

Prevención de hiperamilasemia y pancreatitis posterior a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con la administración rectal de indometacina

Dr. Alejandro Montaña Loza,* Dr. Jesús García Correa,* Dr. Alejandro González Ojeda,* Dra. Clotilde Fuentes Orozco,* Dr. Carlos Dávalos Cobián,* Dra. Xochitl Rodríguez Lomelí*

* Departamento de Endoscopia Gastrointestinal. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Belisario Domínguez 1000. Piso 9. Col. Independencia. Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia: Dr. Alejandro Montaña Loza. Correo electrónico: dralejandromontano@hotmail.com

Recibido para publicación: 13 de marzo de 2006.

Aceptado para publicación: 12 de julio de 2006.

RESUMEN Antecedentes: la pancreatitis aguda (PA) es la complicación principal más frecuente de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Ésta se presenta de 1 al 10% de los casos. La incidencia aumenta en aquellos pacientes con opacificación o instrumentación del conducto pancreático y varía de acuerdo con las indicaciones del procedimiento y la intervención realizada. Los factores de riesgo para esta complicación incluyen antecedente de pancreatitis, canulación difícil, inyección repetida del conducto pancreático, opacificación acinar pancreática, hipertensión del esfínter de Oddi, precorte y esfínterotomía. **Objetivo:** evaluar la eficacia de la indometacina por vía rectal para disminuir la frecuencia de hiperamilasemia sérica y PA secundaria a CPRE. **Material y métodos:** ensayo clínico controlado ciego simple que se realizó de junio a diciembre del 2004. Se incluyeron 117 pacientes consecutivos sometidos a CPRE. Los pacientes se distribuyeron de manera aleatoria en dos grupos: 1) grupo de estudio (n = 61) que se le administró 100 mg de indometacina vía rectal 2 horas antes del procedimiento, y 2) grupo control (n = 56) placebo (supositorio de glicerina). De todos los pacientes se determinaron niveles de amilasa sérica dos horas después de la CPRE. Se consideró diagnóstico de hiperamilasemia con niveles > 151 U/L y PA con dolor abdominal característico más amilasa > 600 U/L. **Resultados:** se estudiaron 79 (67.5%) mujeres y 38 (32.5%) hombres. La edad promedio fue de 54.2 ± 18.8 años en el grupo de estudio y 50.1 ± 18.1 años en el control (p = NS). Después de la CPRE, 12 (10%) pacientes del grupo de estudio y 19 (16%) del grupo control presentaron hiperamilasemia (p = 0.09). La PA se presentó en tres pacientes (2.5%) del grupo de estudio y ocho (6.8%) en el grupo control, con tenden-

SUMMARY Background: Acute pancreatitis (AP) represents the main complication after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and appears in 1% to 10% of the cases. The incidence increases in patients with opacification and instrumentation of pancreatic duct and it varies according to the indications of the procedure and the intervention performed. Risk factors for this complication include history of pancreatitis, difficult cannulation, pancreatic acinar opacity, Oddi sphincter hypertension and sphincterotomy. **Objective:** Evaluate the efficacy of rectal indometacin to reduce the incidence of hyperamylasemia and AP post-ERCP. **Methods and materials:** Control clinical trial simple blind performed between June and December of 2004. One hundred seventeen patients were included in the study. They were randomly assigned in two groups: 1) study group (n = 61, 52%), 100 mg of rectal indomethacin was administered 2 hours previous to the procedure and, 2) control group (n = 56, 47.8%) received placebo (glycerine suppository). Hyperamylasemia was diagnosed with levels > 151 U/L and AP with levels > 600 U/L and characteristically abdominal pain. **Results:** Gender distribution was of 79 (67.5%) women and 38 (32.5%) men. Mean age was of 54.2 ± 18.8 years for the study group and 50.1 ± 18.1 years for the control group. After ERCP, 12 patients (10.2%) of the study group and 19 (16.2%) of control group presented hyperamylasemia (p = 0.09). AP was present in 3 patients (2.5%) in the study group and 8 patients (6.8%) of the control group (p = NS). There was no mortality in our study. **Conclusion:** The use of 100 mg of rectal indomethacin previous to ERCP decreases the risk of hyperamylasemia and AP. However, these differences did not reach statistical significan-

cia estadística ($p = NS$). No hubo mortalidad. **Conclusión:** el uso de indometacina vía rectal 100 mg previo a la realización de CPRE disminuye la frecuencia de hiperamilasemia y PA. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, posiblemente debido a la necesidad de una muestra mayor.

Palabras clave: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, hiperamilasemia, pancreatitis aguda, indometacina rectal.

ce, probably because a greater sample of patients was needed.

Key words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, hyperamylasemia, acute pancreatitis, indometacin.

ANTECEDENTES

La pancreatitis aguda (PA) es la principal complicación de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Ésta se presenta de 1 a 10% de los pacientes, con una frecuencia mayor cuando los pacientes tienen opacificación o instrumentación del conducto pancreático.¹⁻⁴ La incidencia de pancreatitis posterior a la CPRE varía de acuerdo con las indicaciones del procedimiento y con la intervención realizada. La mortalidad va de 0.2 a 0.6%.⁵⁻⁷ Los factores de riesgo para pancreatitis post CPRE incluyen antecedente de pancreatitis,⁸ canulación difícil,⁶ inyección repetida del conducto pancreático,⁸ opacificación acinar pancreática,⁹ hipertensión del esfínter de Oddi (HEO),⁷⁻¹⁰ precorte y esfínterotomía.^{3,7}

Sin embargo, la patogénesis de cómo la CPRE produce pancreatitis no está clara, parece ser que la instrumentación u opacificación del conducto pancreático tiene un papel principal en la respuesta inflamatoria del paciente.¹¹ Los eventos intracelulares iniciales provocan daño acinar pancreático seguido de una respuesta inflamatoria local que libera citocinas proinflamatorias a la circulación general.¹² La severidad del ataque se determina por la magnitud de la resultante respuesta sistémica inflamatoria.¹³

El hecho de que el evento inicial disparador es bien identificado hace de la pancreatitis aguda posterior a la CPRE un modelo único de estudio para valorar el beneficio de la inmunomodulación temprana.¹¹ Los resultados de varios estudios aleatorizados, placebo controlados que han empleado agentes profilácticos como el glucagón,¹⁴ la calcitonina,¹⁵ nifedipina,¹⁶ octreótido¹⁷ y corticosteroides¹⁸ han sido decepcionantes. La somatostatina ha sido estudiada en varios trabajos prospectivos. Aunque los estudios iniciales fallaron en mostrar reducción de la incidencia de pancreatitis post CPRE, experimentos recientes han mostrado un efecto benéfico.¹⁹

El pretratamiento con glicerilnitrito ha demostrado que reduce la incidencia de pancreatitis posterior a CPRE,^{20,21} este efecto puede ser secundario a la relajación de la hipertensión del esfínter pancreático. En 2001 Deviere y cols. reportaron que una dosis única intravenosa profiláctica de interleucina 10, una citocina con efecto antiinflamatorio mayor, suministrada 30 minutos antes de la realización de la CPRE a una dosis de 4 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ puede reducir la incidencia de pancreatitis posterior a la realización de CPRE.²² Sin embargo, Dumont y col. fallaron en demostrar alguna reducción en la incidencia de pancreatitis posterior a la realización de CPRE cuando la interleucina se administró 15 minutos antes del procedimiento a dosis de 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$.²³ Rabestein y cols. demostraron que los pacientes que reciben heparina por varias razones previo a la realización de la CPRE tienen una incidencia significativamente menor de pancreatitis post CPRE sin aumento elevado del riesgo de hemorragia por esfínterotomía. Este efecto se atribuye a los efectos antiinflamatorios de la heparina.²⁴

La manipulación de la vía biliar distal y desembocadura del conducto pancreático puede inducir al desarrollo de inflamación de la glándula pancreática, cuya historia natural oscila entre un rango de una manifestación bioquímica asintomática (hiperamilasemia), pasando por una evolución leve (pancreatitis aguda edematosa) hasta una pancreatitis aguda grave. Se han hecho múltiples intentos para abatir el desarrollo de esta complicación sin beneficios tangibles, a excepción de los analgésicos antiinflamatorios sistémicos (AINEs) grupo de medicamentos que han demostrado disminuir la incidencia de esta complicación de manera significativa, sin embargo, carecemos de antecedentes, al menos nacionales, respecto al papel de los AINEs en la prevención de esta complicación y además carecemos de información sobre el empleo de la indometacina para la prevención de estos eventos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo consentimiento informado y aprobación por el comité de ética del CMNO del IMSS se incluyeron pacientes adultos de uno u otro sexo, con edad comprendida entre los 18 a los 70 años, a los cuales se les realizó pancreatografía retrógrada endoscópica, colangiografía o ambos procedimientos, sin datos clínicos o bioquímicos de pancreatitis aguda o crónica severa, los procedimientos fueron realizados por tres endoscopistas capacitados en la realización de este procedimiento junto con personal en adiestramiento. Se excluyeron pacientes que tuvieron contraindicaciones para recibir indometacina, o tomaron AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) una semana previa al estudio, así como pacientes que tuvieron contraindicaciones para la realización del procedimiento (pancreatografía o colangiografía retrógrada endoscópica).

Los pacientes que cumplieron con los criterios previos se asignaron a uno de dos grupos, al primero se le administraron 100 mg de indometacina por vía rectal (supositorio) y al segundo grupo (control) se le administró un placebo (supositorio de glicerina), previo a la realización de la CPRE. Se realizó determinación de amilasa sérica antes del procedimiento de CPRE y dos horas posteriores al mismo.

Definiciones operacionales

Hiperamilasemia. Presencia de valores de amilasa sérica $>$ de 150 U/L y $<$ de 600 U/L después de dos horas de realizada la CPRE

Pancreatitis aguda. Valores $>$ de 600 U/L de amilasa sérica aunado a dolor abdominal epigástrico, con irradiación a espalda acompañado de náusea o vómito, que requirió manejo con soluciones cristaloides y analgésicos.

Al finalizar el procedimiento se registraron los detalles del estudio como se realiza de manera regular en el reporte del procedimiento, especificando dificultad para la canulación, número de inyecciones al conducto pancreático, realización de esfinterotomía, características del conducto pancreático y vía biliar, presencia de coledocolitiasis (CLDL) y descripción de la anatomía del conducto de Wirsung, se especificó si el procedimiento fue únicamente diagnóstico o terapéutico (colocación de endoprótesis).

Asimismo, se registraron las variables indeterminadas, edad, sexo, IMC (índice de masa corporal), indicación del procedimiento.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con indicación para realizar CPRE.
- Derechohabientes del IMSS.

Criterios de exclusión

- Pancreatitis aguda clínicamente evidente o hiperamilasemia igual o mayor de 150 U/L antes del procedimiento.
- Tratamiento con anticoagulantes.
- Tiempo de protrombina con una diferencia mayor de 5 segundos contra el testigo.
- Alergia conocida o hipersensibilidad a la indometacina.
- Sangrado activo de origen péptico.
- Imposibilidad para adoptar la posición de decúbito ventral para el procedimiento endoscópico debido a causas cardiopulmonares.
- Ingestión de AINEs una semana previa al estudio.

Análisis estadístico

Éste se dividió en dos etapas, la primera fue descriptiva presentando los resultados como promedios, porcentajes y medias \pm su desviación estándar. La segunda etapa fue para obtener inferencia estadística por medio de la prueba de χ^2 o exacta de Fisher para las variables cualitativas, para las cuantitativas de acuerdo con su distribución se empleó, prueba t de Student o U de Mann Whitney. A fin de encontrar factores asociados con el desarrollo de complicaciones los pacientes, se agruparon de acuerdo con las variables de intervención. Todo valor de $p = 0.05$ a dos colas se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 117 pacientes, durante el periodo comprendido de julio a noviembre del 2004, 61 (52.1%) correspondieron al grupo de estudio y 56 (47.8%) al grupo control. Con respecto al sexo, 79 (67.5%) fueron del género femenino y el resto 38 (32.5%) correspondió al género masculino, presentando una relación de 2:1 ($p = 0.39$) (Figura 1).

La edad fue de 54.2 ± 50.1 para ambos grupos. Para el grupo de estudio con 54.2 ± 18.8 y para el grupo control 50.1 ± 18.1 ($p = 0.295$) (Figura 2).

El diagnóstico de etiología benigna correspondió a 95 pacientes (81.2%). En el grupo de estudio se

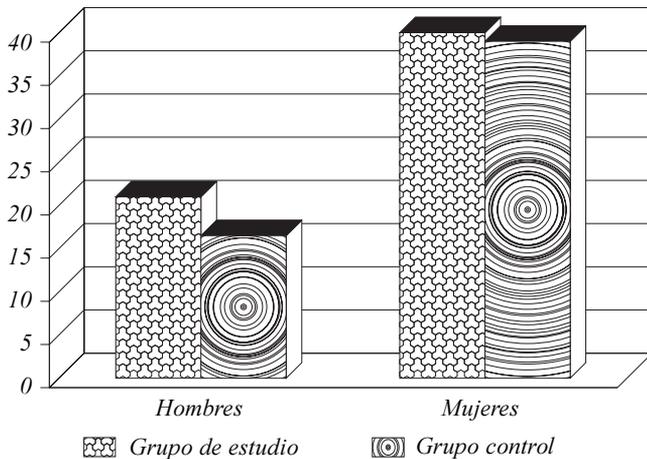


Figura 1. Frecuencia de género de acuerdo con el grupo de estudio y grupo control.

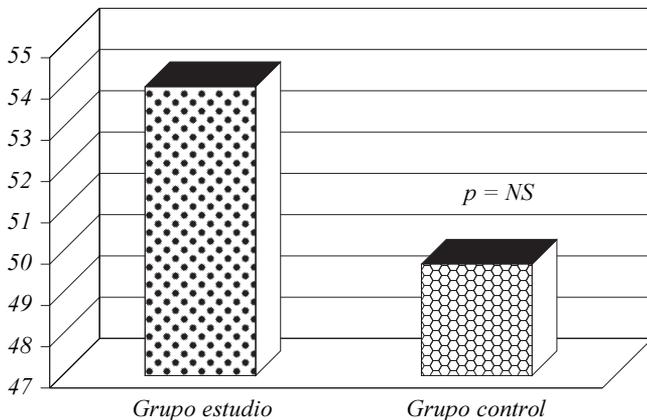


Figura 2. Frecuencia de edad del grupo de estudio y grupo control.

encontraron 46 (39.3%) y en el grupo control 49 (41.8%). Los diagnósticos encontrados fueron los siguientes: coledocolitiasis, 69 (58.9%); disfunción del esfínter de Oddi 10 (8.5%), cuatro del tipo I y seis del tipo III, de acuerdo con la clasificación de *Milwaukee*; lesión de vía biliar ocho (6.8%), cinco tipo II y tres tipo III de acuerdo con la clasificación de *Bismuth*, siete (5.9%) se reportaron dentro de parámetros normales y uno (0.85%) con diagnóstico de colangitis esclerosante primaria.

Los diagnósticos de etiología maligna correspondieron a 22 pacientes (18%), 15 (12.8%) del grupo de estudio y siete (5.9%) del grupo control. Los diagnósticos fueron: colangiocarcinoma 15 (12.8%), ampuloma tres (2.5%), cáncer de páncreas tres (2.5%) y tumor de *Klaskin* uno (0.85%). Al comparar la patología benigna con la maligna no encontramos diferencias significativas para ambos grupos ($p = 0.75$) (*Cuadro 1*).

Se consideraron como factores de riesgo para hiperamilasemia y/o pancreatitis, los siguientes: Colocación de endoprotésis nueve (7.6%) en el grupo de estudio y siete (5.4) en el grupo control, esfinterotomía 31 (26.4%) en el grupo de estudio y 35 (29.9%) en el grupo control, canulación del conducto pancreático en cinco (4.2%) en cada grupo y biopsia y cepillado de vía biliar y/o conducto pancreático 11 (9.4%) en el grupo de estudio y seis (5.12%) en el grupo control. No encontrando diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.68\%$) (*Cuadro 2*).

Al realizar la maniobra de intervención y posterior a la CPRE encontramos que 31 (26.5%) pacientes, presentaron hiperamilasemia (151 a 599 U/L), 12 (10.2%) en el grupo de estudio y 19 (16.2%) para el grupo control. ($p = 0.09$) (*Figura 3*).

La pancreatitis aguda posterior a la maniobra de intervención la encontramos en 11 pacientes (9.4%), tres pacientes en el grupo de estudio (2.56%) y ocho en el grupo control (6.8%). Con tendencia estadística ($p = NS$) (*Figura 4*).

Todos los casos de pancreatitis se catalogaron de acuerdo con los criterios de *Ranson* a su ingreso y a las 48 horas como leves y se manejaron con tratamiento conservador, consistente en hidratación, analgesia y ayuno, presentando una evolución hacia la mejoría y se egresaron del servicio en menos de 72 horas desde su ingreso, no se presentó ninguna defunción.

Encontramos una reducción del riesgo relativo (RRR) de 65% y un número necesario a tratar (NNT) de 11.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se presentaron 11 casos de pancreatitis aguda posterior al procedimiento, lo que corresponde a 9.4%, y coincide con lo reportado en la literatura de 1 a 10%.¹⁻⁴ La incidencia de pancreatitis posterior a CPRE varía de acuerdo con las indicaciones del procedimiento y con la intervención realizada. Los factores de riesgo para pancreatitis post CPRE incluyen antecedente de pancreatitis,⁸ canulación difícil,⁶ inyección repetida del conducto pancreático,⁸ opacificación acinar pancreática,⁹ hipertensión del esfínter de Oddi,^{7,10} precorte y esfinterotomía.^{3,7} Los diagnósticos por los que se solicitó el estudio y los diagnósticos definitivos posteriores al procedimiento fueron similares para ambos grupos. En nuestro estudio, los factores de riesgo reconocidos para pancreatitis aguda post CPRE tales como inyección repetida del conducto pancreático, opacificación acinar, precorte y esfinterotomía se presentaron en ambos grupos de manera homogé-

CUADRO 1
DIAGNÓSTICOS BENIGNOS Y MALIGNOS EN AMBOS GRUPOS

Diagnóstico	Grupo de estudio	Grupo control	*Valor de p
Patología benigna:			
Coledocolitiasis	46 (39.3%)	49 (41.8%)	
Disfunción del esfínter de Oddi			
Lesión de la vía biliar			
Colangitis esclerosante primaria			
Patología maligna:			
Colangiocarcinoma	15 (12.8%)	7 (5.9%)	0.075
Ampuloma			
Cáncer de páncreas			
Tumor de Klastkin			
Total	61 (52.1%)	57 (47.8%)	

* Prueba χ^2 .

CUADRO 2
FACTORES DE RIESGO PARA AMBOS GRUPOS

	Grupo de estudio	Grupo de control	Valor de p
Colocación de endoprótesis	7 (5.9%)	9 (7.6%)	N.S.
Esfinterotomía	35 (29.9%)	31 (26.4%)	N.S.
Canulación del conducto pancreático	5 (4.2%)	5 (4.2%)	N.S.
Biopsia y cepillado de vía biliar y/o conducto pancreático	6 (5.1%)	11 (9.4%)	N.S.

N.S.: No significativa.

nea, por lo que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

La fosfolipasa A2 (FLA2) juega un papel importante en la cascada inflamatoria inicial de la pancreatitis aguda, por medio de la regulación de mediadores proinflamatorios, incluyendo prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas.²⁵ La inhibición de la FLA2 ha sido el objetivo de varios agentes terapéuticos usados para tratar pancreatitis aguda no inducida por CPRE con resultados decepcionantes. En estudios previos sólo el mesilato de gabexato ha demostrado prevenir el daño pancreático relacionado con la CPRE y reduce la incidencia de pancreatitis post CPRE.

Ebbehoj y cols.²⁶ informaron en un estudio controlado de pacientes con diagnóstico establecido de pancreatitis aguda, que la administración de indometacina 50 mg en supositorios dos veces al día disminuyó el dolor y la necesidad de administración de analgésicos opiáceos en el grupo tratado. En nuestro estudio el manejo profiláctico con indometacina (supositorio de 100 mg), administrados previo a la realización de CPRE, redujo el riesgo de hiperamilasemia secundario a la manipulación endoscópica del ampulla de Vater de 16.2% a 10.2% y de pancreatitis de 5.9% a 2.5%.

La indometacina vía rectal 100 mg como dosis única previo al estudio es un medicamento seguro, no se pre-

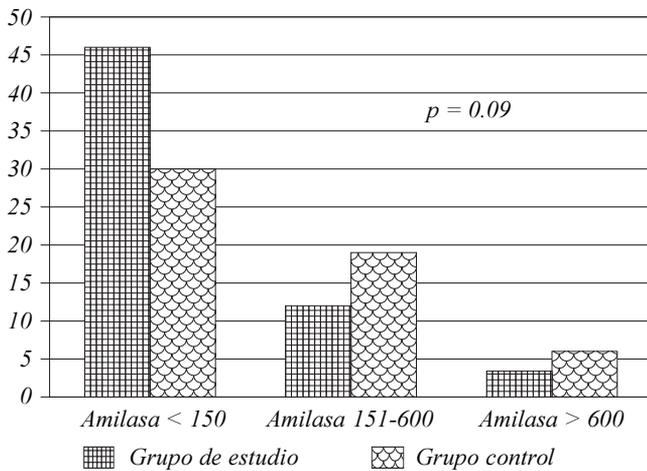


Figura 3. Determinación de amilasa sérica posterior a CPRE.

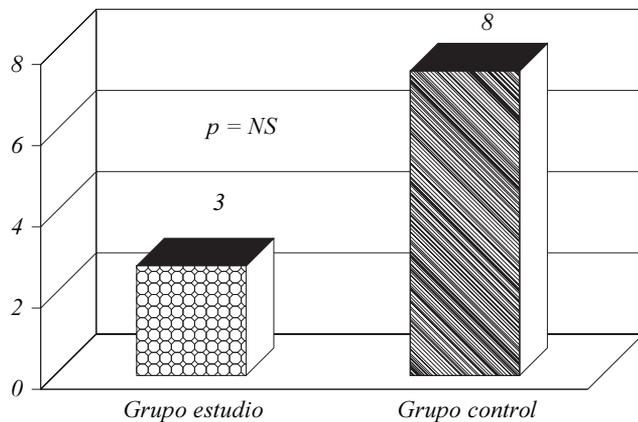


Figura 4. Frecuencia de pancreatitis clínica en el grupo estudio y grupo control.

sentaron efectos adversos atribuidos al empleo de este medicamento.

La mortalidad asociada a un evento de pancreatitis aguda post CPRE es de 0.2% a 0.6%.⁵⁻⁷ En nuestro estudio no se presentó ninguna defunción. Sin embargo, la pancreatitis aguda es una entidad potencialmente mortal y con una alta morbilidad y una de las complicaciones más temibles de la CPRE.

CONCLUSIONES

El uso de indometacina vía rectal 100 mg previo a la realización de CPRE disminuye la frecuencia de hiperamilasemia y PA. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, posiblemente debido a la necesidad de una muestra mayor.

La indometacina vía rectal (supositorios) es un medicamento accesible, de bajo costo y con mínimos o nulos

efectos secundarios, por lo que se recomienda su empleo como profilaxis de hiperamilasemia y/o pancreatitis aguda secundaria a CPRE.

REFERENCIAS

1. Nebel OT, Silvis SE, Rogers G, Sugawa C, Mandelstam P. Complications associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of the 1974 ASGE survey. *Gastrointest Endosc* 1975; 22: 34-6.
2. La Feria G, Gordin S, Archibald M, Murray WR. Hiperamylasaemia and acute pancreatitis following retrograde cholangiography. *Pancreas* 1985; 1: 160-3.
3. De Palma GD, Catanzano C. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis. Results of a controlled prospective study. *Am Gastroenterol* 1999; 94: 982-5.
4. Rabenstein T, Hahn EG. Post-ERCP pancreatitis: new momentum. *Endoscopy* 2002; 34: 325-9.
5. Vaira D, D'Anna L, Ainley C, Dowsett J, Williams S, Baillie J, Cairns S, Croker J, Salmon P, Cotton P, Russell RC, Hatfield A. Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients. *Lancet* 1989; 2: 431-3.
6. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennery MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 34: 991-7.
7. Barthet M, Lesavre N, Desjeux A, Gasmi M, Berthezene P, Berdah S, Viviani X, Grimaud JC. Complication of endoscopic sphincterotomy: results from a tertiary referral center. *Endoscopy* 2002; 34: 991-7.
8. Podolsky I, Haber GB, Kortan P, Gray R. Risk factors for pancreatitis following ERCP. A prospective study (Amstr). *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 972A.
9. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 1976; 70: 314-20.
10. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fenerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-18.
11. Messman H, Vogt W, Holstege A, Lock G, Heinisch A, von Furstenberg A, Leser HG, Scholmerich J. Post ERCP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 80-5.
12. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 699-710.
13. Bhatia M, Brady M, Shokuh S, Christmas S, Neoptolemus JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190: 117-25.
14. Silvis SE, Vennes JA. The role of glucagons in ERCP. *Gastrointest Endosc* 1975; 21: 162-3.
15. Odes HS, Bovis BN, Bank S. Effect of calcitonin on serum amylase levels after ERCP. *Digestion* 1977; 16: 180-4.
16. Sand J, Norback I. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Digestion* 1999; 54: 105-11.
17. Arcidiacono R, Gambitta P, Rossi A, Grosso C, Bini M, Zanasi G. The use of long-acting somatostatin analogue (octreotide) for prophylaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy* 1994; 26: 715-18.
18. Dumont JA, Conwell DL, O'Connor JB, Ferguson R, Vargo JJ, Barnes DS, Shay SS, Sterling MJ, Horth KS, Issa K, Ponsky JL, Zuccaro G. Pretreatment with methylprednisolone to prevent ERCP induced pancreatitis. A randomized, multicenter, placebo controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 61-5.
19. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, Villani MR, Facciorusso D, Conoscitore P, Spirito F, De Malo G. Medical treat-

- ment can diminish pancreatic damage after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 1-7.
20. Sudhindran S, Bromwinch E, Edwards PR. Prospective randomized double-blind placebo-controlled cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 1178-82.
 21. Moreto M, Zaballa M, Casado I, Merino O, Rueda M, Ramirez Z, Urceley R, Baranda A. Trasdermal glyceril tinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 1182-1778.
 22. Deviere J, Le Moine O, Van Laethem JL, Eisendrath P, Ghilain A, Severs N, Cohard M. Interleukin-10 reduce the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2001; 120: 498-505.
 23. Dumont JA, Darwin CL, Zuccaro G, Vargo JJ, Shay SS, Kirk A. Interleukin 10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2098-2102.
 24. Rabenstein T, Roggenbuck S, Framke B, Martus P, Fischer B, Nusko G, Muehidorfer S, Hochberger J, Ell C, Hahn EG, Schneider HT. Complications of endoscopic sphincterotomy: Can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP? *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 476-83.
 25. Gross V, Lester HG, Heinisch A, Sholmerich J. Inflammatory mediators and cytokines: new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 522-30.
 26. Ebbelohj N, Friis, Svendsen LB, Vulgo S, Madsen P. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial. *Sand J Gastroenterol* 1985; 20: 798-800.