



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



ARTÍCULO ORIGINAL

# Efectos de la melatonina en la respuesta inflamatoria aguda asociada con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo



B. Hernández-Velázquez<sup>a,\*</sup>, C.R. Camara-Lemarroy<sup>b</sup>, J.A. González-González<sup>a</sup>,  
D. García-Compeán<sup>a</sup>, R. Monreal-Robles<sup>a</sup>, P. Cordero-Pérez<sup>c</sup> y L.E. Muñoz-Espinosa<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario «Dr. José E. González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario «Dr. José E. González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>c</sup> Unidad de Hígado, Hospital Universitario «Dr. José E. González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 7 de septiembre de 2015; aceptado el 29 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 16 de junio de 2016

## PALABRAS CLAVE

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica;  
Melatonina en humanos;  
Factor de necrosis tumoral alfa;  
Peroxidación lipídica

## Resumen

**Introducción:** La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) está asociada con la generación de respuesta inflamatoria aguda, la melatonina tiene una variedad de efectos inmunomoduladores y antioxidantes probados de manera experimental en patología pancreatobiliar. **Objetivo:** El objetivo del estudio fue evaluar los efectos de la administración periprocedimiento de melatonina sobre la respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica asociada a la realización de CPRE.

**Métodos:** En este ensayo clínico se incluyó a 37 pacientes con riesgo alto de coledocolitiasis, se aleatorizaron para recibir melatonina o placebo periprocedimiento (CPRE). Se midió la concentración sérica de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), interleucina-6 (IL-6), factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), peroxidación lipídica, amilasa y pruebas de funcionamiento hepático 24 h antes y después del procedimiento.

**Resultados:** No encontramos diferencia entre las concentraciones séricas de FNT alfa (melatonina: 153.8 vs. 149.4 ng/mL; placebo: 103.5 vs. 107.3 ng/mL), IL-6 (melatonina: 131.8 vs. 133.3 ng/mL; placebo: 177.8 vs. 197.8 ng/mL) y FCEV (melatonina: 157.3 vs. 157.8 pg/mL; placebo: 97.3 vs. 97.8 pg/mL), o en peroxidación lipídica (melatonina: 39.2 vs. 72.3 µg/mL; placebo: 66.4 vs. 90.5 µg/mL) preprocedimiento vs. posprocedimiento en ninguno de los 2

\* Autor para correspondencia. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario «Dr. José E. González». Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, N.L. México. Madero y Gonzalitos S/N, Monterrey NL. 64700 México. Teléfono/fax: +52 81 83 33 36 64.

Correo electrónico: [badir84@hotmail.com](mailto:badir84@hotmail.com) (B. Hernández-Velázquez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.03.003>

0375-0906/© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/s/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Melatonin in humans; Tumor necrosis factor-alpha; Lipid peroxidation

grupos ( $p > 0.05$ ). Posterior a la CPRE, los niveles de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y bilirrubina total disminuyeron significativamente solo en el grupo de melatonina ( $p < 0.05$ ). La administración de melatonina es segura y tolerada.

**Conclusiones:** La melatonina es segura y tolerada en pacientes que van a CPRE, pero no parece afectar las concentraciones de citocinas proinflamatorias o peroxidación lipídica en humanos.

© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Effects of melatonin on the acute inflammatory response associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

**Abstract**

**Introduction:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is associated with an acute inflammatory response and melatonin has a variety of immunomodulatory and antioxidant effects studied experimentally in pancreatobiliary pathology.

**Aims:** The aim of our study was to evaluate the effects of peri-procedural administration of melatonin on the inflammatory response and lipid peroxidation associated with ERCP.

**Methods:** In this proof-of-concept clinical trial, 37 patients with a high probability of cholelithiasis were randomized to receive peri-procedure (ERCP) melatonin or placebo. We measured the serum concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6), vascular endothelial growth factor (VEGF), lipid peroxidation, amylase, and liver function tests 24 h before and after the procedure.

**Results:** We found no pre-procedure or post-procedure differences between the melatonin group or the placebo group ( $P > .05$ ) in the serum concentrations of TNF-alpha (melatonin: 153.8 vs. 149.4 ng/ml; placebo: 103.5 vs. 107.3 ng/ml), IL-6 (melatonin: 131.8 vs. 133.3 ng/ml; placebo: 177.8 vs. 197.8 ng/ml), or VEGF (melatonin: 157.3 vs. 157.8 pg/ml; placebo: 97.3 vs. 97.8 pg/ml), or in relation to lipid peroxidation (melatonin: 39.2 vs. 72.3  $\mu\text{g/ml}$ ; placebo: 66.4 vs. 90.5  $\mu\text{g/ml}$ ). After ERCP, a significant decrease in the AST, ALT, and total bilirubin levels was found only in the melatonin group ( $P < .05$ ). The administration of melatonin was safe and tolerable.

**Conclusions:** Melatonin is safe and tolerable in patients undergoing ERCP, but it does not appear to affect inflammatory cytokine concentrations or lipid peroxidation.

© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La pancreatitis aguda (PA) es una complicación temida de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) que puede darse hasta en un 30% de pacientes de alto riesgo<sup>1,2</sup>. Los factores de riesgo establecidos para la pancreatitis post-CPRE incluyen edad joven, sexo femenino, historial de pancreatitis post-CPRE, disfunción del esfínter de Oddi, tiempo de canulación > 10 min y pasaje de la guía o del medio de contraste al conducto pancreático<sup>2,3</sup>. Se han propuesto como mecanismos potenciales responsables de la pancreatitis post-CPRE el espasmo del esfínter, edema, lesión enzimática, infección o la manipulación mecánica<sup>2,3</sup>. El desarrollo de un estado inflamatorio agudo y la activación de citocinas podrían modular estos mecanismos y contribuir a una lesión pancreática. La CPRE ha sido considerada como un modelo útil para el estudio de la respuesta de la fase aguda en la PA<sup>3,4</sup>. Después de la CPRE, son comunes las elevaciones de amilasa y citocinas inflamatorias, como el factor

de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y la interleucina-6 (IL-6), y podrían predecir el desarrollo de PA<sup>4-6</sup>. Se ha establecido en estudios experimentales que estas citocinas, así como un estado de estrés oxidativo, contribuyen a la patofisiología de PA<sup>7,8</sup>.

Los ensayos clínicos han demostrado que la colocación de un stent en el conducto pancreático y la terapia farmacológica con fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden reducir la incidencia de pancreatitis post-CPRE<sup>9,10</sup>. Se han estudiado distintos agentes como candidatos potenciales para la modulación de la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo asociados con la CPRE<sup>10,11</sup>. Sin embargo, la búsqueda para alternativas seguras y eficaces sigue siendo un campo de investigación activo.

La melatonina es una indolamina endógena multifuncional producida en la glándula pineal, clásicamente asociada con la regulación del ritmo circadiano. Su administración en humanos es segura y bien tolerada<sup>12</sup>. Los estudios clínicos y experimentales han mostrado que la melatonina

tiene potentes efectos antiinflamatorios y antioxidantes, modulando el FNT-alfa, la IL-6 y la producción de radicales libres<sup>13-15</sup>. Adicionalmente, una buena cantidad de evidencia experimental indica que la melatonina puede reducir la lesión pancreática, la inflamación sistémica y el estrés oxidativo en modelos de animales de PA<sup>16,17</sup>.

El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la melatonina en la hiperamilasemia inducida post-CPRE y las elevaciones en los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo.

## Materiales y métodos

### Pacientes y procedimientos

El ensayo clínico fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se aprobó el protocolo de estudio por el comité de ética local y todos los participantes firmaron un formulario de consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Incluimos a 37 pacientes consecutivos que fueron ingresados al Hospital Universitario Dr. José E. González de la Universidad Autónoma de Nuevo León en el plazo de marzo a julio del 2013 con sospecha de coledocolitiasis y programados para la CPRE.

Se sospechó de coledocolitiasis al presentarse los pacientes con dolor abdominal superior y manifestaciones clínicas (p. ej., fiebre, ictericia), un patrón colestásico de lesión hepática, dilatación del conducto biliar común (CBC) (> 6 mm) o visualización de lito o litos en el CBC en el ultrasonido transabdominal. Los sujetos del estudio fueron identificados al ser ingresados por residentes de gastroenterología, basados en evaluaciones de las variables clínicas, radiológicas y bioquímicas.

Los criterios de inclusión eran edad mayor de 18 años y una alta probabilidad de coledocolitiasis en el momento de ingreso, de acuerdo con el criterio de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy 2010<sup>18</sup>. Los criterios de exclusión incluyeron a pacientes que tenían síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (definido por la presencia de 2 o más criterios: frecuencia cardiaca > 90 latidos/min, temperatura < 36 o > 38 °C, conteo de glóbulos blancos < 4,000 o > 12,000/mm<sup>3</sup>, una frecuencia respiratoria > 20 min), PA o pancreatitis no resuelta, colangitis, tener un historial de cualquier enfermedad reumatológica o inflamatoria, pacientes embarazadas o que estén amamantando, pacientes con un historial de sensibilidad a la melatonina, o aquellos con un historial de intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

Se llevaron a cabo las CPRE por un gastroenterólogo con experiencia y que desconoció la asignación de los pacientes. La indicación para la CPRE en todos los pacientes era tener una alta probabilidad de coledocolitiasis. Se diagnosticó y calificó el desarrollo de pancreatitis siguiendo los criterios de consensos publicados<sup>9</sup>. El puntaje para el riesgo de la CPRE para pancreatitis post-CPRE se obtuvo utilizando una herramienta validada que fue publicada por Friedland et al.<sup>19</sup> Para todos los procedimientos, bajo una inducción de midazolam y sedación por propofol, se utilizaron un procesador de video de alta resolución Pentax EPK-1000 (NJ, EE. UU.) y un duodenoscopia Pentax ED-3430 TK (NJ, EE. UU.) con un esfinterotomo de triple luz Wilson, Cook Medical Inc.

(Winston, Salem, Carolina del Norte, EE. UU.). Se realizó una esfinterotomía en todos los pacientes.

Se recolectaron muestras sanguíneas de los pacientes elegibles sometidos a la CPRE 24 h antes (basal) y 24 h después del procedimiento. Se almacenaron las muestras séricas a -70 °C hasta su análisis. Se administró la melatonina (10 mg) sublingualmente en 14 pacientes en 5 dosis (cada dosis separada por 8 h), comenzando 10 h antes del procedimiento y hasta 24 h después del procedimiento de la CPRE (una dosis total de 50 mg). Otro grupo de 16 pacientes recibió el placebo correspondiente y funcionó como el grupo control.

### Pruebas de laboratorio

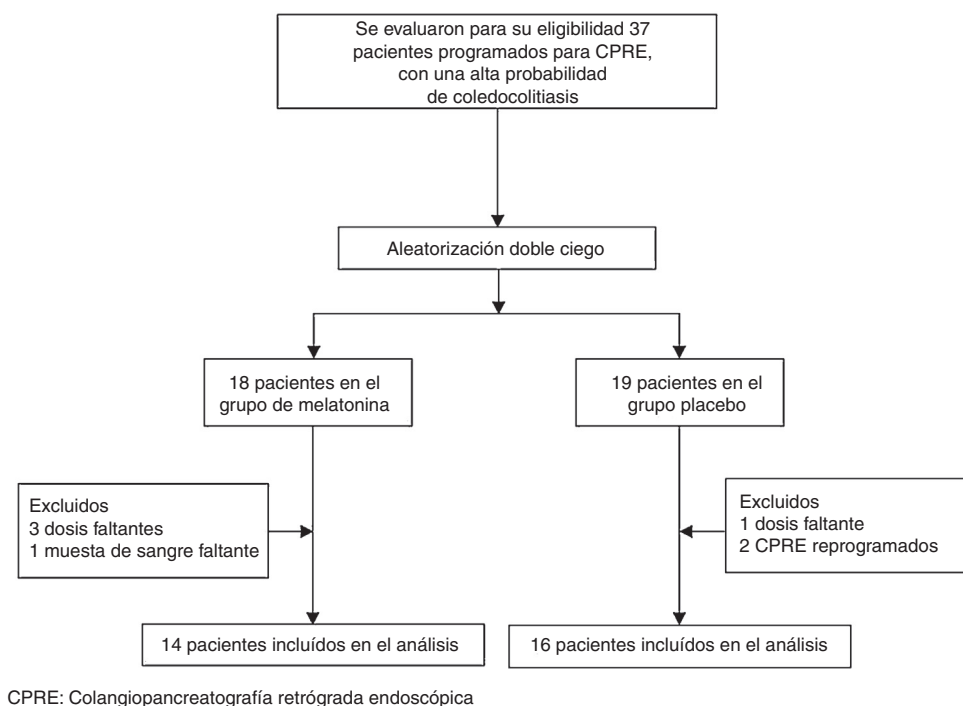
Las pruebas de función hepática (PFH), amilasa, FNT-a, IL-6, factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) y peroxidación lipídica se midieron en las muestras sanguíneas de todos los pacientes. Las PFH y amilasa se midieron utilizando métodos bioquímicos estándar. Los niveles séricos de FNT-alfa, IL-6 y FCEV se midieron a través de las valoraciones de inmunosorbentes ligados a enzimas de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pre-ProTech México; ELISA ASYS Hitech GmbH Expert Plus UV G020151). La peroxidación lipídica se midió utilizando un kit de ensayo colorimétrico (método TBARS, Cayman Chemicals, Ann Arbor, Michigan 48108, EE. UU.), el cual expresa la peroxidación lipídica como concentraciones de malondialdehído (MDA).

La hiperamilasemia asintomática se definió como un valor posprocedimiento arriba del límite normal superior (LNS) de nuestro laboratorio (100 UI) si el valor preprocedimiento era normal, o como cualquier incremento si el valor preprocedimiento estaba arriba del LNS y si no habían síntomas de PA.

### Métodos estadísticos

El criterio de valoración primario fue determinar los efectos de la melatonina en la hiperamilasemia inducida post-CPRE y las elevaciones en los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo. El desenlace secundario fue determinar la ocurrencia de complicaciones post-CPRE y el efecto sobre las enzimas hepáticas entre los grupos.

Se empleó un procedimiento aleatorizado restringido para controlar la probabilidad de obtener una secuencia de asignación con un desequilibrio de tamaño de muestra no deseado en los grupos de intervención. Se utilizó bloqueo, empleando una relación de uno a uno hasta que se alcanzó un total de 40 individuos, para asegurar que los grupos fueran del mismo tamaño. Un individuo externo no involucrado en el cuidado de los pacientes del ensayo clínico y no presente en el lugar del estudio fue responsable para la asignación y preparación del medicamento y sus contenedores. Se utilizaron contenedores numerados secuencialmente, sellados y opacos para transportar los fármacos. Todos los contenedores eran inalterables, con peso idéntico y apariencia similar. Una enfermera se encargó de administrar el medicamento. El medicamento consistió en píldoras blancas de 5 mg con tamaño, forma, textura y sabor similares. Los pacientes que participaron en el ensayo, los proveedores de atención médica y aquellos que evaluaron los resultados desconocían



**Figura 1** Escrutinio y algoritmos de inscripción para los pacientes.

la asignación de la intervención. No se hicieron cambios a los métodos una vez comenzado el ensayo clínico.

### Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se valoraron utilizando el programa SPSS (SPSS versión 17.0; SPSS Inc., Chicago, EE. UU.). Se realizaron comparaciones estadísticas entre los grupos utilizando la prueba t de Student (cuando las variables se encontraban distribuidas de manera normal), la prueba U de Mann-Whitney (para variables distribuidas en forma anormal) o la prueba de Wilcoxon (2 muestras relacionadas), conforme fuese requerido. Otras variables categóricas (reportadas como el porcentaje de la frecuencia de ocurrencia), como sexo, hiperamilasemia y comorbilidades se compararon utilizando la prueba de la  $\chi^2$ . Todos los parámetros fueron expresados como la media  $\pm$  desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico (RIC), como fuera necesario. Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$ .

## Resultados

### Pacientes

De marzo del 2013 a julio del 2013, se evaluó para su elegibilidad a 37 pacientes con una alta probabilidad de coledocolitiasis y programados para CPRE (fig. 1). Se excluyó a 7 pacientes y los 30 pacientes elegibles restantes con alta probabilidad de coledocolitiasis fueron incluidos. El grupo de melatonina consistió de 14 pacientes con una edad promedio de  $35.3 \pm 17.3$  años y 12 (85.7%) de ellos eran mujeres. El grupo placebo estaba conformado de 16 pacientes con

**Tabla 1** Características demográficas

Grupo	Melatonina n = 14	Placebo n = 16	p
Edad, años	$35.3 \pm 17.3$	$36.3 \pm 15.3$	0.86
Mujeres (%)	12 (85.7)	14 (87.5)	0.89
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$25.3 \pm 4.8$	$27.3 \pm 6.6$	0.25
<b>Comorbilidades</b>			
DM (%)	2 (14.3)	4 (25.0)	0.47
HT (%)	2 (14.3)	2 (12.5)	0.89
Stent pancreático (%)	1 (7.1)	2 (12.5)	0.63
Intentos de canulación	$2.1 \pm 1.2$	$2.1 \pm 1.3$	0.90
Coledocolitiasis (%)	7 (50.0)	8 (50.0)	1.00
Puntaje de riesgo CPRE	$2.6 \pm 2.7$	$1.7 \pm 1.8$	0.37

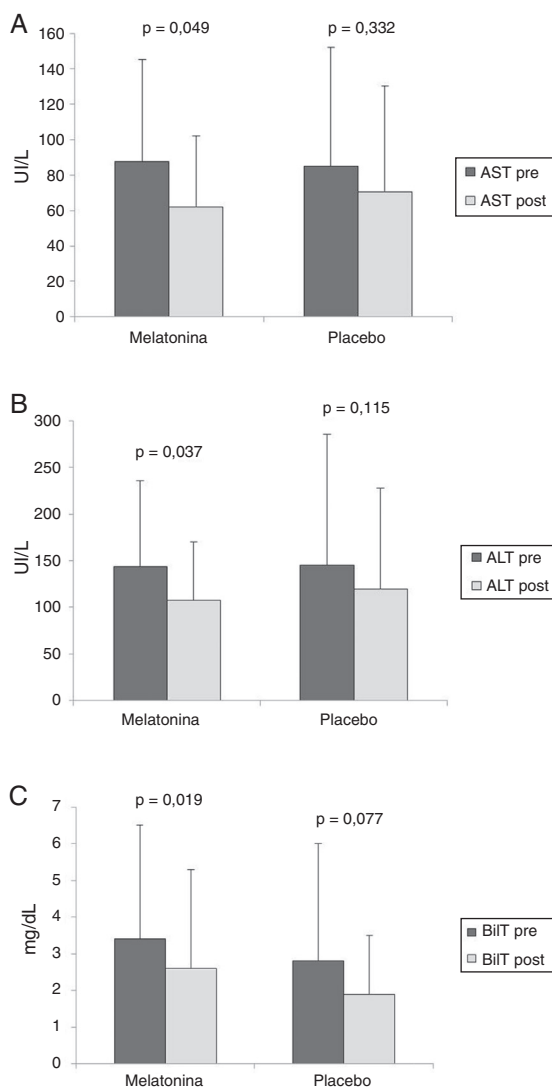
La información se muestra en valores absolutos (%) y en media  $\pm$  desviación estándar.

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; DM: diabetes mellitus; HT: hipertensión; IMC: índice de masa corporal.

una edad promedio de  $36.3 \pm 15.3$  años y 14 (87.5%) de ellos eran mujeres. El resto de las características demográficas basales eran comparables entre los 2 grupos (tabla 1).

### Pruebas de función hepática

No hubo diferencia significativa entre los grupos de melatonina y placebo en los valores AST preprocedimiento ( $87.5 \pm 57.8$  vs.  $85.2 \pm 66.9$  UI/L,  $p = 0.924$ ), ALT ( $143.4 \pm 91.9$  vs.  $144.8 \pm 140.8$  UI/L,  $p = 0.976$ ) o bilirrubina total ( $3.4 \pm 3.1$  vs.  $2.8 \pm 3.1$  mg/dL,  $p = 0.591$ ). Después de 24 h, se encontró una disminución significativa en los valores AST, ALT y bilirrubina total únicamente en el grupo de



**Figura 2** Pre-CPRE (barras oscuras) y post-CPRE (barras claras) valores AST (A), valores ALT (B) y valores BilT (C) en los grupos de melatonina y placebo.

Los resultados están expresados como media, con barras de errores representando la desviación estándar.

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BilT: bilirrubina total.

melatonina (fig. 2). Sin embargo, no hubo diferencia entre los grupos en los valores posprocedimiento de AST, ALT o bilirrubina total ( $p > 0.05$ ).

### Hiperamilasemia

Siete (43.7%) pacientes en el grupo placebo y 6 (42.8%) en el grupo de melatonina desarrollaron hiperamilasemia definida anteriormente,  $p = 0.960$ . Se observó un incremento significativo en los valores de la mediana (RIC) de niveles de amilasa después de CPRE en ambos el grupo de melatonina (pre-CPRE 54.0 [23.7] vs. post-CPRE 87.0 [64.5],  $p = 0.004$ ) y el grupo placebo (pre-CPRE 101.0 [75.0] vs. post-CPRE 107.0 [125.0],  $p = 0.008$ ). Sin embargo, no se registró diferencia

en los niveles de amilasa pre y post-CPRE entre los grupos ( $p > 0.05$ ).

### Citocinas y peroxidación lipídica

Los resultados completos del FNT-alfa, IL-6 y peroxidación lipídica (MDA) se muestran en la tabla 2. No hubo diferencia en las concentraciones séricas entre los grupos pre o posprocedimiento en ninguno de los marcadores estudiados, a excepción de los valores FCEV, que fueron significativamente mayores en el grupo de melatonina comparado con el grupo placebo. Se encontró únicamente una tendencia hacia el incremento de MDA ( $p = 0.09$ ) al compararse los niveles pre y posprocedimiento en el grupo de melatonina.

Un paciente en el grupo placebo desarrolló pancreatitis post-CPRE. No se registraron efectos adversos menores o mayores relacionados con la melatonina o el placebo en este estudio.

### Discusión

En nuestro conocimiento, este es el primer ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo que evalúa los efectos de la melatonina sobre la inflamación pancreática en humanos después de la CPRE. No encontramos diferencias en los cambios de mediadores inflamatorios a las 24 h después de la CPRE con el uso de la melatonina. Un solo paciente desarrolló pancreatitis post-CPRE (en el grupo placebo), pero nuestro estudio no estuvo diseñado ni contó con poder suficiente para encontrar un efecto sobre esta variable. Los niveles séricos de AST, ALT y bilirrubina disminuyeron significativamente a las 24 h en el grupo de melatonina y no en el grupo placebo, lo cual podría indicar un efecto hepatoprotector. Sin embargo, la diferencia fue pequeña y es de significación clínica incierta.

Durante la PA, un desequilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, liberación de las citocinas, y un estrés oxidativo incrementado participan como efectores de lesiones locales y sistémicas<sup>8,20</sup>. Estas alteraciones inflamatorias, así como diferentes grados de hiperamilasemia, también se asocian con CPRE y sus complicaciones relacionadas. En un estudio donde 70 pacientes son sometidos a CPRE hubo elevaciones séricas tempranas (dentro de las primeras 24 h) de IL-6 y proteína C reactiva en aquellos pacientes que desarrollaron pancreatitis post-CPRE<sup>4</sup>. Otro estudio de 45 pacientes sometidos a la CPRE mostró resultados similares, con elevaciones tempranas de IL-6 y FNT-alfa, ocurriendo en pacientes con complicaciones<sup>6</sup>.

De acuerdo con la puntuación de Friedland et al.<sup>19</sup>, estudiamos a un grupo homogéneo de pacientes de bajo riesgo, bajo la suposición de que hasta en casos asintomáticos la estimulación de la cascada inflamatoria durante la CPRE podría ser el signo inicial responsable del desarrollo de complicaciones como la pancreatitis. Este paradigma podría ser utilizado para estudiar tanto la respuesta de la fase aguda como las intervenciones terapéuticas relevantes. En modelos experimentales que pudieron parcialmente mimetizar algunas de las alteraciones relacionadas con la CPRE, la ligación del ducto biliar indujo lesiones hepáticas colestásicas y un estrés oxidativo incrementado, y estos cambios fueron mejorados por la melatonina<sup>21</sup>. Sin embargo, en nuestro

**Tabla 2** Citocinas y peroxidación lipídica

Grupo	Melatonina n = 14		Placebo n = 16	
	pre-ERCP n = 14	post-ERCP n = 14	pre-ERCP n = 16	post-ERCP n = 16
TNF-alfa (ng/mL)	153.8 ± 11.3	149.4 ± 12.1	103.5 ± 53.4	107.3 ± 53
IL-6 (ng/mL)	131.8 ± 44.9	133.3 ± 44.7	177.8 ± 204.0	197.8 ± 246.8
MDA (µg/mL)	39.2 ± 16.8	72.3 ± 50.8 <sup>a</sup>	66.4 ± 66.3	90.5 ± 78
FCEV (pg/mL)	157.3 ± 36.5	157.8 ± 39.4	97.3 ± 45.9 <sup>b</sup>	97.8 ± 47.9 <sup>c</sup>

La información se muestra en media ± desviación estándar.

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular; FNT: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; MDA: malondialdeído.

<sup>a</sup> p = 0.09 vs. pre-CPRE MDA.

<sup>b</sup> p < 0.01 vs. grupo de melatonina.

<sup>c</sup> p < 0.01 vs. grupo de melatonina.

estudio no se observaron cambios relevantes en las concentraciones séricas de IL-6 y FNT-alfa después de la CPRE en ninguno de los 2 grupos. Encontramos niveles pre y post-procedimiento más bajos de FCEV en el grupo placebo, en comparación con el grupo de melatonina, pero ningún cambio dentro de los grupos, el cual podría ser atribuido a la CPRE o a un efecto de la melatonina. Se sabe que el FCEV sérico está incrementado en modelos experimentales en ratas<sup>22</sup> y la melatonina podría incrementar la expresión de FCEV en la curación de una úlcera gástrica en un modelo de rata<sup>23</sup>. Sin embargo, ha sido mostrada la reducción en la expresión de FCEV a causa de melatonina en una variedad de células humanas, incluyendo células cancerígenas pancreáticas y hepáticas, haciendo poco probable un efecto dependiente de melatonina en nuestro estudio<sup>24,25</sup>. Una dosificación inadecuada y un único periodo de observación (24 h posprocedimiento) podría también ser la causa de nuestros resultados negativos.

En nuestro estudio, las únicas variables que parecieron ser afectadas por la melatonina fueron la ALT, la AST y la bilirrubina total, que tuvieron una reducción en sus niveles posprocedimiento. Aunque especulamos con que las disminuciones en estos parámetros post-CPRE podrían indicar la resolución de una lesión hepatocelular inducida por colestasis, la significación clínica de este hallazgo es desconocida. Sin embargo, existen receptores de melatonina en el hígado y se ha mostrado que la administración de melatonina reduce la lesión hepatocelular inducida por colestasis, así como elevaciones de transaminasa y bilirrubina, en modelos experimentales de ligadura del conducto biliar<sup>26,27</sup>. Estudios de medición secuencial o la inclusión de pacientes de alto riesgo son necesarios para la confirmación de un beneficio biomecánico, si es que existe alguno.

La melatonina en dosis terapéuticas y fisiológicas actuando como un destructor de radicales libres reduce cada paso en la peroxidación lipídica y promueve la producción de antioxidantes endógenos. También reduce la producción de FNT-alfa, IL-6, prostaglandinas y óxido nítrico (NO)<sup>28</sup>. Estudios de toxicidad han mostrado que la melatonina exógena es segura y tolerable, sin efectos tóxicos o de limitante de dosis discernibles<sup>12</sup>. Se han publicado estudios clínicos que exploran las propiedades inmunomoduladoras de la melatonina. La melatonina podría reducir los niveles circulantes de

NO y citocinas proinflamatorias en neonatos sépticos, cambios que fueron acompañados por desenlaces mejorados<sup>13</sup>. En pacientes adultos que fueron sometidos a cirugía aórtica, se asoció la melatonina perioperatoria con niveles reducidos de estrés oxidativo<sup>14</sup>. En nuestro estudio, no observamos efectos secundarios perianestésicos algunos ni somnolencia excesiva, y concluimos que la administración de melatonina era segura y tolerable, de acuerdo con otros estudios en humanos que utilizaron dosis similares<sup>29</sup>.

Nuestros resultados negativos son sorprendentes teniendo en cuenta la evidencia indirecta disponible. Se ha propuesto un papel fisiológico para la melatonina en la función pancreática. Existen receptores de melatonina en el tejido pancreático y la melatonina puede modular la secreción y el flujo sanguíneo<sup>17</sup>. En modelos experimentales, los efectos protectores de la melatonina son mayores por la noche, correspondiendo al ritmo circadiano y a niveles endógenos más altos de melatonina<sup>30</sup>. Adicionalmente, un estudio reciente mostró que niveles bajos de melatonina endógena en pacientes con PA se correlacionaron con un aumento en la severidad de la enfermedad<sup>31</sup>. También hay estudios que indican que la melatonina puede ser pancreoprotectora. Qi et al. fueron los primeros en mostrar que la melatonina podría reducir lesiones de tejidos en un modelo experimental de PA inducida por ceruleína en ratas<sup>16</sup>. El incremento en los niveles endógenos de melatonina llevó a la disminución de la severidad de PA inducida por ceruleína, así como disminuciones de FNT-alfa<sup>32</sup>. Se ha mostrado que el suplemento de melatonina induce una disminución en lesiones de tejido, marcadores inflamatorios y fallo multiorgánico en otros modelos de animales de PA, tales como la administración de L-arginina<sup>33</sup>, lesión por isquemia pancreática con reperusión<sup>34</sup>, ligadura del conducto pancreático<sup>35</sup> y administración de taurocolato<sup>36</sup>. La reducción en la producción de radicales libres, peroxidación lipídica y lesión mitocondrial, y los incrementos en antioxidantes endógenos, tales como la glutatión, también han sido demostrados en modelos de PA después de la administración de melatonina<sup>37</sup>. Otros estudios sobre PA también han mostrado modulación en la producción de FNT-alfa e IL-6 por melatonina<sup>38</sup>. La melatonina parece ser pancreoprotectora a través de la modulación de múltiples vías inflamatorias. Sin embargo, no encontramos evidencia

de que la melatonina pueda modular la producción de citocinas inflamatorias o la peroxidación lipídica en el contexto de la CPRE.

Las limitaciones presentes en el diseño de nuestro estudio podrían explicar esta discrepancia, tales como dosis única, tamaño de muestra pequeña, medición única de variables bioquímicas y los criterios de valoración bioquímicos (en vez de criterios de valoración clínicos, tales como pancreatitis post-CPRE). La melatonina sí parece ser segura y tolerable (no se reportaron sucesos adversos o somnolencia excesiva) en pacientes sometidos a CPRE, pero no encontramos un efecto significativo de la melatonina en concentraciones de citocinas inflamatorias o peroxidación lipídica en la dosis estudiada. No se conoce la significación de los efectos aparentemente benéficos en las transaminasas y bilirrubinas. Se requiere de ensayos clínicos mayores utilizando distintas dosis y periodos de evaluación, así como poblaciones diferentes (de alto riesgo), para determinar si la melatonina puede reducir la incidencia de pancreatitis post-CPRE o la severidad de PA.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio/artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: A systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1781–8.
- Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:259–76.
- Pezzilli R, Romboli E, Campana D, et al. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *JOP.* 2002;3:162–8.
- Messmann H, Vogt W, Holstege A, et al. Post-ERP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut.* 1997;40:80–5.
- Woźniak B, Wiśniewska-Jarosińska M, Drzewoski J. Evaluation of selected parameters of the inflammatory response to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas.* 2001;23:349–55.
- Kılıçer G, Musabak U, Bağcı S, et al. Do the changes in the serum levels of IL-2, IL-4, TNF $\alpha$ , and IL-6 reflect the inflammatory activity in the patients with post-ERCP pancreatitis? *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:481560.
- Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1998;175:76–83.
- Pereda J, Sabater L, Aparisi L, et al. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem.* 2006;13:2775–87.
- Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2014;46:799–815.
- Feurer ME, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis: Review of current preventive strategies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28:280–6.
- Mohseni Salehi Monfared SS, Vahidi H, Abdolghaffari AH, et al. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4481–90.
- Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR Jr, et al. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res.* 2000;29:193–200.
- Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, et al. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg.* 2004;39:184–9.
- Küçükakin B, Lykkesfeldt J, Nielsen HJ, et al. Utility of melatonin to treat surgical stress after major vascular surgery — a safety study. *J Pineal Res.* 2008;44:426–31.
- Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:1844–52.
- Qi W, Tan DX, Reiter RJ, et al. Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue edema in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci.* 1999;44:2257–62.
- Jaworek J, Nawrot-Porabka K, Leja-Szpak A, et al. Melatonin as modulator of pancreatic enzyme secretion and pancreatoprotector. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58:65–80.
- Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1–9.
- Friedland S, Soetikno RM, Vandervoort J, et al. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP. *Endoscopy.* 2002;34:483–8.
- Gómez-Cambronero LG, Sabater L, Pereda J, et al. Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of acute pancreatitis: Therapeutical implications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2002;1:393–403.
- Esrefoglu M, Gül M, Emre MH, et al. Protective effect of low dose of melatonin against cholestatic oxidative stress after common bile duct ligation in rats. *World J Gastroenterol.* 2005;11:1951–6.
- Li S, Chen X, Wu T, et al. Role of heparin on serum VEGF levels and local VEGF contents in reducing the severity of experimental severe acute pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:237–44.
- Ganguly K, Sharma AV, Reiter RJ, et al. Melatonin promotes angiogenesis during protection and healing of indomethacin-induced gastric ulcer: Role of matrix metalloproteinase-2. *J Pineal Res.* 2010;49:130–40.
- Carbajo-Pescador S, Ordoñez R, Benet M, et al. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 $\alpha$  and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer.* 2013;109:83–91.
- Lv D, Cui PL, Yao SW, et al. Melatonin inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in pancreatic cancer cells. *Chin J Cancer Res.* 2012;24:310–6.

26. Montilla P, Cruz A, Padillo FJ, et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extrahepatic bile duct ligation in rats. *J Pineal Res.* 2001;31:138–44.
27. Mathes AM. Hepatoprotective actions of melatonin: Possible mediation by melatonin receptors. *World J Gastroenterol.* 2010;16:6087–97.
28. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, et al. Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med.* 2009;15:43–50.
29. Galley HF, Lowes DA, Allen L, et al. Melatonin as a potential therapy for sepsis: A phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. *J Pineal Res.* 2014;56:427–38.
30. Jaworek J, Konturek SJ, Tomaszewska R, et al. The circadian rhythm of melatonin modulates the severity of caerulein-induced pancreatitis in the rat. *J Pineal Res.* 2004;37:161–70.
31. Jin Y, Lin CJ, Dong LM, et al. Clinical significance of melatonin concentrations in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:4066–71.
32. Jaworek J, Leja-Szpak A, Bonior J, et al. Protective effect of melatonin and its precursor L-tryptophan on acute pancreatitis induced by caerulein overstimulation or ischemia/reperfusion. *J Pineal Res.* 2003;34:40–52.
33. Szabolcs A, Reiter RJ, Letoha T, et al. Effect of melatonin on the severity of L-arginine-induced experimental acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol.* 2006;12:251–8.
34. Muñoz-Casares FC, Padillo FJ, Briceño J, et al. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia/reperfusion injury of the pancreas. *J Pineal Res.* 2006;40:195–203.
35. Barlas A, Cevik H, Arbak S, et al. Melatonin protects against pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats: Role of neutrophils. *J Pineal Res.* 2004;37:267–75.
36. Gülben K, Ozdemir H, Berberoğlu U, et al. Melatonin modulates the severity of taurocholate-induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci.* 2010;55:941–6.
37. Eşrefoğlu M, Gül M, Ateş B, et al. Ultrastructural clues for the protective effect of melatonin against oxidative damage in cerulein-induced pancreatitis. *J Pineal Res.* 2006;40:92–7.
38. Jung KH, Hong SW, Zheng HM, et al. Melatonin ameliorates cerulein-induced pancreatitis by the modulation of nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappa B in rats. *J Pineal Res.* 2010;48:239–45.