

Estudio de coste-efectividad del empleo de somatostatina para la disminución de pancreatitis agudas post-CPRE

F. Borda, F.J. Jiménez, J. Vila, D. Carral, J.M. Zozaya, G. Pastor y R. Aznarez

Servicio de Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

OBJETIVOS: Estudios recientes demuestran que la inyección intravenosa de somatostatina previa a la práctica de una CPRE se acompaña de una significativa reducción de la tasa de pancreatitis aguda post-CPRE. Ante la falta de datos en nuestro medio, hemos querido estudiar el posible beneficio económico de la administración de somatostatina, obtenido a través de la disminución de los costes debidos a las pancreatitis agudas post-CPRE.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio teórico de los costes directos de la pancreatitis aguda post-CPRE, mediante el método del "árbol de decisiones" de Markov. Se comparan los costes del grupo pretratado con administración intravenosa de 3 mg de somatostatina con respecto al grupo control. Se aceptan unas tasas de pancreatitis post-CPRE del 10% en el grupo control y del 3% en grupo con somatostatina. Los costes de los distintos tipos de pancreatitis, sin y con complicaciones y con actuación quirúrgica, se han basado en los pesos por GDR aplicados por el Ministerio de Sanidad y en el Contrato-programa del Servicio Navarro de Salud para 1999. Se ha efectuado un análisis de sensibilidad para precisar a partir de qué tasa de pancreatitis post-CPRE se obtendría un beneficio económico en el grupo pretratado con somatostatina.

RESULTADOS: El coste medio teórico por exploración fue de 121.640 pesetas para el grupo control y de 105.539 pesetas para los tratados con somatostatina, con un ahorro por caso del 13,26% (16.101 pesetas). El análisis de sensibilidad demuestra que con la premedicación se obtiene un beneficio económico a partir de tasas de pancreatitis del 4,2% en el grupo control.

CONCLUSIONES: Con independencia del beneficio clínico que significa la reducción de pancreatitis post-CPRE, la administración de somatostatina supone un ahorro de 16.101 pe-

setas por paciente. Aceptando que la tasa de pancreatitis en el grupo tratado se reduce de manera proporcional, el análisis de sensibilidad pone de manifiesto que con la premedicación se obtiene un beneficio económico a partir de tasas de pancreatitis del 4,2% en el grupo control.

COST EFFECTIVENESS STUDY ON THE USE OF SOMATOSTATIN FOR REDUCTION OF ACUTE PANCREATITIS AFTER ERCP

OBJECTIVES: Recent studies show that intravenous injection of somatostatin before endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is associated with a significant reduction in the rate of post-ERCP acute pancreatitis. The lack of data in our environment led us to study the possible economic benefits of somatostatin administration, obtained through the reduction of costs due to post-ERCP acute pancreatitis.

MATERIAL AND METHOD: Theoretical study of the direct costs of post-ERCP acute pancreatitis using Markov's tree decisions. The costs of the group pre-treated with intravenous administration of 3 mg of somatostatin were compared with those of the control group. Post-ERCP rates of pancreatitis of 10% were accepted in the control group and rates of 3% were accepted in the somatostatin group. The costs of the different types of pancreatitis were as follows: costs with and without complications and with surgical intervention were based on the diagnosis related group-weights applied by the Ministry of Health in the Contract-program of the Health Service of Navarra for 1999. A sensitivity analysis was carried out to determine the rate of post-ERCP pancreatitis from which an economic benefit would be obtained in the group pre-treated with somatostatin.

RESULTS: Mean theoretical cost per procedure was 121,640 pesetas for the control group and 105,539 for the group pre-treated with somatostatin. Saving per patient was 13.26% (16,101 pesetas). The sensitivity analysis revealed that in the control group premedication produced an economic benefit starting from a pancreatitis rate of 4.2%.

CONCLUSIONS: Independently of the clinical benefit signifying the reduction of post-ERCP pancreatitis, somatostatin

Correspondencia: Dr. F. Borda.
Olite, 37, 7.ª izqda. 31004 Pamplona.

Recibido el 30-8-2000; aceptado para su publicación el 5-2-2001.

administration led to a saving of 16,101 pesetas per patient. Accepting that the pancreatitis rate in the treated group was proportionately reduced, the sensitivity analysis showed that premedication produced an economic benefit starting from a pancreatitis rate of 4.2% in the control group.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 292-296)

Los estudios endoscópicos conllevan un riesgo de complicaciones, inherentes a la exploración. Estas complicaciones son especialmente frecuentes en la práctica de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). De entre las complicaciones post-CPRE, la de mayor incidencia es la pancreatitis aguda^{1,2}. Por este motivo, se han efectuado diversos estudios con la pretensión de reducir la tasa de pancreatitis post-CPRE mediante la administración profiláctica de distintos fármacos. Los primeros trabajos referentes al empleo de somatostatina en la CPRE no fueron concluyentes en cuanto a su eficacia para la disminución de pancreatitis aguda³⁻¹⁰. Sin embargo, publicaciones posteriores indican que mediante la administración de somatostatina, tanto en forma de bolo previo a la cateterización de la papila¹¹ como en forma de infusión intravenosa iniciada 30 min antes de la exploración y mantenida durante 12 h¹², se obtiene un significativo descenso de las tasas de pancreatitis aguda post-CPRE. Ambos estudios prácticamente coinciden en sus resultados, registrando un 2,5 y 3% de pancreatitis post-CPRE en el grupo pretratado con somatostatina, frente a un 10% en el grupo control^{11,12}. Muy recientemente, Andriulli et al¹³ han publicado un metaanálisis que engloba 12 estudios sobre el efecto de la somatostatina en la prevención de pancreatitis post-CPRE¹³. Los resultados de dicho metaanálisis, que incluye a 357 pacientes, confirman el efecto protector de la administración de somatostatina al lograr una significativa disminución en las tasas de pancreatitis aguda ($p < 0,001$; OR = 0,38).

Los aspectos referentes al beneficio económico que pueda suponer la administración de somatostatina no han sido suficientemente estudiados, en especial en nuestro medio. Por esta razón planteamos el presente trabajo, con el objetivo de evaluar el posible beneficio económico que podría obtenerse con la administración de somatostatina en las CPRE a través de la disminución de los costes debidos a la pancreatitis. Adicionalmente efectuaremos un análisis de sensibilidad para poder precisar a partir de qué tasas de pancreatitis post-CPRE se conseguiría un beneficio económico.

MATERIAL Y MÉTODO

Efectuamos un estudio teórico de los costes directos de la pancreatitis aguda post-CPRE mediante el método del árbol de decisiones de Markov^{14,15}. Se aplican los siguientes supuestos teóricos: las tasas de pancreatitis serían del 3% en el grupo tratado con 3 mg intravenosos (i.v.) de somatostatina antes de iniciarse la CPRE, y del 10% en el grupo control¹². La pancreatitis sería leve o moderada, cursando sin complicaciones en un 95% de los casos, y grave, con complicaciones en el 5%; un

TABLA I. Costes estimados

3 mg de somatostatina	11.472 ptas.
CPRE	40.250 ptas.
Anestesia (propofol)	22.000 ptas.
Estancia un día (50% casos): 40.000 ptas/2	20.000 ptas.
Pancreatitis	
No complicada: 1,0403 (peso) × 321.887	334.859 ptas.
Complicada sin cirugía: 4,0854 × 321.887	1.278.269 ptas.
Complicada con cirugía: 7,6601 × 321.887	2.465.687 ptas.

20% de estos casos precisaría una intervención quirúrgica¹⁶. Se acepta que la severidad de la pancreatitis es igual en los dos grupos. En cuanto al coste de las CPRE, se ha calculado la exploración con anestesia, como se efectúa en nuestro hospital, y se ha realizado una estimación teórica en cada grupo de un 50% de exploraciones diagnósticas y otro 50% de terapéuticas.

A efectos de costes, un 50% de los pacientes han sido considerados como extrahospitalarios y precisaron un día de ingreso. Los costes de los distintos tipos de pancreatitis, sin y con complicaciones y con actuación quirúrgica, se han basado en los pesos por GDR aplicados por el Ministerio de Sanidad. El coste por unidad de peso de GDR ha sido el establecido en el Contrato-programa de nuestro hospital con el Servicio Navarro de Salud para 1999: 321.887 pesetas. Sólo se han computado los costes directos, sin tener en cuenta los costes indirectos (esfera laboral). No se ha considerado un coste añadido para los posibles casos de mortalidad. En la tabla I se resumen los costes en nuestro medio de la medicación, endoscopia, anestesia, gastos de estancia, etc.

Se ha realizado un análisis de sensibilidad con el fin de determinar a partir de qué tasas de pancreatitis aguda post-CPRE se obtendría un beneficio económico con la administración de somatostatina, tanto si la tasa de pancreatitis en el grupo tratado va disminuyendo de manera proporcional en series con tasas menores de pancreatitis en el grupo control, como si este índice se mantiene fijo en el 3%.

RESULTADOS

En las figuras 1 y 2 se representa el esquema del árbol de decisiones con las posibles evoluciones de los grupos pretratados y control, respectivamente. En la tabla II se exponen los costes finales de cada una de las posibles evoluciones de los pacientes. Las evoluciones 1-4 corresponden al grupo de somatostatina y las 5-8 al grupo control.

El coste medio teórico por paciente resultó de 121.640 pesetas para el grupo control y de 105.539 pesetas para los tratados con somatostatina. Estas cifras suponen un ahorro del 13,26%, lo que equivale a 16.101 pesetas por cada paciente pretratado con somatostatina.

El análisis de sensibilidad se ha efectuado con dos supuestos diferentes. El primer supuesto, que nos parece más lógico, es aceptar que en series con menores tasas de pancreatitis en su grupo control se siga manteniendo la misma proporción de reducción de complicaciones al administrar somatostatina. Si la somatostatina mantiene esta proporción en la reducción de complicaciones, el análisis de sensibilidad pone de manifiesto que la premedicación es rentable a partir de cifras de pancreatitis post-CPRE en el grupo control iguales o superiores al 4,2% (en esta circunstancia, las complicaciones del grupo con somatostatina serían del 1,26%). El segundo supuesto sería aceptar que la tasa de pancreatitis en el grupo con somatostatina se mantuviera fija en el 3%, con independencia del índice de complicaciones del grupo control. En este caso, mediante el pretratamiento con somatostatina sólo se obtiene un beneficio económico para índices de pancreatitis superiores al 7% en el grupo control.

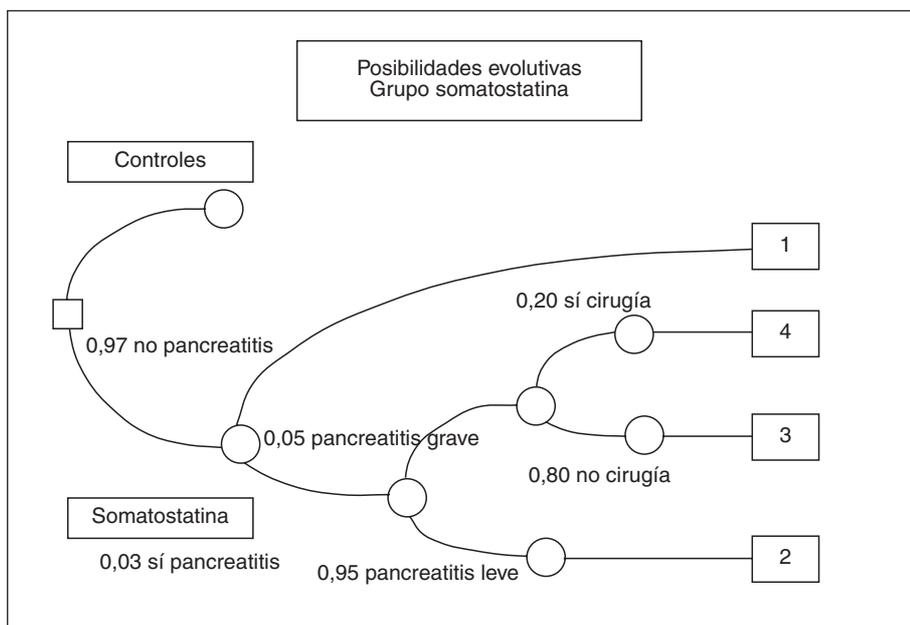


Fig. 1. Posibilidades evolutivas del grupo de somatostatina.

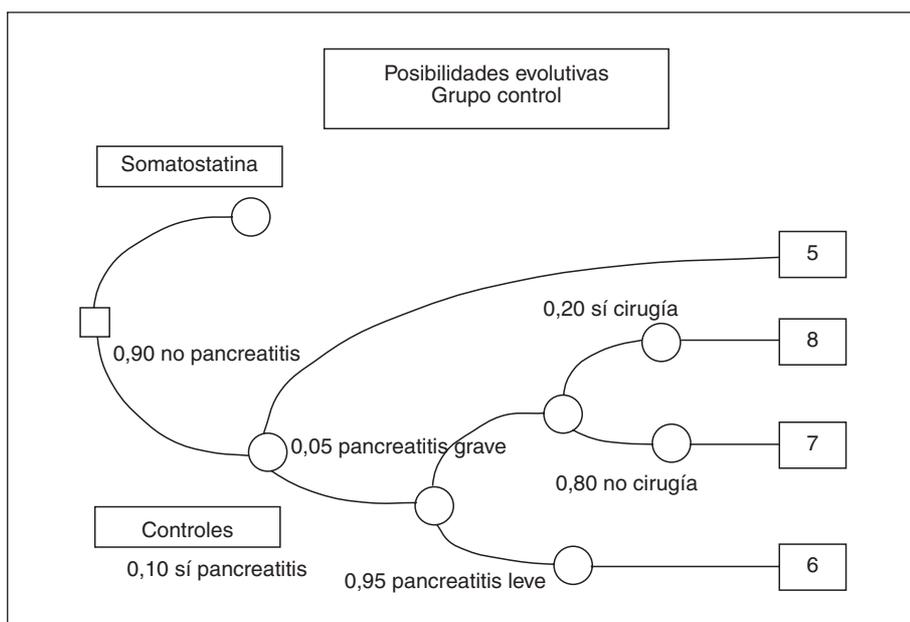


Fig. 2. Posibilidades evolutivas del grupo control.

DISCUSIÓN

Trabajos recientes^{11,12}, confirmados por un metaanálisis¹³, ponen de manifiesto que el pretratamiento con somatostatina, potente inhibidor de la secreción pancreática¹⁷, disminuye de manera significativa la tasa de pancreatitis aguda post-CPRE. La disminución de complicaciones iatrogénicas potencialmente graves conlleva un beneficio clínico indudable para el paciente y, por tanto, para el médico, quien puede incluso evitar problemas relativos a la esfera judicial. Independientemente de estas ventajas, evitar las complicaciones postexploratorias tiene una evidente repercusión económica que hasta el momento ha sido poco estudiada en nuestro medio. En este trabajo preten-

demos analizar si la adición inicial de un gasto farmacológico (el coste de la somatostatina) en todos los pacientes a los que se efectúa una CPRE puede verse compensada por la reducción de los importantes costes generados por el desarrollo de una pancreatitis postexploración.

Los estudios de coste-efectividad se realizan fundamentalmente mediante el modelo del árbol de decisiones de Markov. Este método teórico presenta el inconveniente de ser un cálculo teórico y, por tanto, en cierto modo "artificial". Por todo ello, el ideal sería confirmar los resultados del análisis teórico con trabajos prospectivos y controlados en los que se registren los gastos reales de cada centro, que se vayan ocasionando según la frecuencia y tipo de evolución de las pancreatitis post-CPRE.

TABLA II. Costes de las posibles evoluciones (pesetas)

1. Somatostatina + CPRE = 93.722
2. Somatostatina + CPRE + pancreatitis leve = 428.581
3. Somatostatina + CPRE + pancreatitis grave = 1.372.001
4. Somatostatina + CPRE + pancreatitis grave + cirugía = 2.559.409
5. CPRE = 82.250
6. CPRE + pancreatitis leve = 417.109
7. CPRE + pancreatitis grave = 1.360.519
8. CPRE + pancreatitis grave + cirugía = 2.547.397

Los supuestos teóricos que se aceptan en este trabajo incluyen, por un lado, los costes y, por otro, las complicaciones: frecuencia de pancreatitis post-CPRE, su distinta gravedad y la necesidad de intervención quirúrgica. La condición más deseable para la aplicación del método de análisis de Markov es disponer de datos propios referentes a la totalidad de los supuestos, tanto con respecto a los costes como a la frecuencia de las distintas posibilidades evolutivas, siendo en estos casos mayor la validez de los resultados obtenidos. En este estudio, dirigido a nuestro medio, disponemos de datos propios tan sólo sobre los costes. Aceptamos de antemano el inconveniente metodológico de no contar con los datos referentes a complicaciones, recogidos de modo prospectivo y controlado. No obstante, el método de Markov también se puede emplear aplicando los resultados provenientes de la bibliografía, siempre que se trabaje con una metodología similar. La posibilidad de trabajar con datos aceptados por la bibliografía es una de las ventajas de dicho método, que ha demostrado sobradamente su efectividad, y que tiene la gran ventaja de ser prospectivo y poder adaptarse a todo tipo de evoluciones clínicas^{14,15}. Efectuar un análisis de sensibilidad permite, basándose en los costes propios, calcular el posible beneficio económico en todo tipo de posibilidades evolutivas. En nuestro estudio, y con independencia de los posibles resultados, propios o publicados en la bibliografía, hemos determinado a partir de qué tasas de pancreatitis post-CPRE la administración de somatostatina conseguiría un ahorro teórico. Como vemos, la aplicación de esta metodología evita que tengamos que disponer de resultados propios en cuanto a la frecuencia de complicaciones.

Los estudios teóricos se basan en la aceptación de unos supuestos, determinados con anterioridad por trabajos previos que, como ya mencionamos, pueden ser propios o provenientes de la bibliografía. Algunos de estos supuestos que hemos aceptado pueden ser discutibles. Las tasas del 10% de pancreatitis post-CPRE en el grupo control pueden parecer elevadas. No obstante, entran dentro del amplio rango publicado, que abarca desde el 0 al 40%¹⁸⁻²¹. Los índices de complicación en los que nos hemos basado corresponden a dos grupos de endoscopia de reconocido prestigio^{11,12}, obtenidos en series suficientemente amplias y con recogida de datos efectuada de modo prospectivo y controlado, metodología que suele demostrar unas tasas de complicación superiores a las de los estudios que no se efectúan en estas condiciones¹⁸.

Las pancreatitis post-CPRE tienden a demostrar una menor severidad y se han comunicado unas tasas de pancrea-

titis grave de tan sólo un 5%¹⁶, frente al 15-20% en las pancreatitis agudas espontáneas^{22,23}. En cuanto al porcentaje de pancreatitis graves que precisan cirugía, nos hemos basado en los resultados de nuestro hospital, donde registramos un 20% de intervenciones quirúrgicas en estos pacientes (datos no publicados).

Otro aspecto a debatir es la asunción de que la pancreatitis aguda post-CPRE tiene la misma gravedad en el grupo control y en el pretratado con somatostatina. Estudios realizados en pancreatitis clínica y experimental parecen indicar una menor gravedad de las pancreatitis si se ha administrado somatostatina de forma profiláctica o precoz^{24,25}, lo que lógicamente disminuiría los costes del tratamiento en este grupo. En este trabajo, y con la intención de situarnos en el escenario menos favorable para el grupo de somatostatina, aceptamos que la pancreatitis tendrá igual gravedad y coste en ambos grupos.

Los costes de la asistencia pueden ser variables para cada centro, por lo que no necesariamente son extrapolables a otros hospitales. Los costes de la CPRE se han calculado teniendo en cuenta las condiciones en que efectuamos esta exploración en nuestro hospital, es decir, empleando anestesia con propofol y con el ingreso durante un día de los pacientes de procedencia extrahospitalaria. Estos costes se aplican por igual en las dos ramas del árbol de decisión, por lo que no influyen en absoluto para las eventuales diferencias finales entre grupos con y sin somatostatina. Igualmente, la distribución del porcentaje de CPRE en exploraciones diagnósticas y terapéuticas, al ser el mismo en los dos grupos, no tiene influencia en las diferencias finales. Por ello hemos considerado arbitrariamente un 50% de cada tipo de exploración.

Como ya hemos citado, en nuestro estudio sólo se calculan los costes directos, es decir, los debidos a fármacos, exploraciones, estancia hospitalaria, intervenciones, etc. No se han tenido en cuenta los costes indirectos, relacionados con el ámbito laboral. Estos costes laborales, aunque poco valorados por el médico, pueden en ocasiones alcanzar cifras muy superiores a las de los costes directos. Los resultados de nuestro estudio demuestran que, en las condiciones estipuladas, la premedicación con somatostatina reduce el coste teórico medio por exploración en 6.101 pesetas, lo que supone un ahorro del 13,26%. Como ya se ha comentado, nuestro trabajo tiene un valor orientativo, ya que se ha basado en supuestos propios (costes) y de la bibliografía (frecuencia y evolución de las pancreatitis). Lógicamente, mediante el empleo profiláctico de somatostatina se obtendrá un mayor beneficio económico cuanto más alto sea el índice de complicaciones en el grupo control y más bajo en el grupo pretratado. Si, como parece más probable, los índices de pancreatitis en el grupo pretratado mantienen su proporción de disminución a medida que se reducen en el grupo control, la administración de somatostatina obtiene un beneficio económico a partir de tasas de pancreatitis iguales o superiores al 4,2% en los pacientes control. Por debajo de este índice, la somatostatina seguirá produciendo un beneficio clínico, con unas tasas teóricas de complicaciones de sólo un 1,2%, pero ya no obtendríamos ningún ahorro con su administración. Si

consideramos una tasa fija de pancreatitis del 3% tras el empleo de somatostatina, el análisis de sensibilidad indica que tan sólo conseguiremos rentabilidad económica si el índice de pancreatitis en el grupo control es igual o superior al 7%.

Los beneficios en términos de coste-efectividad que hemos expuesto se incrementarían de manera notable si pudiéramos precisar con anterioridad a la exploración qué subgrupos de pacientes tienen una mayor probabilidad de desarrollar pancreatitis, ya que el pretratamiento podría centrarse en estos casos, con la consiguiente reducción de costes farmacológicos. El mayor riesgo de pancreatitis se ha relacionado con una serie de factores, como la práctica de esfinterotomía u otras maniobras terapéuticas, repetidos intentos de canulación, mayor duración de la exploración, acinarización pancreática, falta de dilatación del árbol biliar y disfunción del esfínter de Oddi^{11,18,20,26-28}. Lamentablemente, y con la probable excepción de las maniobras terapéuticas, estos factores no pueden preverse con anterioridad a la práctica de la CPRE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O, Henriksen M. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering Public Hospitals. *Endoscopy* 1999; 31: 125-130.
2. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Twenty four serum amylase predicting pancreatic reaction after endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy* 1999; 31: 131-136.
3. Tamas G, Tulassay Z, Papp J, Paksy A, Koranyi L, Kisfaludy S. Effect of somatostatin in the pancreatitis-like biochemical changes due to endoscopic pancreatography: preliminary report. *Metabolism* 1978; 27: 1333-1336.
4. Tulassay VZ, Papp J, Koranyi L, Szathmari M, Tamas G. Effect of somatostatin on metabolic changes following ERCP. *Wien Klin Wochenschr* 1982; 94: 261-265.
5. Cicero GF, Laugier R, Sahel M, Manganaro M, Sarles H. Effects of somatostatin on clinical, biochemical and morphological changes following ERCP. *Ital J Gastroenterol* 1985; 17: 265-268.
6. Borsch G, Bergbauer M, Nebel W, Sabin G. Effect of somatostatin on amylase level and pancreatitis rate following ERCP. *Med Welt* 1984; 35: 109-112.
7. Bordas JM, Toledo V, Mondelo F, Rodés J. Prevention of pancreatic reactions by bolus somatostatin administration in patients undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and endoscopic sphincterotomy. *Horm Res* 1988; 29: 106-108.
8. Testoni P, Masci E, Bagnolo F, Tittobello A. Endoscopic papillosphincterotomy: prevention of pancreatic reaction by somatostatin. *Ital J Gastroenterol* 1988; 20: 70-73.
9. Persson B, Slezak P, Efendic S, Haggmark A. Can somatostatin prevent injection pancreatitis after CPRE? *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 259-261.
10. Saari A, Kivilaakso E, Schroder T. The influence of somatostatin on pancreatic irritation after pancreatography: an experimental and clinical study. *Surg Res Commun* 1988; 2: 271-278.
11. Bordas JM, Toledo V, Lach J, Elena M, Mondelo F, Ginés A et al. Effects of bolus somatostatin in preventing pancreatitis after endoscopic pancreatography: results of a randomized study. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 230-235.
12. Poon RTP, Yeung Ch, Lo CM, Yuen W, Liu CL, Fan ST. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 593-598.
13. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 1-6.
14. Naglie G, Krahn MD, Naimark D. Primer on medical decision analysis: Part 5-Working with Markov processes. *Medical Decision Making* 1997; 17: 152-159.
15. Briggs A, Schulper M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409.
16. Baillie J, Leung J, Jowell PS, Affronti J, Branch MS, Guarisco S et al. Complications with post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 104.
17. Baxter JN, Jenkins SA, Day DW, Shields R. Effects of somatostatin and a long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg* 1985; 72: 382-385.
18. Sherman S, Lehman GA. ERCP and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 350-367.
19. Johnson GK, Geenen JE, Bedford RA, Johanson J, Cass O, Sherman S. A comparison of non-ionic versus ionic contrast media: results of a prospective multicenter study- Midwest Pancreatobiliary Study Group. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 312-316.
20. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, Marci E, Marianti A, Francesco VD. Gabexate for prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde pancreatography. *N Engl J Med* 1996; 335: 919-923.
21. Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E, Lehman L. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1553-1557.
22. Muñoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician* 2000; 62: 164-174.
23. Windsor JA, Hammodat H. Metabolic management of severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2000 24: 664-672.
24. Jenkins SA, Berein A. Review article: the relative effectiveness of somatostatin and octreotide therapy in pancreatic lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 581-583.
25. Andricelli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annesse V et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 237-245.
26. Binmoeller KF, Harris AG, Dumas R, Grimaldi G, Delmont JP. Does the somatostatin analog octreotide protect against ERCP induced pancreatitis? *Gut* 1992; 33: 1129-1133.
27. Chen JK, Foliente RL, Santoro MJ, Walter MH, Colleen MJ. Endoscopic sphincterotomy: a prospective series with emphasis on the increased risk associated with the sphincter of Oddi dysfunction and non-dilated bile ducts. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 327-333.
28. Tarnasky P, Cunningham J, Cotton P, Hoffman B, Palesch Y, Freeman J. Pancreatic sphincter hypertension increases the risk of ERCP-pancreatitis. *Endoscopy* 1997; 29: 252-257.