si existen casos donde se desarrolle pancreatitis aguda por COVID-19, como consecuencia de la destrucción de células de los acinos pancreáticos. (17)

1.1.5 Patogenia del Sars-Cov-2 en la lesión pancreática

Actualmente se conoce que el principal objetivo viral de entrada del SARS-COV-2 es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2). La razón por la cual este virus tiene manifestaciones sistémicas es debido a que la distribución y expresión de ACE-2 en el organismo es amplia. Para entrar en el organismo, el SARS-COV-2 depende de la enzima convertidora de angiotensina ACE-2. Mediante esta enzima, puede invadir de forma directa el epitelio gastrointestinal (20) Respecto a los sitios de expresión del ACE 2, Zang et al(21) encontró que la es significativamente mayor en el intestino delgado que en todos los demás órganos, incluidos los pulmones. También sugirieron que el SARS-CoV-2 infecta los enterocitos del intestino delgado humano y se replica activamente en los enterocitos maduros que expresan ACE-2, los cuales han demostrado ser un receptor celular para el virus. Su expresión es abundante en las células glandulares del epitelio gástrico, duodenal y rectal, lo que respalda la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped.

ACE2 rara vez se observa en la mucosa esofágica, probablemente porque el epitelio esofágico se compone principalmente de células epiteliales escamosas, que expresan menos ACE2 que las células epiteliales glandulares(22)Los estudios existentes han demostrado que ACE2 se expresa abundantemente en las células del hígado (2,6 %), las células de los conductos biliares (59,7 %) y las células endoteliales del hígado Fiore et al. (23) encontraron que los niveles de expresión de ACE2 en las células de los conductos biliares eran ligeramente superiores a los de las células del hígado y eran comparables con las células epiteliales alveolares de tipo II .

Müller et al., (24)).al realizar a la evaluación patológica de los pacientes fallecidos a causa del COVID-19 logró identificar positividad para SARSC-COV-2 en células ductales, algunas células acinares y células endocrinas. El páncreas también

expresa la enzima convertidora de angiotensina, por este motivo, el SARS-COV-2 puede causar daño pancreático de forma directa, entre la que se incluye la pancreatitis aguda. La lesión pancreática indirecta también puede ser causada por respuestas inflamatorias sistémicas por insuficiencia respiratoria inducida por la infección por SARS-CoV 2. (25)

CAPÍTULO DOS

2. METODOLOGÍA

2.1 Estrategia de Búsqueda:

Se realizó la búsqueda de los artículos para la presente revisión con los motores de búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y Biblioteca Virtual de Salud (BVS). Los descriptores se seleccionaron con los siguientes términos MeSH: “pancreatitis”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “coronavirus”. Los descriptores DeCS correspondientes fueron: “SARS-CoV-2” “2019-nCoV”, “coronavirus”, “pancreatitis”.

(Tabla 1)

En la base de datos de PubMed se realizó la filtración de los artículos seleccionados para la limitación del tema. (Tabla 2)

En la base de datos de BVS se realizó la limitación del tema de acuerdo con la siguiente

(tabla 2).

En la base de datos de Scopus se realizó la limitación del tema acorde a lo siguiente (Tabla 2).

2.2 Criterios de inclusión:

Artículos originales: estudios observacionales (transversales, casos y controles, cohorte)

- Artículos publicados en los últimos 5 años
- Artículos en idioma inglés y español
- Artículos que respondan al objetivo planteado
- Artículos relacionados a la búsqueda original de acuerdo al interés del tema.
- Artículos que describan pacientes con diagnóstico de COVID-19 previo al desarrollo de pancreatitis aguda.
- Artículos con pacientes mayores de 18 años

2.3 Criterios de exclusión

Tesis y Revisiones bibliográficas narrativas

- Modelos exclusivamente predictivos
- Artículos de texto incompleto
- Artículos repetidos en otras bases de datos
- Artículos que no respondan al objetivo planteados
- Artículos experimentales

Capítulo tres

3. RESULTADOS

3.1 Diagrama de flujo de resultados.

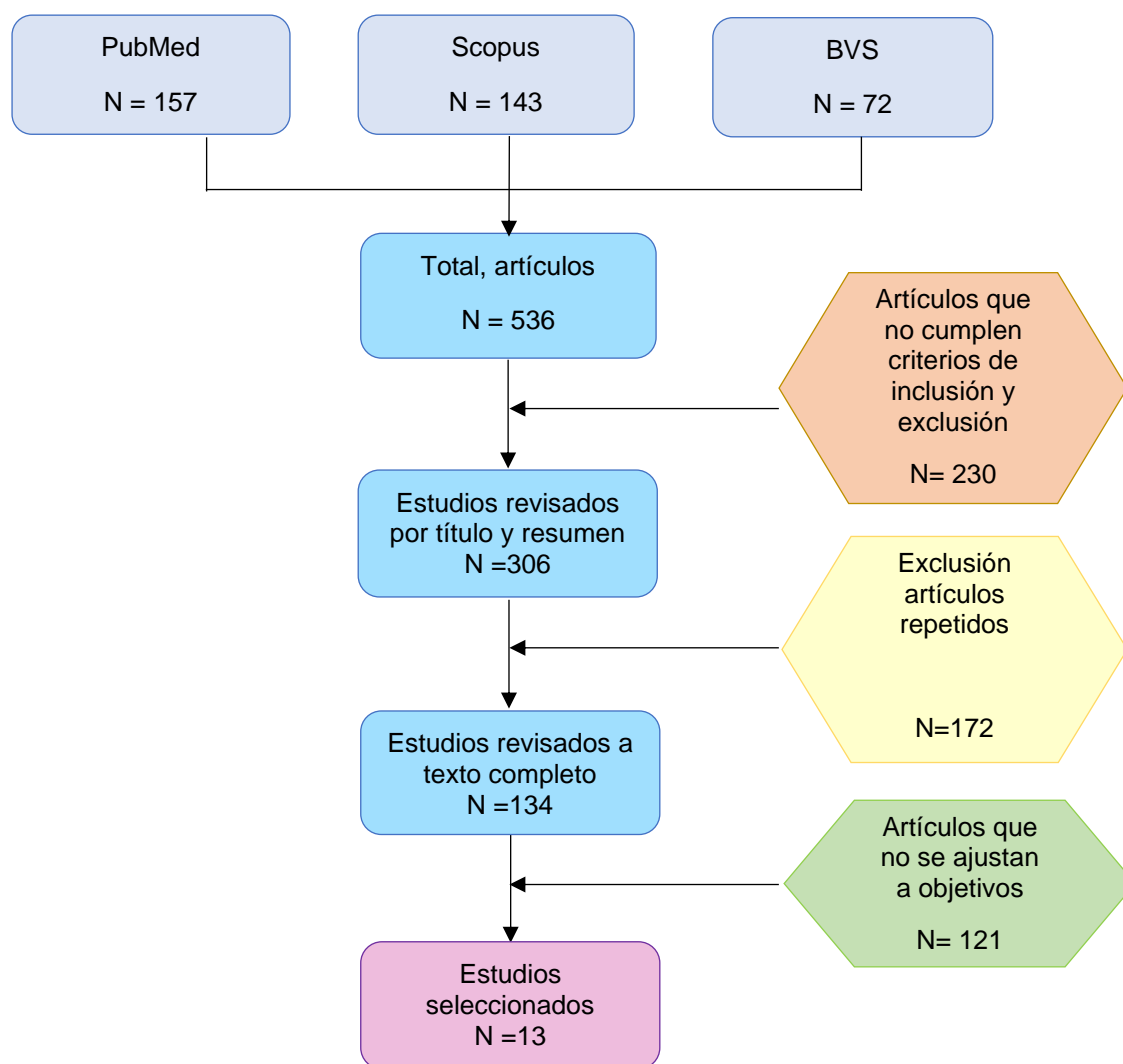


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de estudios

3.2 Resultados Obtenidos

Tabla 1. Términos de búsqueda en PubMed, Scopus y BVS.

Motor de búsqueda: Pubmed		
Termino de búsqueda o variable	Termino en ingles	MeSH
1- COVID-19	COVID-19	COVID-19 SARS-CoV-2
2- Pancreatitis	Pancreatitis	Pancreatitis
Motor de búsqueda: BVS		
Termino de búsqueda o variable	Termino en ingles	DeCS
1- COVID-19	COVID-19	COVID-19 SARS-CoV-2 2019-nCoV
2- Pancreatitis	Pancreatitis	Pancreatitis
Motor de búsqueda: Scopus		
Termino de búsqueda o variable	Termino en ingles	MeSH
COVID-19	COVID-19	COVID-19 SARS-CoV-2
Pancreatitis	Pancreatitis	Pancreatitis

Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos a través de los motores de búsqueda PubMed, Scopus y BVS.

Motor de búsqueda	Ecuación	Filtros o limitadores	Artículos encontrados
PubMed			143
1	(("Coronavirus"[Mesh]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh])) AND "Pancreatitis"[Mesh]	Artículos en español y en inglés Artículos de los últimos 5 años Artículos de acceso libre o de acceso a través de la biblioteca de la UTP	
BVS			72
1	mh:((covid-19) OR (coronavirus) OR (sars-cov-2) AND (pancreatitis)) AND (type_of_study:("case_reports" OR "risk_factors_studies" OR "diagnostic_studies" OR "etiology_studies" OR "observational_studies" OR "prognostic_studies" OR "incidence_studies" OR "prevalence_studies" OR "policy_brief" OR	Artículos en español y en inglés Artículos de los últimos 5 años Artículos de acceso libre o de	

"qualitative_research")) AND
(year_cluster:[2017 TO 2022])

acceso a través de
la biblioteca de la
UTPL

SCOPUS

157

Ecuación 1	(KEY (covid-19) OR KEY (sars-cov-2) OR TITLE-ABS-KEY (coronavirus) AND KEY (pancreatitis)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT- TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Adult")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Pancreatitis") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Acute Pancreatitis"))	Artículos en español y en inglés Artículos de los últimos 5 años Artículos de acceso libre o de acceso a través de la biblioteca de la UTPL
---------------	---	--

3.3 Desarrollo de los resultados

Tabla 3. Tabla con los resultados de los estudios seleccionados

Nro	1
Autor (es)	Ahmed Dirweesh, Yiting Li, Guru Trikudanathan, J. Shawn Mallery, Martin L. Freeman, and Stuart K. Amateau
Título	Clinical Outcomes of Acute Pancreatitis in Patients With Coronavirus Disease 2019
País/año	EEUU/2020
Tipo de estudio	Cohorte-Retrospectivo
Tamaño de la muestra	339
Grado de Recomendación	B
Objetivo del estudio	Reportar los resultados clínicos de estos pacientes de 7 hospitales en Minnesota durante un periodo de 4 meses.
Conclusiones	La composición demográfica fue similar en ambas cohortes, no hubo diferencias significativas en relación con la edad, sexo, etnia o índice de masa corporal. Los pacientes con COVID-19 y pancreatitis aguda tuvieron un Índice de Comorbilidad de Charlson y de Bisap score significativamente mayores. La etiología alcohólica fue predominante en la cohorte con covid-19 negativa, y la etiología idiopática predominó en la cohorte covid-19 positiva. ($P < .0001$).
Nro.	2

Autor (es)	Sumant Inamdar, Petros C. Benias, Yan Liu, Divyesh V. Sejpal, Sanjaya K. Satapathy, and Arvind J. Trindade, and the Northwell COVID-19 Research Consortium
Titulo	Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis
País/año	EE. UU/2020
Tipo de estudio	Cohorte-Retrospectivo
Tamaño de la muestra	48012
Grado de Recomendación	C
Objetivo del estudio	Nuestro estudio tuvo como objetivo informar la prevalencia puntual, el riesgo, factores y resultados de pacientes hospitalizados con COVID-19 que presentan pancreatitis aguda y comparar los resultados de la pancreatitis en pacientes sin COVID-19.
Conclusiones	EL índice de comorbilidad de Charlson y el Bedside Index of severity in acute pancreatitis (BISAP) fueron equivalentes en ambos grupos. Hubo una mayor proporción de pacientes de raza negra e hispanica en el grupo de covid-19 positivo que desarrollaron pancreatitis aguda, en comparación con el grupo de covid-19 negativo. Las etiologías de cálculos biliares y alcohol fueron las más comunes en el grupo de paciente covid-19 negativo. En los pacientes covid-19 positivos la etiología idiopática fue la más común en un 69% comparada con un 21% en los grupos covid-19 negativos, (P < .0001)

Nro	3
Autor (es)	Óscar Miró, Pere Llorens, Sònia Jiménez, Pascual Piñera, Guillermo Burillo-Putze, Alfonso Martín, Francisco J Martín-Sánchez, Jorge Lamberechts, Aitor Alquézar-Arbé, Javier Jacob, José Noceda, María J Cano Cano, María J Fortuny Bayarri, Juan M Marín Porrino, Napoleón Meléndez, Carles Pérez García ¹⁴ José V Brasó Aznar, María C Ponce, Elena Díaz Fernández, Laura Ejarque Martínez, Ana Peiró Gómez, Josep Tost, María J Domínguez, Francisco J Teigell Muñoz, Juan González del Castillo the Spanish Investigators on Emergency Situations Team (SIESTA) network*
Título	A case-control emergency department-based analysis of acute pancreatitis in Covid-19: Results of the UMC-19-S6
País/año	España/2020
Tipo de estudio	Cohorte-Retrospectivo
Tamaño de la muestra	74814
Grado de Recomendación	B
Objetivo del estudio	Investigar la incidencia, los factores de riesgo, las características clínicas y los desenlaces de la pancreatitis aguda (PA) en pacientes con COVID-19 que acuden al servicio de urgencias (SU), antes de la hospitalización.
Conclusiones	A pesar de estas limitaciones, concluimos que la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes con COVID-19 que acuden a urgencias es baja e inferior a la esperada en la población general

(pacientes sin COVID) que acuden a urgencias.

Se debe considerar un alto grado de sospecha de pancreatitis aguda en pacientes con COVID, ya que pueden presentar dolor abdominal y vómitos como mera consecuencia de la infección viral mientras que, por otro lado, estos síntomas de inflamación pancreática pueden no ser tan evidentes como en pacientes no COVID. En el momento de la llegada del paciente a urgencias, la gravedad de la pancreatitis aguda parece ser mayor en pacientes con COVID que en pacientes sin COVID.

Nro	4
Autor (es)	Sanjay Pandanaboyana , John Moir , John S Leeds , Kofi Oppong , Aditya Kanwar, Ahmed Marzouk, Ajay Belgaumkar, Ajay Gupta, Ajith K Siriwardena, Ali Raza Haque, Altaf Awan, Anita Balakrishnan, Arab Rawashdeh, Bogdan Ivanov, Chetan Parmar, Christopher M Halloran, Clifford Caruana, Cynthia- Michelle Borg, Dhanny Gomez, Dimitrios Damaskos, Dimitrios Karavias Guy Finch, Husam Ebied, James K Pine James R A Skipworth, James Milburn, Javed Latif, Jeyakumar Ratnam Apollos, Jihène El Kafsi, John A Windsor, Keith Roberts, Kelvin Wang Krish Ravi, Maria V Coats, Marianne Hollyman, Mary Phillips, Michael Okocha, Michael SJ Wilson, Nadeem A Ameer, Nagappan Kumar, Nehal Shah, Pierfrancesco Lapolla, Connor Magee, Bilal Al- Sarireh, Raimundas

	Lunevicius, ⁴⁴ Rami Benhmida, Rishi Singhal, Srinivasan Balachandra, Semra Demirli Atıcı, Shameen Jaunoo, Simon Dwerryhouse, Tamsin Boyce, Vasileios Charalampakis, Venkat Kanakala, Zaigham Abbas, Manu Nayar, COVID PAN collaborative group
Titulo	SARS- CoV-2 infection in acute pancreatitis increases disease severity and 30- day mortality: COVID PAN collaborative study
País/año	Reino Unido / 2021
Tipo de estudio	Cohorte-Prospectivo-Multicéntrico
Tamaño de la muestra	1777
Grado de Recomendación	B
Objetivo del estudio	Investigar el resultado de pacientes con pancreatitis aguda (PA) e infección coexistente por SARS-CoV-2
Conclusiones	149 pacientes (8,3%) tenían infección concomitante por SARS-CoV-2. En general, los pacientes SARS-CoV-2-positivos eran pacientes varones de mayor edad y tenían más probabilidades de desarrollar pancreatitis aguda grave y SDRA ($p < 0,001$). El análisis no ajustado mostró que los pacientes SARS-CoV-2 positivos con pancreatitis aguda tenían más probabilidades de requerir ingreso en la UCI (OR 5,21, $p < 0,001$), complicaciones locales (OR 2,91, $p < 0,001$), insuficiencia orgánica persistente (OR 7,32, $p < 0,001$), estancia hospitalaria prolongada (OR 1,89, $p < 0,001$) y mayor mortalidad a los 30 días (OR 6,56, $p < 0,001$). El

	<p>análisis ajustado mostró que la duración de la estancia hospitalaria (OR 1,32, $p < 0,001$) , la insuficiencia orgánica persistente (OR 2,77, $p < 0,003$) y la mortalidad a los 30 días (OR 2,41, $p < 0,04$) fueron significativamente mayores en los casos de SARS-CoV-2. infección.</p>
Nro	5
Autor (es)	Vivek Kumar,d, Ebrahim Barkoudaha,d, Daniel A.T. Souzab,d, David X. Jinc,d and Julia McNabb-Baltar
Titulo	Clinical course and outcome among patients with acute pancreatitis and COVID-19
País/año	EE.UU/ 2020
Tipo de estudio	Cohorte-Retrospectivo-Multicéntrico
Tamaño de la muestra	985
Grado de Recomendación	C
Objetivo del estudio	Analizar los perfiles clínicos de pacientes con COVID 19 y pancreatitis aguda
Conclusiones	<p>En conclusión, la pancreatitis aguda no es común entre los pacientes con COVID-19. Hubo diferencias entre las dos cohortes distintas de pancreatitis aguda entre pacientes con COVID-19 con diferencias en la demografía, el curso clínico y el resultado. Los pacientes con COVID-19 que tenían pancreatitis aguda al ingreso tuvieron un curso más benigno y un mejor resultado general en comparación con los pacientes que desarrollaron pancreatitis aguda durante la hospitalización</p>
Nro	6

Autor (es)	Cevher Akarsu, Mehmet Karabulut, Husnu Aydin, Nuri Alper Sahbaz, Ahmet Cem Dural, Duygu Yegul, Kivanc Derya Peker, Sina Ferahman, Sezer Bulut, Turgut Dönmez, Sinan Asar, Kadriye Kart Yasar & Gokhan Tolga Adas
Titulo	Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates?
País/año	Turquía/ 2022
Tipo de estudio	Prospectivo
Tamaño de la muestra	367
Grado de Recomendación	C
Objetivo del estudio	Investigar el daño pancreático causado por SARS-CoV-2 y los efectos de desarrollar pancreatitis aguda en la progresión de COVID-19.
Conclusiones	<p>La pancreatitis aguda podría ser una de las razones del desarrollo de una respuesta inmunitaria exagerada en la progresión de la COVID-19. La presencia de daño pancreático desencadenado por el SARS-CoV-2 puede deteriorar el estado clínico de los pacientes y aumentar la tasa de mortalidad</p> <p>Se detectó pancreatitis aguda en el 12,6% de los 316 pacientes incluidos en el estudio. Hubo 50 pacientes (15,8%) en estado leve, 189 pacientes (59,8%) en estado grave y 77 pacientes (24,3%) en estado crítico. No hubo pancreatitis aguda en leve. Los varones constituyeron el 59,1% de los</p>

	pacientes. La mayoría de los pacientes (n=25) en estado crítico tenían pancreatitis aguda. El 7,9% (n=15) de los pacientes en estado grave y el 32,5% en estado leve eran mujeres, la diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con los pacientes en estado grave y crítico (p =0,0035).
Nro	7
Autor (es)	Margo C. Bulthuis, Lotte Boxhoorn, Martijn Beudel, Paul W. G. Elbers, Marnix P. M. Kop, Roy L. J. van Wanrooij, Marc G. Besselink & Rogier P. Voermans
Título	Acute pancreatitis in COVID-19 patients: true risk?
País/año	Países bajos/2021
Tipo de estudio	Cohorte, Prospectivo, Observacional
Tamaño de la muestra	433
Grado de Recomendación	C
Objetivo del estudio	investigar la incidencia, la gravedad y el impacto clínico de la pancreatitis aguda en pacientes con COVID-19
Conclusiones	Entre 433 pacientes con COVID-19, cinco (1,2 %) tenían pancreatitis aguda potencialmente relacionada según la Clasificación de Atlanta revisada. Estos cinco pacientes padecían una infección grave por COVID-19; todos tuvieron falla orgánica (múltiple) y el 60% murió. Ninguno de los pacientes desarrolló pancreatitis necrosante. Además, el desarrollo de

	pancreatitis aguda no condujo a una consecuencia importante del tratamiento.
Nro	8
Autor (es)	O. Sierra, B. Julián , D. Casas, F.J. Lázaro , E. Bajador ,J.M. Arbonés, V. Bernal
Titulo	COVID-19 AND ACUTE PANCREATITIS: MORE SERIOUS AND LETHAL.
País/año	España/ 2020
Tipo de estudio	Retrospectivo- Observacional
Tamaño de la muestra	157
Grado de Recomendación	C
Objetivo del estudio	Analizar la evolución de los pacientes con pancreatitis aguda y covid-19
Conclusiones	157 pacientes ingresaron con pancreatitis aguda en el periodo de estudio. Trece pacientes (8,2%) asociaron COVID-19. No hubo diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, índice de Charlson y comorbilidades entre estos pacientes y los sin COVID-19. En cuanto a la etiología, los cálculos biliares fueron la causa más común en ambos grupos. En el grupo de COVID-19 hubo 3 casos clasificados como idiopáticos.
Nro	9
Autor (es)	Rezan Karaali, MDa, ,FirdesTopal,Prof.Dr
Titulo	Evaluating the effect of SARS-Cov-2 infection on prognosis and mortality in patients with acute pancreatitis
País/año	Turquía/ 2021
Tipo de estudio	Retrospectivo- Observacional

Tamaño de la muestra	562
Grado de Recomendación	C
Objetivo del estudio	Comparar los resultados entre pacientes con pancreatitis aguda con y sin COVID-19, y revelar los efectos de COVID-19 en el curso, las necesidades de cuidados intensivos y la mortalidad de los pacientes con pancreatitis aguda.
Conclusiones	La necesidad de cuidados intensivos de los pacientes positivos (7,23%) fue mayor en comparación con los pacientes negativos (0,94%). El 32,53% de los pacientes positivos y el 14,15% de los negativos tenían pancreatitis aguda grave ($p < 0,03$). La gravedad y la mortalidad de la pancreatitis aguda aumentan en pacientes tanto con pancreatitis aguda como con COVID-19. Esta tasa aumenta aún más en presencia de neumonía asociada a COVID-19.
Nro	10
Autor (es)	Hulya Vatansev , Mehmet Aykut Yıldırım , Serkan Kuccukturk , Mehmet Ali Karaselek , and Cengiz Kadiyoran
Titulo	Clinical Evaluation of Acute Pancreatitis Caused by SARS-CoV-2 Virus Infection
País/año	Turquía / 2020
Tipo de estudio	Retrospectivo
Tamaño de la muestra	150
Grado de Recomendación	C
Objetivo del estudio	Presentar los casos de pancreatitis aguda (PA) causados por la infección viral por SARS-CoV-2.

Conclusiones	<p>Un total de 29 pacientes fueron diagnosticados con pancreatitis aguda. Los 29 pacientes con pancreatitis presentaron insuficiencia respiratoria durante la hospitalización. Después del diagnóstico de pancreatitis, no hubo cambios en la insuficiencia respiratoria. Según la clasificación de Atlanta, 19 pacientes tenían pancreatitis aguda leve y 10 pacientes pancreatitis aguda moderada. Los pacientes con pancreatitis aguda se puntuaron según el CTSI (puntuación de Balthazar), y no hubo pacientes con pancreatitis grave ≥ 6. En el estudio, se encontró que la tasa de daño pancreático en la infección por SARS-CoV-2 era del 19 % (n = 29). Destacamos la pancreatitis aguda como complicación asociada a la COVID-19 y se demuestra la importancia de la evaluación pancreática en pacientes con COVID-19 y dolor abdominal.</p>
Nro	11
Autor (es)	<p>Jayanta Samanta , Soumya Jagannath Mahapatra , Naveen Kumar , Anshuman Elhence , Jahnvi Dhar , Anany Gupta , Anugrah Dhooria , Ashish Bhalla , Manya Prasad , Aritra Das , Raju Sharma , Rakesh Kochhar , Pramod K. Garg , on behalf of GAIN Study group</p>
Titulo	<p>Virus related acute pancreatitis and virus superinfection in the 'Dual disease' model of acute pancreatitis and SARS-Co-V2 infection: A multicentre prospective study</p>

País/año	India / 2022
Tipo de estudio	Retrospectivo- multicéntrico
Tamaño de la muestra	85
Grado de Recomendación	C
Objetivo del estudio	Caracterizar los resultados de pacientes con pancreatitis aguda relacionada con el SARS-CoV-2 y estudiar el impacto de la sobreinfección por SARS-CoV-2
Conclusiones	Se incluyeron un total de 85 pacientes con SARS-CoV-2 y pancreatitis aguda (hubo 18 casos de pancreatitis aguda relacionada con SARS-CoV-2 ; y 67 casos de pancreatitis aguda con infección agregada por SARS-CoV-2) durante el período de estudio. La mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 y PA se debió a COVID-19 . La pancreatitis aguda relacionada con SARS-CoV-2 (n = 18) tuvo una mortalidad más alta pero estadísticamente no significativa en comparación con la sobreinfección por SARS-CoV-2.
Nro	12
Autor (es)	Berat EBiK, Ferhat BACAKSIZ and Nazım EKİN
Título	Does COVID-19 cause pancreatitis?
País/año	Turquía/ 2021
Tipo de estudio	Cohorte- Retrospectivo
Tamaño de la muestra	6467
Grado de Recomendación	
Objetivo del estudio	Investigar la tasa de desarrollo de pancreatitis aguda (PA) en pacientes con COVID-19 y

	determinar la tasa de pancreatitis idiopática en la etiología de esta pancreatitis.
Conclusiones	<p>Se observó que hubo una diferencia significativa en la incidencia de pancreatitis idiopática entre pacientes con COVID-19 y no COVID-19 (P=0,015).</p> <p>Pancreatitis aguda se detectó en el 0,1% de los pacientes con COVID-19. Si bien los cálculos biliares fueron el factor etiológico en 2 (28,6 %) de siete pacientes que desarrollaron pancreatitis aguda durante la COVID-19, la hiperlipidemia fue el factor en 1 (14,3 %) paciente. Además, en 4 (57,1%) pacientes no se pudo determinar el factor etiológico y se los consideró pacientes con pancreatitis idiopática. La pancreatitis biliar fue el factor etiológico más frecuente en 315 (78,4%) pacientes ingresados en el hospital por pancreatitis aguda antes de la pandemia por COVID-19. La pancreatitis idiopática ocupó el segundo lugar con un 16,8 %</p>
Nro	13
Autor (es)	Peter Szatmary, Ankur Arora, Michael Godwin Thomas Raraty, Declan Francis Joseph Dunne, Ryan David Baron, and Christopher Michael Halloran
Titulo	Emerging Phenotype of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2-associated Pancreatitis
País/año	Reino Unido/ 2020
Tipo de estudio	Retrospectivo

Tamaño de la muestra	35
Grado de Recomendación	C
Objetivo del estudio	Reportar y analizar los casos de pancreatitis aguda atípica pero comprobada en el contexto de infección por SARS-CoV 2.
Conclusiones	<p>Los 5 pacientes covid positivos eran hombres adultos jóvenes (mediana edad, 42 años; rango intercuartílico [IQR], 15) que tenían sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal mediana, 30 kg/m²; IQR, 6,7). La amilasa sérica estaba elevada pero no era diagnóstica en todos los pacientes (mediana, 149 U/L; IQR, 238), y se usó CECT abdominal para confirmar el diagnóstico. Los pacientes no tenían evidencia ecográfica de cálculos biliares en esta admisión. Ningún paciente tenía enfermedad cardiovascular conocida. Al ingreso, los pacientes tenían evidencia de malestar metabólico; los niveles medianos de triglicéridos y glucosa fueron de 2,7 mmol/L (IQR, 1,8,2) y 10 mmol/L (IQR, 8,6), respectivamente. Un paciente había usado etanol de manera sostenida sin hipertrigliceridemia o hiperglucemia, pero, lo que es más importante, no tenía síntomas pancreáticos previos. Un paciente tenía antecedentes de medicación a largo plazo (atorvastatina y sertralina), nuevamente sin síntomas previos de pancreatitis.</p>

- **Clinical Outcomes of Acute Pancreatitis in Patients With Coronavirus Disease 2019**

Dirweesh et al., (17) realizó un estudio de cohorte retrospectivo, donde su objetivo de estudio fue reportar los resultados clínicos de estos pacientes en siete hospitales de Minnesota durante un periodo de cuatro meses. Se realizó la prueba de PCR para SARS-Cov-2 con hisopado nasofaríngeo al momento de la admisión.

Se realizaron dos grupos, un grupo estuvo conformada por pacientes con resultados positivos y el segundo por pacientes con resultados negativos. Finalmente se seleccionaron setenta y cinco pacientes de los cuales sesenta y uno fueron COVID-19 negativos y catorce con resultado positivo.

La composición demográfica fue similar en ambas cohortes dado que no fue estadísticamente significativa (media \pm desviación estándar: 48,4 \pm 14,1 años vs 55,2 \pm 14,8 años; $p = 0,76$), sexo ($p = 0,77$), etnia ($P = 0,77$). Los pacientes con pancreatitis aguda y COVID-19 tuvieron un índice de comorbilidad de Charlson ($P = .003$) y score BISAP ($P < .0001$) mayor. La mortalidad también fue mayor en pacientes COVID-19 positivos y con desarrollo de pancreatitis ($P = 0,004$), esta cohorte también mostró una incidencia significativamente mayor de falla multiorgánica (MOF) ($P < 0,0001$) y (falla persistente orgánica) POF ($P < 0,0001$). La etiología alcohólica fue mayor en pacientes COVID-19 negativos 39 (64 %) vs 3 (29%) en paciente covid-19 positivos; la etiología litiásica fue más alta en pacientes COVID-19 negativos con diecinueve pacientes (31%) vs tres (29%) en paciente COVID-19 positivos; la etiología idiopática fue de un paciente (2%) en pacientes COVID-19 negativos vs ocho pacientes (57%) COVID-19 positivos.

- **Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis**

Inamdar et al.,(26) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, donde su objetivo de estudio fue informar la prevalencia, el riesgo, factores y resultados de pacientes hospitalizados con COVID-19 que presentan pancreatitis aguda y comparar los resultados de la pancreatitis en pacientes sin COVID-19. Se realizaron dos grupos: pacientes con pancreatitis aguda (PA) y covid-19 positivos, vs un grupo de pacientes con PA sin covid-19. Durante este estudio, 48012 pacientes fueron hospitalizados, de los cuales 11883 fueron covid-19 positivos en la admisión. En un total de 189 de 48012 pacientes se encontraron los tres criterios para un diagnóstico de pancreatitis aguda: un nivel de lipasa mayor de tres veces sobre el límite superior normal 2) Estudio de Tomografía o resonancia magnética compatibles con pancreatitis y 3) Dolor abdominal superior característico en la admisión.

De los 189 pacientes, treinta y dos fueron COVID-19 positivos. Respecto a los resultados, el Índice de Comorbilidad de Charlson y (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) BISAP, fue equivalente en ambos grupos. Hubo una mayor proporción de pacientes negros e hispanos con pancreatitis en el grupo positivo para COVID en comparación con el grupo negativo para la COVID-19 (P = 0,03).

Entre el grupo de pacientes con COVID-19 negativo, las etiologías de cálculos biliares y alcohol fueron las más comunes, con un 34 % y un 37 %, respectivamente. Sin embargo, entre los pacientes con COVID-19, estas las

etiologías representaron sólo el 16% y el 6% de los casos, respectivamente. Más bien, la pancreatitis idiopática fue la etiología más común en este grupo con un 69 %, en comparación con el 21 % de los pacientes con COVID-19 negativo ($p < 0,0001$). Con respecto a los resultados, también los positivos para COVID-19 tenían más probabilidades de requerir ventilación mecánica y tenían una estancia hospitalaria más prolongada en comparación con los pacientes con pancreatitis sin COVID-19 ($P= 0.01$ y $P= 0.009$ respectivamente). Los resultados de mortalidad y desarrollo de necrosis pancreática siguieron tendencias similares, pero no fueron estadísticamente significativos.

- **A case-control emergency department-based analysis of acute pancreatitis in Covid-19: Results of the UMC-19-S6**

Miró et al., (27) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico donde su objetivo de estudio fue investigar la incidencia, los factores de riesgo, las características clínicas y los desenlaces de la pancreatitis aguda (PA) en pacientes con COVID-19 que acuden al servicio de urgencias (SU), antes de la hospitalización. El estudio se realizó durante un periodo de sesenta y un días, 213435 casos de COVID-19 fueron confirmados en este periodo. En este proyecto UMC-19 se seleccionó pacientes de dos periodos diferentes: uno correspondiente a las mismas fechas que los casos (del uno de marzo al treinta de abril de 2020) y uno correspondiente al mismo período del año anterior (del uno de marzo al treinta de abril de 2019) que corresponde al grupo control con el fin de evitar posibles contagios involuntarios debido a la situación de la pandemia, los datos procedían de los 152 servicios de emergencias hospitalarios en España, de un total de 312

hospitales del sistema público español. Posteriormente sesenta y dos hospitales accedieron.

Se crearon dos grupos de control diferentes. Un grupo estuvo formado por pacientes con COVID sin pancreatitis aguda que asistieron al servicio de urgencias durante el uno de marzo al treinta de abril de 2020. Este grupo se constituyó seleccionando tres pacientes COVID-19 de forma aleatoria por cada caso detectado por cada centro. Este grupo, se denominó grupo de control A, formado por 162 pacientes. El segundo grupo control estuvo formado por todos los pacientes no COVID-19 diagnosticados de pancreatitis aguda que acudieron a urgencias en el mismo periodo que los casos (uno de marzo al treinta de abril de 2020), un total de 162.

Este grupo se denominó grupo control B. Por otro lado, el grupo de casos estuvo formado por cincuenta y cuatro pacientes con COVID-19 y pancreatitis aguda diagnosticada por al menos la presencia de dos de los siguientes criterios: (a) dolor abdominal agudo y sensibilidad en la parte superior del abdomen; (b) niveles elevados de enzimas pancreáticas (amilasa o lipasa elevadas >3 veces el límite superior de lo normal) en sangre, orina o líquido ascítico; y (c) hallazgos de imagen anormales en el páncreas asociados con pancreatitis aguda. Asimismo, el diagnóstico de covid-19 se basó en la detección del antígeno de sars-cov-2 mediante PCR.

Hubo una mayor proporción de pacientes de sexo masculino en el grupo de covid-19 y PA con 39 (72,2 %) vs el grupo de control A 85 (52,5%) vs el grupo de control B 99 (56.2%), con $P= 0.01$ y $P= 0.04$ respectivamente.

La severidad del episodio de PA mediante el score de BISAP también fue mayormente significativa en el grupo de casos con diecinueve pacientes (35.2%) vs el grupo de control B con veinticuatro pacientes (14.8%), $P=0.008$. Respecto a la etiología, las principales causas de PA en ambos grupos fue biliar y desconocida, ya que no existieron diferencias significativas.

Los pacientes positivos para COVID-19 con pancreatitis aguda fueron hospitalizados en el 96% de los casos; El 9% ingresó en la UCI, el 53% experimentó una hospitalización prolongada (>7 días) y el 17% falleció durante la estancia hospitalaria. Con respecto a los pacientes con COVID-19 positivo sin pancreatitis aguda, y tras ajustar por edad y sexo, el único desenlace estadísticamente diferente fue la hospitalización.

- **SARS- CoV-2 infection in acute pancreatitis increases disease severity and 30- day mortality: COVID PAN collaborative study**

Pandanaboyana et al., (28) realizaron un estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico donde su objetivo fue investigar el resultado de pacientes con pancreatitis aguda (PA) e infección coexistente por SARS-CoV-2. Se seleccionó a los pacientes con prueba de PCR confirmada de forma previa o con estudios tomográficos positivos para diagnóstico de la COVID-19; respecto a la gravedad se evaluó con los criterios de Atlanta.

Se seleccionaron 1777 pacientes de los cuales 149 desarrollaron PA de forma concomitante, sin embargo, ciento dieciocho pacientes fueron casos confirmados mediante PCR. En general, el 87% (88/101) de los pacientes con hisopado positivo dentro de los catorce días posteriores al ingreso tenían

hiperamilasemia y dolor abdominal que sugería una infección concomitante por SARS-CoV-2 y pancreatitis aguda.

En el grupo de pacientes que tenían diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 de etiología conocida (91/112, 81%), dos pacientes con hisopado positivo (2/91, 2,2%) previo al ingreso, cuarenta y cuatro pacientes (44/91, 48,3%) con hisopado positivo el día del ingreso, veinte pacientes (20/91, 22%) dentro de las setenta y dos horas del ingreso, trece pacientes (13/91, 14,3%) entre los cuatro y catorce días del ingreso y doce pacientes (12/91, 13,2%) después de catorce días desde la admisión.

En general, el 84 % de los pacientes del grupo de etiología conocida tuvo un hisopado positivo dentro de los catorce días posteriores al ingreso, lo que sugiere una infección concomitante por SARS-CoV-2. Además, de una etiología subyacente a la pancreatitis; 43/91 (47 %) pacientes de este grupo desarrollaron pancreatitis de moderada y grave.

Hubo 294 pacientes con datos faltantes en uno o más de los factores iniciales que fueron excluidos de este análisis (255 pacientes SARS-CoV-2-negativos, treinta y nueve pacientes SARS-CoV-2-positivos). Esto equivalió a una pérdida del 26,2 % en la cohorte positiva para SARS-CoV-2 y del 15,6 % en la cohorte negativa para SARS-CoV-2. Los cálculos biliares fueron la etiología más común de PA en ambos grupos. El grupo positivo también tuvo una mayor proporción de hombres en comparación con el grupo negativo.

No hubo diferencia significativa en el origen étnico de los grupos. El número de pacientes con etiología alcohólica fue significativamente mayor en el grupo SARS-CoV-2-negativo (26,7% vs. 18,8%, $p=0,04$). El número de pacientes con etiología desconocida fue más frecuente en el grupo positivo

para SARS-CoV-2 (24,8% vs 19,4%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,08$). El número de pacientes con etiología idiopática fue de 13/149 (5.7%) en pacientes COVID-19 positivos vs 93/1628 (5.7%) en pacientes COVID-19 negativos, sin embargo, esta diferencia no fue significativa.

La mortalidad a los 30 días fue mayor en el grupo positivo para SARS-CoV-2 con un OR de 2,4 (IC del 95%: 3,44 a 12,5). La duración de la estancia hospitalaria (OR 1,32, IC del 95 %: 3,44 a 12,5) y la insuficiencia orgánica persistente (OR 2,77, IC del 95 %: 1,43 a 5,39) fueron peores en el grupo positivo para SARS-CoV-2.

- **Clinical course and outcome among patients with acute pancreatitis and COVID-19**

Kumar et al., (29) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, donde su objetivo fue analizar los perfiles clínicos de pacientes con COVID 19 y pancreatitis aguda. Se admitieron a pacientes con diagnóstico de COVID-19 y pancreatitis aguda desde el treinta de febrero al treinta de junio de 2020, el diagnóstico de la COVID-19 se realizó mediante PCR, y el diagnóstico de PA se realizó mediante la clasificación de Atlanta. Un total de diecisiete pacientes fueron elegibles para el estudio. De diecisiete, diez (58,8%) eran hombres y siete (41,2%) eran hispanos. La mediana de edad de los pacientes fue de sesenta años (rango de 28 a 79 años). De diecisiete pacientes, nueve (52,9%) fueron hospitalizados principalmente por el síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a la enfermedad por coronavirus que requirió intubación y ventilación mecánica. Estos pacientes desarrollaron pancreatitis aguda después de una mediana de 22,5 días (rango de 13 a 76 días) desde el inicio

de los síntomas de COVID-19. En su estudio, aunque tres pacientes tenían cálculos biliares en las imágenes, fue una supuesta etiología de pancreatitis aguda en solo un paciente (debido a que las pruebas de función hepática fueron normales y la ausencia de dilatación biliar en las imágenes en otros dos pacientes) seguido de alcohol y pancreatitis crónica en otros dos. cada uno. Además de estos tres pacientes, la etiología permaneció poco clara en otros pacientes. Otras etiologías comunes que se consideraron incluyeron tabaquismo, hipertrigliceridemia, fármacos.

- **Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates?**

Akarsu et al ., (18) realizaron un estudio de cohorte prospectivo cuyo objetivo fue investigar el daño pancreático causado por SARS-CoV-2 y los efectos de desarrollar pancreatitis aguda en la progresión de COVID-19. Se evaluaron a 367 pacientes con diagnóstico de COVID -19 mediante PCR entre el veinticinco de marzo 2020 y el veinticinco de abril de 2020. Se excluyeron cuarenta y dos y los restantes se clasificaron según la severidad. Posteriormente se los dividió en un grupo COVID-19 sin PA n=285 vs COVID-19 con presencia de PA n=40. De los pacientes COVID-19 sin PA se perdieron en el seguimiento nueve por lo que finalmente el grupo control (C) fueron 276 pacientes COVID-19 sin PA vs el Grupo P con cuarenta pacientes COVID-19 con PA.

Los varones constituyeron el 59,1% de los pacientes. La mayoría de los pacientes (n=25) de pacientes en estado leve fueron mujeres, y la diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con los pacientes en estado

grave y crítico ($p=0,0035$). El género no marcó una diferencia significativa en términos de mortalidad ($p=0,3999$) y desarrollo de pancreatitis ($p=0,4192$). La mediana de edad fue de 54 (18-87) años, y la mediana de edad en los casos de mortalidad fue de sesenta y cuatro años (33-84). Hubo una correlación positiva entre la edad y la mortalidad ($p=0,0003$). La mediana de edad de los pacientes con pancreatitis oscila entre los cincuenta y cinco años (26-84), y no hubo una relación significativa entre la edad y el desarrollo de pancreatitis ($p=0,9673$). Hubo una correlación positiva entre la gravedad de la neumonía y la pancreatitis. La tasa de pancreatitis aumentó con la gravedad de la neumonía ($p<0,0001$). Cuando los pacientes del grupo P se compararon con los pacientes del grupo C, el tiempo de estancia hospitalaria fue mayor en el grupo P ($14,7 \pm 9,5$ días) que en el Grupo C ($11,2 \pm 6,4$ días) ($p=0,038$). La tasa de mortalidad también fue mayor en el Grupo P (32,5% vs. 7,97%, $p<0,0001$)

- **Acute pancreatitis in COVID-19 patients: ¿true risk?**

Bulthuis et al., (30) realizaron un estudio de cohorte prospectivo, observacional, cuyo objetivo fue investigar la incidencia, la gravedad y el impacto clínico de la pancreatitis aguda en pacientes con COVID-19. Se realizó el estudio desde cuatro de marzo de 2020 y el veintiseis de mayo de 2020. En total se incluyeron 433 pacientes con COVID-19. La mediana de edad de la cohorte total fue de sesenta y tres años (IQR 53-73) con 273 hombres (63%). Se requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en 160 pacientes (37%), con una mediana de estancia en la UCI de once días. La falla orgánica más prevalente fue respiratoria ($n=122$; 28%) y renal ($n=30$; 7%). La mediana

de estancia hospitalaria respiratoria (n=146, 34%), seguida de cardiovascular fue de siete días.

Un total de ochenta y siete pacientes (20%) fallecieron a causa de las consecuencias de la COVID-19. Se midieron los niveles séricos de amilasa/lipasa en 160 pacientes (37%). Solo ocho pacientes (2%) cumplían los criterios de pancreatitis aguda según la Clasificación de Atlanta revisada. Tres de los ocho pacientes con sospecha inicial de pancreatitis relacionada con COVID-19 tenían otra etiología de pancreatitis aguda (dos biliares y uno post-CPRE), lo que deja a cinco pacientes (1,2 %) con pancreatitis aguda potencialmente relacionada con COVID-19.

- **COVID-19 AND ACUTE PANCREATITIS: MORE SERIOUS AND LETHAL**

Sierra et al., (31) realizaron un estudio retrospectivo, observacional cuyo objetivo fue analizar la evolución de los pacientes con COVID-19 y pancreatitis aguda. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de PA entre el uno de marzo y el uno de noviembre de 2020 en el Hospital Universitario Miguel Servet. Se clasificaron en dos grupos según la presencia o ausencia de infección actual por COVID-19. La gravedad de la PA se estableció de acuerdo con la Clasificación de Atlanta revisada.

Ciento cincuenta y siete pacientes ingresaron con PA en el periodo de estudio. Trece pacientes (8,2%) asociaron COVID-19. No hubo diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, índice de Charlson y comorbilidades entre estos pacientes y los sin COVID-19. En cuanto a la etiología, los cálculos biliares fueron la causa más común en ambos grupos. En el grupo de COVID-19 hubo tres casos idiopáticos en los que no se demostró causa de PA. En el

grupo de paciente con COVID-19 las etiologías con mayor proporción fueron la litiasica (46%) , idiopática y otra causa (23%) vs los pacientes no COVID-19 cuyas etiologías con mayor proporción fueron litiasica (57%) alcohólica (17%) e idiopática (18%); sin embargo, en ninguna el valor de p fue significativo. Los pacientes con COVID-19 presentaron mayor tasa de PA necrosante, mayor gravedad de PA, SDRA, días de ingreso, tasa de ingreso en UCI, uso de antibióticos , uso de fluidoterapia intensiva, uso de tratamiento invasivo y mortalidad.

- **Evaluating the effect of SARS-Cov-2 infection on prognosis and mortality in patients with acute pancreatitis**

Karaali et al., (32) realizaron un estudio retrospectivo, observacional cuyo objetivo fue comparar los resultados entre pacientes con PA con y sin COVID-19, y revelar los efectos de COVID-19 en el curso, las necesidades de cuidados intensivos y la mortalidad de los pacientes con PA. Este estudio se realizó entre el once de marzo 2020 y el treinta y uno de diciembre de 2020, un total de nueve meses y diez días (285 días). El diagnóstico de COVID-19 se realizó mediante PCR, y el de PA mediante la clasificación de Atlanta. Los factores etiológicos de PA mediante los datos en la historia clínica y anamnesis. Posteriormente se dividió a los pacientes en dos grupos: un grupo COVID-19 positivo vs grupo COVID-19 negativo.

Entre estos pacientes, se incluyeron 189 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y tenían suficientes datos en sus registros. La tasa de pacientes positivos con la COVID-19 fue del 43,92%. De los pacientes, el 47,6% eran hombres y tenían una edad media de $54,56 \pm 16,90$ años ($n = 90$), mientras que la edad media de las pacientes fue de $55,24 \pm 19,00$ años ($n =$

99). Los pacientes se dividieron en grupos COVID-19 positivos y COVID-19 negativos. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a sexo y edad. La valoración de los factores etiológicos de PA se clasificó como ninguno o “no encontrado” el 40,96% de los pacientes COVID-19 positivos y en el 24,53% negativos ($p < 0,05$), siendo mayor significativamente en los pacientes COVID-19 positivos. La causa con mayor proporción en ambos grupos fue debidos a obstrucciones por cálculos. Por su parte, la evaluación de TAC de tórax para hallazgos de neumonía por COVID-19 reveló la apariencia típica de neumonía por COVID-19 en el 33,73% y hallazgos sospechosos de neumonía por COVID-19 en el 40,96% de los pacientes positivos ($p < 0,05$). No se reportó ningún hallazgo compatible con COVID-19 en la TC torácica en el 89,52% de los pacientes negativos. La comparación de la gravedad de la PA según la puntuación BISAP mostró que el 32,53% de los pacientes positivos y el 14,15% de los negativos tenían PA grave, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,03$). La duración media de la estancia hospitalaria fue de 6,4 días para el total de pacientes, 7,7 días para los pacientes positivos y 5,5 días para los pacientes negativos ($p < 0,02$). En cuanto a la mortalidad, encontramos que el 15,66% de los pacientes positivos fallecieron en comparación con el 2,83% de los pacientes negativos, lo que reveló una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p < 0,02$).

- **Clinical Evaluation of Acute Pancreatitis Caused by SARS-CoV-2 Virus Infection**

Vatansev et al., (33) realizaron un estudio retrospectivo cuyo objetivo fue Investigar la asociación de pancreatitis aguda con COVID-19. Se excluyeron del estudio los pacientes con cálculos biliares, hipercalcemia, hipertrigliceridemia, antecedentes de consumo de alcohol y pancreatitis crónica. El estudio incluyó a veintinueve pacientes con diagnóstico de COVID-19 que desarrollaron PA. La relación fue de dieciocho mujeres por cada once hombre y la edad media fue 62,22 años. Durante el seguimiento de los pacientes se detectaron signos de pancreatitis en veintinueve pacientes.

Estos veintinueve pacientes fueron evaluados en términos de falla orgánica y se detectó falla orgánica grave en tres pacientes. Según la clasificación de Atlanta, diecinueve pacientes tenían PA leve y diez pacientes, PA moderada. Los pacientes con pancreatitis aguda se puntuaron según el CTSI (puntuación de Balthazar) y no hubo pacientes con pancreatitis grave ≥ 6 . Los 29 pacientes con pancreatitis presentaron insuficiencia respiratoria durante la hospitalización. El 28% de los pacientes fallecieron por insuficiencia respiratoria y fallo multiorgánico. Mientras que el período de hospitalización de los pacientes con PA fue de doce (2-30) días en promedio, la duración de la hospitalización de los pacientes sin PA se determinó en cuatro días. De nuestros veintinueve pacientes con COVID-19 con daño pancreático, quince de ellos tenían glucosa en sangre anormal

- **Virus related acute pancreatitis and virus superinfection in the 'Dual disease' model of acute pancreatitis and SARS-Co-V2 infection: A multicentre prospective study.**

Samanta et al., (29) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, observacional, cuyo objetivo fue caracterizar la PA relacionada con el SARS-CoV-2 y estudiar el impacto de la superinfección por SARS-CoV-2 en los resultados de la PA. Este estudio se realizó desde agosto 2020 hasta febrero 2021. Pacientes incluidos fueron todos con PA e infección por COVID-19. Se excluyeron a pacientes con PA recurrente y PA crónica. El grupo control fueron pacientes con PA hospitalizados desde enero 2015 hasta diciembre 2019, para evitar cualquier posible infección asociada a COVID-19.

Se incluyeron un total de ochenta y cinco pacientes (58 varones, 68,2%) con PA y COVID-19 durante el periodo de estudio. De estos, dieciocho tenían PA relacionada con SARS-CoV-2, veintitrés tenían PA con SARS-CoV-2 'coinfección' y cuarenta y cuatro tenían PA con SARS-CoV-2 'superinfección'. La PA relacionada con SARS-CoV-2 tuvo una mayor proporción de PA más leve (44,4 %) en comparación con los grupos de 'coinfección' y 'superinfección' de SARS-CoV-2 (21,7 % y 0 % respectivamente) ($p < 0,0001$). Respecto al curso clínico y resultado de PA positivo para COVID frente a PA no COVID.

La cohorte completa de PA positivo para COVID-19 ($n = 85$) se comparó con la cohorte emparejada por edad, sexo y gravedad de PA no COVID-19 ($n = 230$). El grupo COVID-19 positivo tenía mayores comorbilidades [veintidós (25,9%) frente a treinta (13,2%); $p = 0,007$] y mayor proporción de pacientes con SIRS al ingreso [setenta y nueve (92,9%) vs. 110 (48,0%); $p < 0,0001$]. En comparación con los controles emparejados, los PA positivos para COVID-19 tuvieron tasas más altas de insuficiencia respiratoria [cincuenta y seis (65,9 % frente a ochenta y cinco (37,0 %), $p < 0,0001$] e insuficiencia cardiovascular [veintisiete (31,8 %) frente a treinta y tres (14,4 %), $p = 0,001$] así como una

mayor necesidad de soporte ventilatorio no invasivo [5 (5,9%) vs diez (4,4%)] y ventilación mecánica [veintiocho (32,9%) vs catorce (6,1%), $p < 0,0001$]. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en el grupo PA y COVID-19 positivo en comparación con el grupo PA no COVID-19 [veintiocho (32,9%) vs cuarenta y cuatro (19,1%); $p = 0,01$]

- **Does COVID-19 cause pancreatitis?**

Berat et al.,(34) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo ,cuyo objetivo fue investigar la tasa de desarrollo de pancreatitis aguda (PA) en pacientes con COVID-19 y determinar la tasa de pancreatitis idiopática en la etiología de esta pancreatitis.

Se seleccionaron 6467 pacientes del periodo abril 2020 y enero 2021. Se examinaron más a fondo los datos de siete pacientes con COVID-19 diagnosticados con PA. Se compararon los factores etiológicos en pacientes con PA y COVID-19 con los factores etiológicos en 315 pacientes con pancreatitis aguda seguidos en nuestro hospital entre mayo de 2016 y noviembre de 2019 previo al brote de COVID-19. Los pacientes excluidos del estudio tuvieron diagnóstico de pancreatitis crónica, de pancreatitis hereditaria, cirugía pancreática o del tracto biliar previa, pacientes con cáncer pancreático y de otros órganos, pacientes con sepsis, shock séptico y disfunción multiorgánica.

Pancreatitis aguda desarrollada durante la hospitalización en 7 (0,1%) de 6467 pacientes con COVID-19. De estos pacientes, tres eran mujeres y cuatro hombres, con una edad media de 51,4 años. Uno de los pacientes tenía diabetes y el otro hipertensión. De 315 pacientes sin COVID-19 hospitalizados por pancreatitis aguda, 212 (67,3 %) eran mujeres y 103 (32,7 %) eran

hombres. Cuatro (1,2%) de estos pacientes hospitalizados por pancreatitis aguda fallecieron. Del total de pacientes, en 116 (36,8%) se presentó al menos una enfermedad comórbida, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial, la diabetes y la enfermedad arterial coronaria . La pancreatitis biliar fue el factor etiológico más frecuente en 315 (78,4%) pacientes ingresados en el hospital por PA antes de la pandemia por COVID-19. La pancreatitis idiopática ocupó el segundo lugar con un 16,8%.

Si bien los cálculos biliares fueron el factor etiológico en dos (28,6 %) de siete pacientes que desarrollaron pancreatitis aguda durante la COVID-19, la hiperlipidemia fue el factor etiológico en un paciente (14,3 %) . Además, en cuatro(57,1%) pacientes no se pudo determinar el factor etiológico y se los consideró pacientes con pancreatitis idiopática. Se observó que hubo una diferencia significativa en la incidencia de pancreatitis idiopática entre pacientes con COVID-19 y no COVID-19. ($P=0,015$). A cinco pacientes con pancreatitis aguda por COVID-19 se les realizó tomografía computarizada para diagnóstico o seguimiento durante el ataque de pancreatitis. Según la clasificación de Balthazar, un paciente presentó pancreatitis moderada y los demás pancreatitis leve. Teniendo en cuenta la clasificación de Atlanta, la pancreatitis fue leve en cinco pacientes y moderada en dos pacientes. Finalmente, todos los pacientes se recuperaron con tratamiento

- **Emerging Phenotype of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2-associated Pancreatitis**

Szatmary et al., (35) realizaron un estudio retrospectivo, observacional cuyo objetivo fue analizar la pancreatitis aguda atípica en el contexto de

infección por SARS-Cov-2 . Entre el 14 de marzo de 2020 y el 30 de abril de 2020, se evaluaron 35 pacientes con pancreatitis aguda en el Royal Liverpool University Hospital. Veinticinco pacientes dieron negativo para SARS-CoV2 y fueron excluidos. De los diez pacientes restantes que se consideraron positivos para SARS-CoV2, se excluyeron otros cinco porque presentaban una etiología claramente definida (p. ej., coledocolitiasis). Los cinco pacientes restantes, todos con SARS-CoV2, se presentaron de manera atípica pero homogénea con un fenotipo distinto de pancreatitis metabólica. Estos 5 pacientes forman la cohorte discutida posteriormente.

Cinco pacientes eran hombres adultos jóvenes (mediana de edad, 42 años; rango intercuartílico) que tenían sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal mediana, 30 kg/m². La amilasa sérica estaba elevada pero no era diagnóstica en todos los pacientes (mediana, 149 U/L; IQR, 238), y se usó CECT abdominal para confirmar el diagnóstico. Los pacientes no tenían evidencia ecográfica de cálculos biliares en esta admisión. Ningún paciente informó de enfermedad cardiovascular conocida.. Un paciente había usado etanol de manera sostenida sin hipertrigliceridemia o hiperglucemia, pero, lo que es más importante, no tenía síntomas pancreáticos previos. Un paciente tenía antecedentes de medicación a largo plazo (atorvastatina y sertralina), nuevamente sin síntomas previos de pancreatitis. El patrón de inflamación pancreática fue igualmente inusual en estos pacientes: edema pancreático leve sin necrosis pancreática o peripancreática significativa, con inflamación duodenal/peri duodenal distinta que afectaba a la segunda y tercera parte del duodeno.

Los hallazgos radiológicos se acompañaron de una respuesta inflamatoria sistémica profunda (SIRS, [uno o dos criterios al ingreso; dos a cuatro después de 48 horas]) y una elevación dramática de la proteína C reactiva (mediana, 31 mg/L al día siguiente de ingreso vs 485 mg/L a las 48 horas). Todos los pacientes fueron tratados con líquidos intravenosos; tres de cinco pacientes recibieron tratamiento con insulina y/o fibratos. El dolor abdominal se manejó con analgesia opiácea y todos los pacientes toleraron una dieta oral desde el ingreso. Cuatro de cinco pacientes con hallazgos en la TC sugestivos de neumonitis recibieron antibióticos intravenosos de amplio espectro. Ninguno de los pacientes recibió corticosteroides, y ninguno requirió soporte de órganos, más allá de oxígeno de bajo flujo o ingreso a un entorno de atención de nivel. Por lo tanto, todos fueron clasificados como pancreatitis moderada con base en la presencia de acumulaciones agudas de líquido solamente. Dos pacientes requirieron terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas para controlar el dolor abdominal y la esteatorrea, lo que indica un verdadero componente exócrino de su enfermedad. La duración media de la estancia fue de catorce días (rango, 6-16)

CAPITULO CUATRO

4. DISCUSIÓN

Como consecuencia de la pandemia por COVID-19, han surgido nuevas interrogantes como las manifestaciones extrapulmonares a causa de la infección por SARS-CoV-2. El ARN del sars-cov-2 puede ser detectado en el tracto gastrointestinal ((36) es porque se usa la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para entrar en las células pancreáticas ductales, acinares y los islotes. Estas células también expresan ECA, por lo que la infección de la glándula es plausible ya que el virus podría propagarse desde el epitelio duodenal al conducto pancreático, manifestándose como pancreatitis aguda (PA) (37). Por este motivo, es importante conocer primero la frecuencia de desarrollo de pancreatitis aguda previa infección confirmada de COVID-19, por ello, en el estudio de Dirweesh et al., (17) se presentaron setenta y cinco casos de pancreatitis aguda de los que catorce fueron COVID-19 positivos, es decir, el 18%. Este dato posee similitud con Akarsu et al., (18) al detectar cuarenta casos de pancreatitis aguda en un total de 325 pacientes COVID-19 positivos, es decir, el (12,3%) de los casos. Inamdard et al., (26) de un total de 189 pacientes con criterios de pancreatitis, treinta y dos (17%) fueron COVID-19 positivos. Porcentajes similares se encontraron en el estudio de Karaali et al., (32) al informar de ochenta y tres pacientes con pancreatitis aguda de un total de 562 pacientes, correspondiente a 14,76%. Vatansev et al., (33) mantiene un porcentaje más alto 19,33%, es decir veintinueve pacientes de ciento cincuenta y nueve presentaron PA. Sin embargo, existen otros estudios con mayor tamaño de muestra que presentan porcentajes inferiores como en el estudio de Miró et al., (27) donde de un total de 74814 pacientes COVID-19 positivos, cincuenta y cuatro pacientes presentaron pancreatitis aguda (frecuencia= 0,72%). También Kumar et al., (29) de 985 pacientes COVID-19

positivos, diecisiete desarrollaron pancreatitis aguda. De la misma manera Bulthuis et al.,(30) reporta cinco casos de PA en un total de 433 pacientes COVID-19 positivo, mostrando que la incidencia de pancreatitis aguda relacionada con COVID-19 es muy baja, dado que solo el 1% de los pacientes fueron diagnosticados con pancreatitis aguda a causa de la infección por COVID-19. Por otro lado, Pandanaboyana et al., (28) reporta que, de 1777 pacientes,149 presentaron covid-19 y pancreatitis aguda (8%). Este resultado coincide con Sierra et al., (2021) al reportar trece casos de pancreatitis aguda en una muestra de 157 pacientes, es decir, 8,2%. La frecuencia más baja de pacientes con pancreatitis aguda y COVID-19 fue reportada por Ebik et al.,(34) (0,1%) al encontrar cinco pacientes de un total de 6467.

La edad de aparición de los pacientes COVID-19 con desarrollo de PA en los estudios seleccionados se encuentra en la sexta década de vida, lo que coincide con la literatura. Sin embargo, el sexo de los pacientes si fue estadísticamente significativo en cinco estudios. Esto se refleja en el estudio de Pandanaboyana et al., (28) donde la edad de los pacientes SARS-CoV-2 positivos con PA fue de 59.9 ± 17.2 años y el sexo mayormente afectado fue masculino en 62% de los casos y femenino en 37% vs los pacientes SARS-CoV-2 negativos con PA con una edad de 54.5 ± 18.1 y un porcentaje de frecuencia similar entre ambos, sexo masculino (51.5%) y femenino (48.5%). Karaali et al., (32) obtuvo que no existió diferencias significativas en el género de los pacientes y la edad. Vatansev et al., (33) está de acuerdo dado que, de igual forma, no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la edad.

Respecto a la etiología, ocho artículos clasificaron la etiología para comparación y frecuencia, tres artículos incluyeron pacientes con etiologías no claras, un artículo solo descartó etiología alcohólica y un artículo no realizó la clasificación y descarte de etiologías. Además, solo un artículo explica la diferencia entre la

clasificación de etiología idiopática vs desconocida vs otras, el resto lo omite. Esto se puede observar en el estudio realizado por (33) en donde la etiología idiopática de la PA fue mayormente significativa en los pacientes COVID-19 con PA vs los pacientes COVID-19 negativos. Inamdar et al., (26) también informó que la pancreatitis idiopática fue la etiología más común en veintidos de treinta y dos pacientes del grupo COVID-19 con PA que corresponde al 69% de los casos vs 21 % de los pacientes COVID-19 negativos, por lo que la causa de la pancreatitis no se determinó en una proporción mucho mayor de pacientes con COVID-19 que de pacientes sin COVID-19, lo que implica que el SARS-CoV-2 podría tener un papel causal, menciona el autor. Se resalta que algunos estudios como Kumar et al., (29) consideran que la etiología no fue clara en el 60% de pacientes en su estudio después de descartar el resto de las etiologías, similares a los resultados que obtuvo Bulthuis et al., (30) donde afirman que, de un total de 432 pacientes, cinco podrían tener PA potencialmente relacionada con COVID-19. El estudio de Karaali et al., (32) es congruente con los estudios anteriores al encontrar que la etiología “no identificada” es mayormente significativa en un 40,96% de los pacientes COVID-19 positivos con PA vs el 24,53% de los pacientes COVID-19 negativos con PA. Miró e et al., (27) reporta la etiología desconocida en un 27,8% de los casos COVID-19 con PA, vs el 22% de los casos COVID-19 sin PA. Otro resultado que complementa lo mencionado anteriormente es que Sierra et al., (31) en su estudio informa que la etiología idiopática y “otra” es mayor en pacientes COVID-19 con PA vs pacientes no COVID-19 con PA. Dirweesh et al., (17) también tuvo un caso reportado con etiología “otra” en un caso de los catorce en total. En los estudios de Vatansev et al., (33) y Jayanta et al., (29) se realizó la exclusión de las etiologías claras como antecedentes de alcoholismo, litiásicas, pancreatitis recurrente o crónica, ambos coinciden en el curso clínico que exponen es

compatible con una posible pancreatitis aguda relacionada a la infección por SARS-CoV-2. Estos autores también mencionan que aún es difícil asignar al SARS-CoV-2 como una causa de pancreatitis aguda, aunque afirman que la proporción de PA idiopática reportada hasta la fecha ha sido clasificada de forma errónea como idiopática porque podría ser inducida por virus como el SARS-CoV-2. Además, el estudio de Jayanta et al., (29) fue el único que realizó la clasificación de la infección de la pancreatitis aguda al diferenciar: una infección y sobreinfección que a su vez se subdividen coinfección y superinfección, con el fin de establecer realmente el momento exacto de infección. En el resto de los estudios solo se admitía a los pacientes con prueba positiva de PCR al ingreso. Berat et al., (34) en cuatro de siete pacientes COVID-19 positivos con PA (57,1%) no se encontró etiología y se consideró pancreatitis idiopática. La tasa de pancreatitis idiopática fue del 16,8% en 315 pacientes diagnosticados de PA en el mismo hospital antes de la pandemia por COVID-19. Sin embargo, la tasa de pancreatitis idiopática fue mayor en pacientes con COVID-19 y la diferencia fue estadísticamente significativa. Aunque no hay evidencia entre COVID-19 y pancreatitis aguda, los datos sugieren que el virus SARS-Cov-2 también puede desempeñar un papel en la etiología de las PA. Szatmary et al., (2020) también coinciden en que postulan que el páncreas endocrino es particularmente vulnerable a esta infección, aunque no pueden deducir la causalidad basándose en los datos presentados, debido al tamaño de la muestra.

. Dirweesh et al., (17) reporta que la pancreatitis aguda severa, BISAP ≥ 3 , fue significativamente mayor en pacientes COVID-19 positivos con PA vs pacientes únicamente con PA. Los resultados de Miró et al., (27) son congruentes con lo expuesto anteriormente, porque reporta BISAP mayormente significativo en los pacientes COVID-19 con PA vs el grupo control no COVID con PA. La tasa de

mortalidad en el grupo positivo para SARS-CoV-2 fue más alta ($p < 0,001$). En el estudio de Karaali et al., (32) hubo un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con puntajes BISAP de ≥ 3 y hallazgos en la TC de neumonía compatible con COVID-19. Vatasev et al., (33) utilizó la escala de Atlanta para clasificar la severidad de la pancreatitis aguda, informó que el grado grave fue mayor en este tipo de pacientes. Estos resultados sugieren que puede haber potencial de daño pancreático leve en pacientes con neumonía por COVID-19.

La mortalidad fue un resultado que se analizó en siete estudios de los trece seleccionados, según (Dirweesh et al., (17) informa que la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con PA y COVID-19 coexistente ($p = 0,004$). Así mismo Pandanaboyana et al., (28) encontró que la tasa de mortalidad general a los treinta días en la cohorte positiva para SARS-CoV-2 fue del 14,7 % en comparación con el 2,6 % en el grupo negativo para SARS-CoV-2 ($p < 0,04$). Akarsu et al., (18) menciona que es plausible que el COVID-19 es un iniciador para la presencia de daño pancreático lo que deteriora la condición de los pacientes y aumenta la mortalidad en los mismos, pero la edad y el género no fueron significativamente estadísticos. Karaali et al., (32) plantean que el aumento de la gravedad de la enfermedad y la tasa de mortalidad en pacientes con PA con COVID-19 es diferente de la PA con una infección viral simple; por lo que los hallazgos de su estudio revelaron que la presencia de neumonía compatible con COVID-19 también tuvo un efecto sobre la mortalidad, ($p = 0,02$). Jayanta et al., (29) manifiesta que los pacientes con infección por PA y SARS-CoV-2 tienen una mayor mortalidad y fallas orgánicas que los controles emparejados y el exceso de mortalidad es predominantemente atribuible a la gravedad de COVID-19.

El curso clínico que asocia COVID-19 y desarrollo de pancreatitis aguda, Dirweesh et al., (17) reporta que existe una mayor incidencia de falla multiorgánica persistente (MOF) y falla orgánica persistente (POF), lo que podría significar una sobre activación de la cascada inflamatoria. El estudio de Pandanaboyana et al., (28) obtuvo que el fallo de órgano persistente estuvo presente de forma significativamente mayor en el grupo de pacientes COVID positivos con PA en un 25.7%, en comparación con el 5% de pacientes con PA COVID-19 negativo. Según Jayanta et al., (29) Los pacientes con PA e infección por SARS-CoV-2 tienen una mayor mortalidad y fallas orgánicas que los controles, debido a que, en comparación con los controles emparejados, los PA positivos para COVID tuvieron tasas más altas de insuficiencia respiratoria [56 (65,9 % frente a 85 (37,0 %), $p < 0,0001$] e insuficiencia cardiovascular [veintisiete (31,8 %) frente a treinta y tres (14,4 %), $p = 0.001$]. También la mortalidad fue significativamente más alta en el grupo PA positivo para COVID en comparación con el grupo PA sin COVID [veintiocho (32,9%) frente a cuarenta y cuatro (19,1%); $p = 0,01$. Entonces, el exceso de mortalidad se atribuye predominantemente a la gravedad de la COVID-19. Una distinción clara entre la gravedad de COVID y PA es clave para descifrar la dinámica de la interacción y así predecir el resultado en pacientes con la 'enfermedad dual'

Seis estudios de los trece seleccionados realizaron el Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI) para valorar la relación entre la mortalidad a largo plazo del paciente y su comorbilidad existente. Dirweesh et al., (17) obtuvo que los pacientes con COVID-19 y pancreatitis aguda tuvieron un mayor CCI ($P=0.003$). Por el contrario, Inamdar et al., (26) reporta que no tuvo un CCI estadísticamente significativo porque consideran que subestimaron los casos de PA, al incluir tres criterios en el diagnóstico de PA y no dos como se hace normalmente. Por este motivo exponen que la

mortalidad, ni la severidad de la PA mediante BISAP fue estadísticamente significativa. Asimismo, Sierra et al., (2021) obtuvo que el Índice de comorbilidad de Charlson no fue significativamente estadístico. En el estudio de Kumar et al., (38) informa de un mayor CCI en pacientes con COVID-19 y PA. De igual forma, Karaali et al, (32)obtuvo un Índice de Comorbilidad de Charlson mayor estadísticamente significativo en pacientes COVID-19 con PA, por lo que las complicaciones estarán más presentes en pacientes con PA aguda y COVID-19, debido a la relación con la mortalidad y severidad previamente descritas

CONCLUSIONES

- La literatura disponible actualmente para analizar es aun escasa, se encontró trece artículos, de los cuales diez eran estudios de cohorte retrospectivos, observacionales desde bajo a mediano grado de recomendación clase C.
- La frecuencia de casos de pacientes COVID-19 positivos con presencia de pancreatitis aguda es baja en todos los estudios seleccionados. Al realizar la clasificación de las etiologías, la causa litiásica y alcohólica son las más frecuentes. Sin embargo, los pacientes con COVID-19 y pancreatitis aguda tienen mayor frecuencia de etiología desconocida o idiopática, en comparación con los pacientes sin COVID-19. Dichas causas están erróneamente clasificadas dado que realmente podría corresponderse a que la infección por SARS-CoV-2 es la verdadera causa de pancreatitis en esos casos. Sin embargo, hasta la fecha solo se ha realizado la detección de ARN de SARS-cov-2 en un reporte de caso, debido a que no existen estudios controlados.
- Respecto al curso clínico, en comparación con los pacientes sin COVID-19, la pancreatitis aguda en los pacientes con COVID-19 fue con mayor frecuencia necrosante, más grave y se asoció con una significativa mayor duración de la estancia hospitalaria y mayor mortalidad global. El índice de comorbilidad de Charlson también fue mayor en pacientes con COVID-19 y pancreatitis aguda. Es un primer paso para demostrar su posible correlación con estudios posteriores.
- La evidencia actual, aunque de baja calidad, sugiere que COVID-19 afecta negativamente la morbilidad y la mortalidad asociadas con la pancreatitis aguda. El SARS-CoV-2 también puede tener un papel en la etiopatogenia de la pancreatitis aguda en estos pacientes. Lo anteriormente mencionado indica

que existe una probable relación entre SARS-CoV-2 y pancreatitis aguda aunque se necesitan más estudios para confirmar o refutar estos hallazgos.

RECOMENDACIONES

- Es aconsejable la realización de estudios prospectivos, mayormente estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados.
- Se sugiere que los estudios posteriores realicen la clasificación de todas las posibles etiologías o en su defecto, que sea lo mayormente extensa; dado que ocho de los trece artículos seleccionados tenían un rango de cinco o más posibles etiologías de pancreatitis aguda en sus estudios.
- Se recomienda diferenciar y analizar especialmente la pancreatitis inducida por fármacos, debido a que por sí mismos pueden causar pancreatitis aguda, aunque en muchos casos debido al cuadro clínico de COVID-19, resulta difícil de realizarlo

REFERENCIAS

1. Worldometer. Worldometer - real time world statistics [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://www.worldometers.info/>
2. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(6):1831.
3. Figueroa Triana JF, Salas Márquez DA, Cabrera Silva JS, Alvarado Castro CC, Buitrago Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020 May 1;27(3):166–74.
4. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020 Jul 1;251(3):228.
5. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020 May 1;20(5):533–4.
6. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020 Jun 1;69(6):1002.
7. Pastrian-Soto G, Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International journal of odontostomatology* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Oct 30];14(3):331–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Cascella M, Dulebohn S. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022;
9. Prakash B, Oviya J, Vr G, Jv Y. TRANSMISSION OF NOVEL CORONAVIRUS 2019 (SARS-CoV-2) AND CURRENT SCENARIO OF COVID-19. 2020;
10. Cheung S, Fuentes AD, Fetterman AD. Pancreatitis aguda recurrente en paciente con infección por COVID-19. *American Journal of Case Reports*. 2020;21:1–3.
11. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Oct 30];16(5):e1008536. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008536>
12. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Pathology*. 2020 Jul 1;251(3):228–48.
13. Pandanaboyana S, Moir J, Leeds JS, Oppong K, Kanwar A, Marzouk A, et al. SARS-CoV-2 infection in acute pancreatitis increases disease severity and 30-day mortality: COVID PAN collaborative study. *Gut* [Internet]. 2021;70:1061–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323364>
14. Samanta J, Gupta R, Singh MP, Patnaik I, Kumar A, Kochhar R. Coronavirus disease 2019 and the pancreas. *Pancreatology*. 2020 Dec;20(8):1567–75.

15. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Jun 1;18(7):1561–6.
16. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Sep 24];162(1):122–34. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508521035460/fulltext>
17. Dirweesh A, Li Y, Trikudanathan G, Mallery JS, Freeman ML, Amateau SK. Clinical Outcomes of Acute Pancreatitis in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1972–4.
18. Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, Sahbaz NA, Dural AC, Yegul D, et al. Asociación entre pancreatitis aguda y COVID-19: ¿podría ser la pancreatitis la pieza faltante del rompecabezas sobre el aumento de las tasas de mortalidad? *Journal of Investigative Surgery*. 2022;35(1):119–25.
19. Babajide OI, Ogbon EO, Adelodun A, Agbalajobi O, Ogunsesan Y. COVID-19 and acute pancreatitis: A systematic review. *JGH Open*. 2022;6(4):231–5.
20. Ozono S, Zhang Y, Ode H, Sano K, Tan TS, Imai K, et al. SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. *Nature Communications* 2021 12:1 [Internet]. 2021 Feb 8 [cited 2022 Oct 31];12(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21118-2>
21. Zang R, Castro MFG, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol* [Internet]. 2020 May 13 [cited 2022 Nov 1];5(47):3582. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abc3582>
22. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Nov 1];158(6):1831-1833.e3. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508520302821/fulltext>
23. Chief E in, Dhattarwal SK. Factors Related to Stunting in Toddlers Aged 6-24 Months. *Medico-Legal Update*. 2020;20(4).
24. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 1];3(2):149–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536639/>
25. Onoyama T, Koda H, Hamamoto W, Kawahara S, Sakamoto Y, Yamashita T, et al. Review on acute pancreatitis attributed to COVID-19 infection. *World J Gastroenterol*. 2022 May 21;28(19):2034–56.
26. Inamdar S, Trindade AJ. SARS-CoV-2-Induced Pancreatitis is a Rare but Real Entity. Vol. 19, *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. United States; 2021. p. 2215–6.
27. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Alfonso GB putze, Francisco M, et al. A case-control emergency department-based analysis of acute pancreatitis in Covid-19 : Results of the UMC-19-S 6. 2021;953–66.

28. Nayar M, Varghese C, Kanwar A, Siriwardena AK, Haque AR, Awan A, et al. SARS-CoV-2 infection is associated with an increased risk of idiopathic acute pancreatitis but not pancreatic exocrine insufficiency or diabetes: long-term results of the COVIDPAN study. *Gut* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Aug 27];71(7):1444–7. Available from: <https://gut.bmj.com/content/71/7/1444>
29. Samanta J, Jagannath S, Kumar N. Virus related acute pancreatitis and virus superinfection in the ‘ Dual disease ’ model of acute pancreatitis and SARS-Co-V2 infection : A multicentre prospective study. 2020;(January).
30. Bulthuis MC, Boxhoorn L, Beudel M, Elbers PWG, Kop MPM, van Wanrooij RLJ, et al. Pancreatitis aguda en pacientes con COVID-19: ¿riesgo real? *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(5):585–7.
31. sierra o. COVID-19 AND ACUTE PANCREATITIS: MORE SERIOUS AND LETHAL. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(S8):262–907.
32. Karaali R, Topal F. Evaluating the effect of SARS-Cov-2 infection on prognosis and mortality in patients with acute pancreatitis. 2020;(January).
33. Vatansev H, Yiviejoirim MA, Kuccukturk S, Karaselek MA, Kadiyoran C. Evaluación clínica de la pancreatitis aguda causada por infección por el virus SARS-CoV-2. 2021;
34. EBiK B, Bacaksiz F, EKİN N. DOES COVID-19 CAUSE PANCREATITIS? *Arq Gastroenterol*. 2022;59(1):71–4.
35. Szatmary P, Arora A, Godwin M, Raraty T, Francis D, Dunne J, et al. Emerging Phenotype of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2–associated Pancreatitis. 2020;(January).
36. Cheung S, Fuentes AD, Fetterman AD. Recurrent acute pancreatitis in a patient with covid-19 infection. *American Journal of Case Reports* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 27];21:1–3. Available from: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/927076>
37. de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):3–4.
38. Kumar V, Barkoudah E, Souza DAT, Jin DX, McNabb-Baltar J. Clinical course and outcome among patients with acute pancreatitis and COVID-19. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Aug 27];695–700. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2021/05000/Clinical_course_and_outcome_among_patients_with.15.aspx