



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

ESTATINAS COMO FACTOR DESENCADENANTE DE PANCREATITIS: REPORTE DE UN CASO

STATINS AS A TRIGGERING FACTOR FOR PANCREATITIS: CASE REPORT

David Fernando Ortiz Pérez

Universidad del Sinú - Elías Bechara Zainúm, Colombia

John Sebastián Osorio Muñoz

Fundación Universitaria Navarra, Colombia

Oscar Andres Vargas Fierro

Fundación Universitaria Navarra, Colombia

Juan José Montero Salazar

Fundación Universitaria Navarra, Colombia

José Luis Pérez Guamanga

Universidad del Cauca, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.13016

Estatinas como Factor Desencadenante de Pancreatitis: Reporte de un Caso

David Fernando Ortiz Pérez¹david.ortiz.perez94@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-7869-0895>Universidad del Sinú - Elías Bechara Zainúm
Seccional Cartagena
Colombia**John Sebastián Osorio Muñoz**jsebastianoso16@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0000-4882-0516>Fundación Universitaria Navarra
Colombia**Oscar Andres Vargas Fierro**oscarvf0810@gmail.com<https://orcid.org/0009-0003-2486-9448>Fundación Universitaria Navarra
Colombia**Juan José Montero Salazar**juan.jose.ms95@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-7969-0297>Fundación Universitaria Navarra
Colombia**José Luis Pérez Guamanga**joseluisp@unicauca.edu.co<https://orcid.org/0009-0007-3089-4999>

Universidad del Cauca Colombia

RESUMEN

La pancreatitis aguda es una condición patológica de gran relevancia clínica, y representa una causa frecuente de consultas en el servicio de urgencias. Su diagnóstico puede ser un desafío considerable para los médicos, debido a la variedad de etiologías posibles que pueden desencadenar esta enfermedad. Es fundamental destacar que entre el 20% y el 30% de las pancreatitis pueden evolucionar hacia una forma severa, caracterizada por compromiso multiorgánico y un riesgo significativo de desenlaces desfavorables para el paciente. Por esta razón, es esencial realizar un abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado, que permita identificar la causa subyacente y aplicar el tratamiento más efectivo. Las causas de pancreatitis son múltiples y variadas. Entre las más comunes se encuentra la pancreatitis secundaria a litiasis vesicular o patologías de la vía biliar, la ingesta copiosa de alcohol, procesos neoplásicos, traumas, trastornos metabólicos, trastornos genéticos y autoinmunes, así como enfermedades infecciosas. Además, la pancreatitis inducida por fármacos es una causa relevante, aunque a menudo se trata de un diagnóstico de exclusión que requiere un alto índice de sospecha. En estos casos, es crucial que los clínicos consideren la posibilidad de que ciertos medicamentos puedan estar involucrados en la etiología de la enfermedad. En este contexto, se presenta el caso de un paciente masculino de 49 años, que desarrolló pancreatitis recurrente, cuyo desencadenante fue el uso de estatinas. En particular, se identificó a la Atorvastatina como el fármaco responsable de precipitar el cuadro clínico. Este caso subraya la importancia de una evaluación exhaustiva de los factores etiológicos en pacientes con pancreatitis, especialmente en aquellos con recurrencias inexplicadas.

Palabras clave: pancreatitis, estatinas, fármacos, enfermedad crítica, compromiso multiorgánico

¹ Autor principal

Correspondencia: david.ortiz.perez94@gmail.com

Statins as a Triggering Factor for Pancreatitis: Case Report

ABSTRACT

Acute pancreatitis is a pathologic condition of significant clinical relevance and constitutes a common reason for emergency department visits. The diagnosis of this condition can present considerable challenges for clinicians, owing to the wide array of potential etiologies that can trigger the disease. It is crucial to emphasize that 20% to 30% of pancreatitis cases can progress to a severe form, characterized by multiorgan involvement and a substantial risk of adverse outcomes for the patient. Therefore, an appropriate diagnostic and therapeutic approach is imperative, enabling the identification of the underlying cause and the implementation of the most effective treatment. The etiologies of pancreatitis are diverse and multifaceted. Among the most common causes are pancreatitis secondary to gallstone disease or biliary tract pathologies, heavy alcohol consumption, neoplastic processes, trauma, metabolic disorders, genetic and autoimmune conditions, as well as infectious diseases. Additionally, drug-induced pancreatitis is a significant cause, though it often represents a diagnosis of exclusion that requires a high degree of clinical suspicion. In such cases, it is critical for healthcare providers to consider the possibility that certain medications may contribute to the etiology of the disease. In this context, we present the case of a 49-year-old male patient who developed recurrent pancreatitis, with the precipitating factor identified as statin use. Specifically, Atorvastatin was determined to be the drug responsible for triggering the clinical presentation. This case underscores the importance of thorough etiological assessment in patients with pancreatitis, particularly in those with unexplained recurrences.

Keywords: pancreatitis, statins, drugs, critical illness, multi-organ involvement

*Artículo recibido 10 julio 2024
Aceptado para publicación: 15 agosto 2024*



INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es un trastorno inflamatorio del páncreas de etiología multifactorial, que corresponde a una causa común de consulta al servicio de urgencias. (1, 2) La incidencia estimada de la pancreatitis aguda es de aproximadamente 34 de cada 100,000 habitantes y es una causa de morbilidad y mortalidad significativa en la población en general, lo que representa un costo significativo en los sistemas de salud globales. (1-3) Esta condición puede presentarse con diversos grados de severidad y puede incluso manifestarse con compromiso multiorgánico, con una mortalidad estimada de aproximadamente el 20-40% de los casos. (2-4)

Las etiologías son múltiples, y entre las causas precipitantes se encuentran los cálculos biliares, inducida por tóxicos, siendo la más frecuente por alcohol etílico, por trauma, malignidad, trastornos genéticos, autoinmunes, infecciosos, inducida por fármacos que es el motivo de la revisión y finalmente las causas idiopáticas. (5-7) Su tratamiento ha tenido múltiples modificaciones a lo largo del tiempo, y en los últimos 10 años los cambios han sido sustanciales gracias a la adición de grupos multidisciplinarios, desde un manejo volumétrico conservador, hasta el inicio temprano de la vía oral. (8-9)

La pancreatitis inducida por fármacos es de presentación poco frecuente, representando aproximadamente entre el 1.4%-2% de todos los casos, sin embargo más recientemente se ha considerado que puede haber un importante subregistro de esta etiología, y se ha visto una relación significativa del uso de agentes hipolipemiantes puntualmente los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), fármacos cuyo uso ha incrementado en los últimos años debido al aumento de las comorbilidades metabólicas asociadas al trastorno de los lípidos en la población en general. (10-11)

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino de 49 años de edad, mestizo, con antecedente de hipertensión arterial esencial diagnosticada hace 5 años, diabetes mellitus tipo 2 no insulinoquiriente diagnosticada hace 4 años, obesidad e hipercolesterolemia de reciente diagnóstico; quien requirió vigilancia en la unidad de cuidado intensivo 2 meses antes de la presentación actual por cuadro de pancreatitis aguda; consulta por un cuadro clínico de aproximadamente 18 horas de evolución caracterizado por dolor abdominal tipo cólico, estratificado como 8 sobre 10 en escala análoga del dolor,

que no mejora con analgésicos orales y que se exagera posterior a ingesta de alimentos, con 4 episodios eméticos asociados, inicialmente de contenido alimentario y el último de ellos de contenido biliar. Al examen físico se encuentra dolor abdominal en hipocondrio derecho y epigastrio, de moderada intensidad a la palpación superficial y profunda, con irradiación en banda. Tiene paraclínicos que evidencian elevación de más de 5 veces en la amilasa sérica, elevación de más de 3 veces de la lipasa sérica, con PCR positiva, función renal normal y gases arteriales evidencian equilibrio acido-base, las transaminasas, la función renal y el ionograma se encontraban normales y el hemograma solo evidenciaba leucocitosis de diferencial neutrofilico, con líneas plaquetaria y eritrocitarias normales.

Tabla 1. Paraclínicos

Paraclínicos		
	Valor	Referencia
Amilasa sérica	705 U/L	40-140 U/L
Lipasa sérica	524 U/L	0-160 U/L
Gammaglutamil transpeptidasa	31 U/L	5-40 U/L
Aspartato aminotransferasa	25 U/L	4-40 U/L
Alanino aminotransferasa	29 U/L	4-36 U/L
Proteína C reactiva	18 mg/dL	0-5 mg/dL
Glicemia	128 mg/dL	100-140 mg/dL
Creatinina	1.1 mg/dL	0.5-1.3 mg/dL
Nitrógeno ureico	19 mg/dL	5-20 mg/dL
TP	11.2 segundos	Control 11.5 segundos
TTP	25 segundos	Control 30 segundos
Gases Arteriales		
pH	7.37	7.35-7.45
PCO2	37 mmHg	35-45 mmHg
PO2	82 mmHg	75-100 mmHg
HCO3	22 mEq/L	22-28 mEq/L
Lactato	2 mosm/L	2.2 mosm/L
Sodio	138 mEq/L	135-145 mEq/L
Potasio	4.8 mEq/L	3.5-5.2 mEq/L
Cloro	100 mEq/L	96-106 mEq/L
Calcio	9.8 mg/dL	8.5-10.2 mg/dL
Hemograma		
Leucocitos	15.850/mm3	4.500-10.000/mm3
Neutrófilos	8.900/mm3	1.500-5.000/mm3
Linfocitos	1.200/mm3	3.6-8/mm3
Eosinófilos	150/mm3	0.0-200/mm3
Hemoglobina	14.2 g/dL	12.5-16 g/dL
Hematocrito	35%	33-39%
Volumen corpuscular medio	85 fL	72-90 fL

Se decide traslado a la unidad de cuidados intermedios para realizar monitorización hemodinámica no invasiva, y se inicia la terapia de reanimación volumétrica con un esquema no agresivo, con un bolo inicial de 10 ml/kg de lactato de Ringer, continuando a 1.5 ml/kg/hora; también se decide suspender la terapia con estatinas debido a la sospecha de reacción asociada al fármaco por el evento que había presentado en su hospitalización anterior, además se complementan estudios para descartar etiologías, considerando perfil lipídico para descartar trastornos metabólicos y la inmunoglobulina G4 (IgG4) para descartar procesos autoinmunes; estos muestran hipercolesterolemia, con LDL fuera de metas, los triglicéridos en valores normales y los niveles de IgG4 normales (Tabla 2), también se realizó ecografía abdominal que descarta la presencia de litiasis biliar y se ordena una tomografía computada de abdomen contrastada para su estratificación que reporta cambios en la grasa peripancreática con realce homogéneo, asociado a cambios inflamatorios compatibles con pancreatitis.

Tabla 2.

Paraclínicos		
	Valor	Referencia
Colesterol total	235 mg/dL	<200 mg/dL
Lipoproteínas de alta densidad	39 mg/dL	>35 mg/dL
Lipoproteínas de baja densidad	166 mg/dL	<100 mg/dL
Triglicéridos	148 mg/dL	<150 mg/dL
Inmunoglobulina G4 (IgG4)	35 mg/dL	1-130 mg/dL

Descartando litiasis biliar, trastornos metabólicos o enfermedades autoinmune, se decide retomar la posibilidad de la atorvastatina como posible agente causal; se encuentra en sus antecedentes que desde hace aproximadamente 7 meses está en manejo con este medicamento, hipolipemiente oral de la familia de las estatinas, que hacen parte del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, con un episodio previo que mejora posterior a la suspensión del mismo, y la hospitalización actual coincide con el reinicio del medicamento por parte de su médico tratante una semana antes de la consulta por urgencias. Por este motivo se decide aplicar la escala de probabilidad de reacción adversa a medicamentos de Naranjo (Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale) con un puntaje de 9, respaldando el hallazgo de reacción adversa las estatinas. El paciente tiene una evolución favorable con el manejo medico propuesto y la suspensión de la estatina y es dado de alta sin complicaciones.

DISCUSIÓN

La pancreatitis aguda es un trastorno inflamatorio del páncreas de etiología multifactorial, es una causa frecuente de consulta al servicio de urgencias, correspondiendo a un problema de salud pública por los costos de tratamiento y su morbilidad y mortalidad significativa en la población en general. Su etiología es multifactorial, la principal causa es la litiasis biliar hasta en un 40% de los casos, seguido de consumo de tóxicos como el alcohol en un 30%, trastornos metabólicos en un 5% de los casos y menos frecuente, con menos del 5% de los casos, asociada a fármacos, esta última motivo de exposición en el previo caso clínico. (1-4)

Su diagnóstico se debe realizar teniendo en cuenta la clínica y los exámenes de laboratorio, teniendo en cuenta que un bajo porcentaje de pacientes puede tener un curso asintomático. (1-4) Se requiere que se cumplan dos de los siguientes tres criterios para tener una alta sospecha de esta patología, el primero es dolor abdominal agudo de alta intensidad, mal diferenciado, el segundo es la elevación de la amilasa sérica y la lipasa sérica tres veces por encima de sus límites normales y por último, hallazgos imagenológicos sugestivos de pancreatitis en tomografía computarizada o resonancia magnética. La severidad del cuadro se clasificara en leve cuando no se presenta con compromiso de órganos adicionales, moderada cuando se presenta con compromiso multiorgánico transitorio, que resuelve en las primeras 48 horas y severa en la cual este compromiso multiorgánico persiste por más de 48 horas y se asocia al requerimiento de múltiples soportes para lograr la estabilidad del paciente. (1-6)

Se considera que parte del mecanismo fisiopatológico tiene que ver con el metabolismo oxidativo de las estatinas a través de las enzimas del citocromo P450, puntualmente en el caso de la atorvastatina, lovastatina y cerivastatina por la isoenzima CYP3A4; además de la posible toxicidad directa y la posible relación con otros grupos farmacológicos como los fibratos, que además de relacionarse a rabdomiolisis, también se han reportado casos de pancreatitis; además que en muchos reportes de casos se aprecia aparición de cuadros recurrentes con la reintroducción del fármaco, escenario que es compatible con nuestro paciente. (10-13)

Con respecto a la literatura, hay discrepancias entre los datos aportados por los diferentes estudios, por ejemplo estudios observacionales como el de Singh *et al* (14) evidenció que la pancreatitis asociada a

estatinas se presentó meses o años posterior al inicio del fármaco; Belaiche *et al* (15) evidencio un caso de pancreatitis inducida por atorvastatina en un paciente previamente expuesto a pravastatina.

El debate se ha acrecentado el debate debido a que se han evidenciado algunos beneficios de estos fármacos por su impacto sobre la cascada inflamatoria desencadenada lo que puede regular la fase aguda de la pancreatitis, principalmente al disminuir la liberación de mediadores inflamatorios como la IL-1 beta, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, además con estabilización endotelial y aumento de los productos del óxido nítrico que favorecen a la estabilidad hemodinámica de estos pacientes. (16, 17)

También se han reportado estudios como el dirigido por Thisted *et al* (18) que mostró que no hay una relación significativa entre el uso de estatinas y el desarrollo de pancreatitis o el estudio de Preiss *et al* (19) que demostró mediante un metanálisis que el uso de estatinas se asocia a un menor riesgo de pancreatitis en pacientes con niveles de triglicéridos normales o medianamente elevadas; y más recientemente Djibril *et al* (20) reportan en un estudio prospectivo de cohorte que las estatinas no se asocian a un mayor riesgo de pancreatitis en la población estudiada.

CONCLUSIÓN

Las estatinas, ampliamente utilizadas en la práctica clínica por sus beneficios en la reducción del riesgo cardiovascular, han demostrado un impacto positivo en la salud al disminuir los niveles de lípidos y modular la respuesta inflamatoria sistémica. Evidencias recientes sugieren que estos fármacos podrían incluso tener un efecto protector contra la pancreatitis aguda al influir en la cascada inflamatoria, regulando la liberación de citoquinas como la IL-1 beta, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT), así como al estabilizar el endotelio y disminuir el estrés oxidativo. Estos mecanismos podrían, en teoría, reducir la incidencia y severidad de episodios de pancreatitis aguda.

No obstante, a pesar de los beneficios asociados con las estatinas, se han reportado casos en los que su uso se ha vinculado directamente al desarrollo de pancreatitis aguda. El caso presentado ilustra esta relación, donde el paciente experimentó episodios de pancreatitis claramente asociados al consumo de atorvastatina, con una notable mejoría clínica tras la suspensión del fármaco. Este hallazgo subraya la importancia de mantener un alto índice de sospecha en casos de pancreatitis recurrente sin causa evidente, especialmente en pacientes que están bajo tratamiento con estatinas. Dada la creciente prevalencia del uso de estatinas en la población general, es crucial continuar investigando y clarificando

la relación entre estos fármacos y la pancreatitis aguda. Se necesitan estudios adicionales, tanto observacionales como ensayos controlados, para evaluar con mayor precisión la frecuencia, los mecanismos subyacentes y las condiciones predisponentes que podrían aumentar el riesgo de pancreatitis inducida por estatinas. Solo así se podrán establecer directrices claras para el manejo seguro de estos fármacos en la práctica clínica diaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Forsmark, C. E., Swaroop Vege, S., & Wilcox, C. M. (2016). Acute pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, 375(20), 1972–1981. <https://doi.org/10.1056/nejmra1505202>
2. Boxhoorn, L., Voermans, R. P., Bouwense, S. A., Bruno, M. J., Verdonk, R. C., Boermeester, M. A., van Santvoort, H. C., & Besselink, M. G. (2020). Acute pancreatitis. *Lancet*, 396(10252), 726–734. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31310-6)
3. Beyer, G., Habtezion, A., Werner, J., Lerch, M. M., & Mayerle, J. (2020). Chronic pancreatitis. *Lancet*, 396(10249), 499–512. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31318-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31318-0)
4. Lee, P. J., & Papachristou, G. I. (2019). New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 16(8), 479–496. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>
5. Vege, S. S., & Chari, S. T. (2022). Chronic pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, 386(9), 869–878. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1809396>
6. Walkowska, J., Zielinska, N., Tubbs, R. S., Podgórski, M., Dłubek-Ruxer, J., & Olewnik, Ł. (2022). Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1974. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081974>
7. Laínez, A. G., & García, W. U. (n.d.). Pancreatitis Aguda: Evidencia Actual. *Archivos de Medicina*. <https://doi.org/10.3823/1380>
8. de-Madaria, E., Buxbaum, J. L., Maisonneuve, P., García García de Paredes, A., Zapater, P., Guilabert, L., Vaillo-Rocamora, A., Rodríguez-Gandía, M. Á., Donate-Ortega, J., Lozada-Hernández, E. E., Collazo Moreno, A. J. R., Lira-Aguilar, A., Llovet, L. P., Mehta, R., Tandel, R., Navarro, P., Sánchez-Pardo, A. M., Sánchez-Marin, C., Cobreros, M., Bolado, F. (2022). Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, 387(11), 989–1000. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202884>



9. Li, X.-W., Wang, C.-H., Dai, J.-W., Tsao, S.-H., Wang, P.-H., Tai, C.-C., Chien, R.-N., Shao, S.-C., & Lai, E. C.-C. (2023). Comparison of clinical outcomes between aggressive and non-aggressive intravenous hydration for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* (London, England), 27(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04401-0>
10. Preiss, D., Tikkanen, M. J., Welsh, P., Ford, I., Lovato, L. C., Elam, M. B., LaRosa, J. C., DeMicco, D. A., Colhoun, H. M., Goldenberg, I., Murphy, M. J., MacDonald, T. M., Pedersen, T. R., Keech, A. C., Ridker, P. M., Kjekshus, J., Sattar, N., & McMurray, J. J. V. (2012). Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: A meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 308(8), 804. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.8439>
11. Grahit Vidosa, V., Avilés Cigüela, S., Ribas Batllori, A., & Juncadella García, E. (2005). Pancreatitis aguda por fármacos hipolipemiantes. *Atencion primaria*, 35(8), 437–438. <https://doi.org/10.1157/13074803>
12. Jones, M. R., Hall, O. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2015). Drug-induced acute pancreatitis: a review. *The Ochsner Journal*, 15(1), 45–51.
13. Etienne, D. (2014). Statins and their role in acute pancreatitis: Case report and literature review. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 5(3), 191. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v5.i3.191>
14. Singh, S., & Loke, Y. K. (2006). Statins and pancreatitis: A systematic review of observational studies and spontaneous case reports. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 29(12), 1123–1132. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629120-00004>
15. Desai, C., Prajapati, S., Shah, S., Desai, M., & Dikshit, R. K. (2010). Atorvastatin-induced pancreatitis. *Indian Journal of Pharmacology*, 42(5), 324. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.70400>
16. Choi, O.-S., Park, S.-J., Seo, S.-W., Park, C.-S., Cho, J.-J., & Ahn, H.-J. (2005). The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, lovastatin (statin) ameliorates CCK-induced acute pancreatitis in rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(8), 1394–1397. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1394>
17. Almog, Y. (2003). Statins, inflammation, and sepsis. *Chest*, 124(2), 740–743. <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.740>



18. Thisted, H., Jacobsen, J., Munk, E. M., Nørgaard, B., Friis, S., McLAUGHLIN, J. K., Sørensen, H. T., & Johnsen, S. P. (2006). Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case–control study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23(1), 185–190.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02728.x>
19. Preiss, D., Tikkanen, M. J., Welsh, P., Ford, I., Lovato, L. C., Elam, M. B., LaRosa, J. C., DeMicco, D. A., Colhoun, H. M., Goldenberg, I., Murphy, M. J., MacDonald, T. M., Pedersen, T. R., Keech, A. C., Ridker, P. M., Kjekshus, J., Sattar, N., & McMurray, J. J. V. (2012). Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis: A meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 308(8), 804–811. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.8439>
20. Ba, D. M., Zhang, Y., Chinchilli, V. M., & Maranki, J. (2023). Statins exposure and acute pancreatitis: a retrospective cohort study using a large national insurance database. *BMJ Open*, 13(9), e077591. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077591>