

VALORACIÓN DEL EMPLEO DE CO₂ DURANTE LA ENTEROSCOPIA DE DOBLE BALÓN EN MODELO PORCINO. ESTUDIO PRELIMINAR.

F. Soria-Gálvez¹, C. Martín-García¹, E. Morcillo-Martín¹, O. López-Albors², R. Sarriá-Cabrera², E. Pérez-Cuadrado³, F.M. Sánchez-Margallo¹, R. Latorre-Reviriego²

¹Unidad de Endoscopia. Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón. Cáceres.

²Dept. Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia.

³Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

Resumen

Objetivo: El presente estudio está diseñado para comparar la EDB (enteroscopia de doble balón) con aire ambiental frente a la insuflación con CO₂ en modelo animal.

Material-métodos: Se emplean 10 animales de la especie porcina que son sometidos a una EDB de 90 minutos. Los animales se distribuyen en dos grupos; grupo I con insuflación de aire ambiental y el grupo II con CO₂. Todos los animales del estudio son sometidos, a monitorización hemodinámica invasiva, y a monitorización ventilatoria. Los parámetros estudiados son: pH sanguíneo, CO₂, Gasto cardíaco, Presiones arteriales, Frecuencia cardíaca y respiratoria, EtCO₂, compliance pulmonar. Los parámetros se evalúan a: T0-basal, T1-30 minutos, T2-60 minutos, T3-90 minutos. También se evalúa la profundidad de avance alcanzada, así como la distensión abdominal a las 3 y a las 24 horas.

Resultados: El grupo I presentó un avance de 297,4 ± 27,7 cm y el grupo II 307,6 ± 21,5 cm, sin diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los parámetros hemodinámicos y ventilatorios. La evaluación de la distensión abdominal a las 3 horas mostró mayor dilatación en el grupo aire ambiental con significación estadística. A las 24

horas del procedimiento ningún animal del estudio mostraba distensión abdominal.

Conclusiones: La insuflación con CO₂ durante una EDB de 90 minutos se mostró segura y no provocó alteraciones hemodinámicas ni ventilatorias diferentes a las causadas por la insuflación con aire ambiental. La insuflación con CO₂ gracias a su rápida reabsorción disminuye la distensión abdominal en menor tiempo tras la enteroscopia.

Palabras claves: Enteroscopia, CO₂, modelo animal.

Introducción

El empleo de CO₂ en endoscopia no es nuevo, pues fue propuesto hace varias décadas para disminuir los riesgos de explosión durante la polipectomía en colon¹. Pero hasta la reciente aparición de las bombas de insuflación específicas para este gas su empleo no se ha extendido. Esta circunstancia ya fue discutida por Brandt et al en 1986, "no hay equipamiento porque no hay demanda, no hay demanda porque no hay equipamiento"². El CO₂ como gas para insuflación ha demostrado que se reabsorbe más rápidamente que el aire ambiental y que por lo tanto disminuye las molestias en la recuperación tras la colonoscopia³

La valoración de los efectos del CO₂ tras colonoscopia ha sido estudiada para determinar su seguridad en los pacientes, no comportando mayor riesgo que el aire ambiental⁴. Pero el caso de la enteroscopia de doble balón (EDB) sus

CORRESPONDENCIA

Federico Soria Gálvez
Unidad de Endoscopia del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón.
Carretera N-521, Km 41.8. 10071 Cáceres
Tfno: 927181032. Fax: 927181033.
fsoria@ccmijesususon.com

efectos pueden ser distintos ya que es un procedimiento de larga duración y que por lo tanto conlleva una insuflación de aire importante en el intestino delgado, lo que provoca distensión abdominal durante la exploración y en el periodo de recuperación. Las ventajas inherentes al CO₂ en aparato digestivo, como son la mayor rapidez en la absorción a través de la mucosa intestinal frente al aire ambiental y que ya han sido descritas en la colonoscopia podrían repetirse en una técnica como la enteroscopia de doble balón^{5,6}.

Por esta razón, el objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y la eficacia del empleo de CO₂ durante una EDB en un estudio experimental en modelo animal, donde comparar en un estudio homogéneo y controlado la insuflación con aire ambiental frente al CO₂, evaluando parámetros hemodinámicos invasivos, ventilatorios, gasometría arterial, profundidad de exploración, y la distensión abdominal.

Material y métodos

Para este estudio se emplearon 10 individuos sanos de la especie porcina, raza Large White de pesos comprendidos entre 45-50 Kg. Esta actividad ha sido aprobada por el Comité de ética de experimentación animal y cumple la Directiva de la UE 86/609/CEE, de 26 de noviembre de 1986, sobre protección de animales utilizados para experimentación y otros fines científicos y docentes, que ha sido incorporada al ordenamiento jurídico español mediante el RD 223/1988, de 14/03, por la que se establecen las normas de los establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales de experimentación de titularidad estatal, así como las de autorización para el empleo de animales en experimentos, y el RD 1201/2005, sobre protección de animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

El día previo a la EDB los animales fueron sometidos a ayunas, sin restricción de líquidos. Los animales fueron sometidos a anestesia general inhalatoria con ventilación mecánica controlada por volumen con una relación I:E de 1:2. En todos los animales se realiza monitorización invasiva hemodinámica mediante punción de la arteria femoral

La técnica realizada en todos los animales del estudio es una enteroscopia de doble balón mediante el enteroscopio Fujinon EN-450T5. El tiempo de exploración es de 90 minutos en todos los casos y fueron realizadas por el mismo endoscopista (FS).

Los animales son distribuidos aleatoriamente en dos grupos homogéneos:

- Grupo aire- EDB, insuflación con aire ambiental.
- Grupo CO₂- EDB, insuflación con CO₂.

El CO₂ fue administrado a través del insuflador GW-1 (Fujinon, Japón. ST-Endoscopia, España). Tras la recuperación anestésica los animales fueron devueltos al animalario.

Durante la fase experimental se realiza la medición de los siguientes parámetros, a diferentes tiempos (T0-basal, T1- 30 minutos de EDB, T2-60 minutos de EDB, T3-final de exploración, T4 -3 horas post-EDB, T5-24 horas post-EDB)

Parámetros hemodinámicos

Para la determinación de los parámetros hemodinámicos se emplea el sistema de monitorización hemodinámica continua Picco Plus (Pulsion Medical Systems, Alemania), que permite la calibración mediante termodilución transpulmonar y la adquisición de los parámetros hemodinámicos de modo continuo. Los parámetros evaluados son: FC (frecuencia cardíaca), PSS (presión sanguínea sistólica), PSD (presión sanguínea diastólica), PAM (presión arterial media), y GC (gasto cardíaco).

Parámetros ventilatorios

Para la determinación de los parámetros ventilatorios se emplea el sistema de monitorización ventilatoria Datex-Ohmeda (GE Healthcare, EE.UU). Los parámetros evaluados son: FR (frecuencia respiratoria), EtCO₂ (presión parcial de CO₂ final espirada), Compl (compliance pulmonar).

Gasometría sanguínea

Los estudios de gasometría arterial se llevaron a cabo mediante un sistema Radiometer NP7 series (Radiometer Medical ApS, Copenhague, Dinamarca). Los parámetros evaluados son: pH, PCO₂.

Valores bioquímicos

A lo largo del estudio se determinan los valores séricos de amilasa y lipasa para valorar los efectos de los dos gases en la funcionalidad pancreática.

La determinación de los parámetros hemodinámicos, ventilatorios y gasométricos se realiza a diferentes tiempos: T0, T1, T2, T3. Los parámetros bioquímicos estudiados se analizan a estos tiempos y también a T5.

Evaluación de la distensión abdominal

La evaluación de la distensión abdominal se realiza mediante control visual, empleando una escala que va desde grado 1 a grado 5, de menor a mayor distensión. La valoración se realiza por un único investigador que desconoce la distribución de los grupos experimentales.

Evaluación de la profundidad de exploración

La evaluación de la profundidad de intestino explorada se realiza según el método de Mayet al, iniciando la medida de la profundidad alcanzada una vez que se atraviesa el píloro. Esta técnica se basa en el trabajo publicado por May et al, y consiste en el cálculo de la longitud efectiva de la inserción del endoscopio por el control de la medida en que el instrumento ha sido avanzada mediante la maniobra de

Tabla 1. Medias de los parámetros hemodinámicos.

Grupo	Tiempo	FC	PAS	PAD	PAM	GC
AIRE	T ₀	81 ± 3,95	103,43 ± 6,50	70 ± 6,61	82,82 ± 6,20	4,35 ± 0,71
	T ₁	73,63 ± 5,07	93,64 ± 7,96	61,82 ± 6,85	74 ± 8,01	4,26 ± 0,59
	T ₂	73 ± 6,95	95,44 ± 3,10	62,84 ± 3,51	75,40 ± 3,69	4,56 ± 0,89
	T ₃	93,45 ± 22,02	104,2 ± 7,12	68,68 ± 4,78	83,24 ± 5,62	5,31 ± 1,35
CO₂	T ₀	97,25 ± 10,98	92,66 ± 5,26	62,2 ± 5,35	73,60 ± 5,10	2,84 ± 0,59
	T ₁	104,51 ± 13,99	86,42 ± 4,20	57,66 ± 2,11	68,21 ± 3,33	3,14 ± 0,50
	T ₂	122 ± 23,92	82 ± 5,97	56,24 ± 4,59	66 ± 5,35	3,35 ± 0,52
	T ₃	120,75 ± 25,06	75,41 ± 4,00	49,87 ± 3,55	59,22 ± 3,65	3,24 ± 0,65

empuje, y si fuera necesario en la sustracción de la longitud perdida en las maniobras de rectificación⁷.

Durante el procedimiento el endoscopista decide la distancia de cada avance de la enteroscopia, por lo general entre 0 y 40 cm. Este método es actualmente la técnica adoptada por la mayoría de los endoscopistas⁸. En una reunión de consenso internacional sobre EDB, el 50% de la votación de los participantes en favor del uso de este método porque no existe una mejor técnica para valorar la longitud explorada⁹.

Análisis estadístico

Las variables se han definido mediante la media ± error estándar en cada una de las fases del estudio. La evolución de dichos parámetros es analizada mediante un análisis multivarianza, ANOVA de medidas repetidas. La comparación entre grupos, dos a dos en cada una de las fases se ha realizado mediante una prueba t-Student. El nivel de significación en todas las pruebas es de p < 0.05.

Resultados

Ninguno de los animales presentó durante la exploración endoscópica alteraciones hemodinámicas, ventilatorias o gasométricas fuera de los valores de referencia para la especie porcina.

Los parámetros hemodinámicos quedan reflejados en la **Tabla 1**. Dentro de este apartado se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos con respecto a la PSS, PSD y PAM a T3. El gasto cardíaco no presenta diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Los parámetros ventilatorios estudiados se resumen en la **Tabla 2**. Se aprecia una disminución de la compliance en ambos grupos.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas dentro de los valores de gasometría entre los animales del estudio (**Tabla 3**).

Tabla 2. Medias de los parámetros ventilatorios.

Grupo	Tiempo	FR	EtCO ₂	Compl
AIRE AMBIENTAL	T ₀	10 ± 0,31	37,80 ± 2,80	48,65 ± 3,64
	T ₁	10 ± 0,63	32,21 ± 1,68	42,83 ± 7,15
	T ₂	9,6 ± 0,74	35,61 ± 2,82	39,66 ± 6,52
	T ₃	9,6 ± 0,75	35,40 ± 1,63	38 ± 7,46
CO₂	T ₀	10 ± 0	36,20 ± 1,2	72,64 ± 17,28
	T ₁	10 ± 0	34,66 ± 2,76	61,44 ± 13,54
	T ₂	10 ± 0	32,64 ± 1,50	61,62 ± 12,20
	T ₃	10 ± 0	31,80 ± 0,73	65,20 ± 12,54

Tabla 3. Medias de los parámetros gasométricos.

Grupo	Tiempo	pH	PCO ₂
AIRE AMBIENTAL	T ₀	7,45 ± 0,01	40,21 ± 3,52
	T ₁	7,45 ± 0,01	40,20 ± 3,29
	T ₂	7,43 ± 0,02	41 ± 3,30
	T ₃	7,41 ± 0,02	44,40 ± 1,69
CO₂	T ₀	7,43 ± 0,02	37,43 ± 1,36
	T ₁	7,42 ± 0,02	42,81 ± 2,87
	T ₂	7,42 ± 0,02	41 ± 3,36
	T ₃	7,43 ± 0,01	38,60 ± 2,63

Con respecto al estudio estadístico de los valores bioquímicos evaluados, no se presentan diferencias estadísticamente significativas, aunque si se aprecia un incremento de los valores de la Lipasa y Amilasa séricas a las 24 horas post-procedimiento en ambos grupos (**Tabla 4**).

La evaluación de la distensión abdominal, no se encuentra diferencias tras la valoración post-EDB (T3), ni a las 24 horas (T5), pero si se aprecian diferencias estadísticamente significativas a las 3 horas (T4) entre el grupo CO₂ y el grupo aire ambiental con una menor distensión abdominal en el grupo CO₂ (p=0.035).

La profundidad de avance intestinal no presenta diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, mostrando el grupo CO₂ un avance de 307,6 ± 21,5 cm frente a 297,4 ± 27,7 cm del grupo de aire ambiental.

Discusión

El empleo de CO₂ en endoscopia digestiva todavía no se ha generalizado, a pesar de los buenos resultados publicados sobre todo en colonoscopia¹⁰. Un estudio experimental en modelo animal han mostrado que la absorción de CO₂ es 160 veces más rápida que en el caso del N₂ y 12 veces más rápida que el O₂, que son los dos principales componentes del aire¹¹. Por lo tanto es previsible que el intestino se descomprima más rápidamente y disminuya el dolor intraoperatorio y postoperatorio en los pacientes en que se emplea el CO₂ como gas para la insuflación durante endoscopia digestiva^{10, 12}.

Los efectos del empleo de este gas en endoscopia digestiva presentan una fisiopatología distinta a cuando es empleado en laparoscopia para la creación de un neumoperitoneo. Sin embargo, a medida que se prolonga la

Tabla 4 . Medias de la Amilasa y Lipasa séricas.

Grupo	Tiempo	Amilasa	Lipasa
AIRE AMBIENTAL	T ₀	1396,31 ± 308,02	16,82 ± 1,50
	T ₁	1384,91 ± 328,78	10,42 ± 2,57
	T ₂	1377,60 ± 327,72	8,38 ± 1,72
	T ₃	1395 ± 322,86	7,72 ± 0,86
	T ₅	1917,4 ± 484,68	34,04 ± 12,53
CO₂	T ₀	2015,75 ± 487,01	7,56 ± 0,78
	T ₁	2101 ± 593,02	7,24 ± 0,75
	T ₂	2106,76 ± 698,16	8,00 ± 0,71
	T ₃	2121,22 ± 635,49	9,66 ± 0,82
	T ₅	2439,10 ± 533,50	28,96 ± 13,37

exploración endoscópica, la distensión abdominal en ambas técnicas tiende a igualarse y a afectar a los mismos parámetros hemodinámicos y ventilatorios al crearse en ambos casos compresión de los vasos abdominales y del diafragma, aunque con distinta intensidad y de modo gradual en la endoscopia digestiva. Debido a estas diferencias sustanciales es necesario el estudio del empleo de CO₂ en las circunstancias especiales de insuflación dentro del tubo digestivo.

Dentro de los parámetros hemodinámicos, es importante resaltar la disminución progresiva de la presión arterial, que se produce únicamente en el grupo CO₂. El efecto vasodilatador del CO₂ ya ha sido observado en distintos lechos vasculares incluyendo el cerebro, riñones, arterias coronarias y circulación periférica y puede explicar el incremento en el flujo sanguíneo observado en el colon durante la insuflación de este gas².

En referencia al gasto cardíaco, encontramos que en ambos grupos se incrementa entre T0 y T3. Este hallazgo es opuesto a lo que ocurre durante un neumoperitoneo en laparoscopia^{13, 14}. La explicación a este fenómeno está en que los efectos del incremento de presión intraabdominal dependen de la intensidad de esta. Así a presiones bajas, como se producen en exploraciones endoscópicas, se produce un incremento del gasto cardíaco².

Dentro de los parámetros ventilatorios estudiados encontramos que la compliance pulmonar disminuye en ambos grupos, como era de esperar al existir un incremento paulatino de la presión intraabdominal que impide la expansión de los pulmones¹⁵.

Uno de los factores más importantes y escasamente evaluados durante los estudios que estudian el CO₂ en endoscopia digestiva son las alteraciones en el pH arterial. La insuflación con CO₂ puede provocar acidosis metabólica, con posibilidad de arritmias e hiperkalemia¹⁶. En nuestro estudio, el pH en ambos grupos permanece constante y dentro de los rangos normales para la especie porcina a lo largo de los 90 minutos de exploración endoscópica. Confirmando la seguridad de la insuflación con CO₂ durante la EDB.

La valoración de las diferencias en los resultados de pCO₂ muestra a lo largo de la bibliografía consultada una gran variabilidad, ya que hay estudios con pacientes conscientes, sedados o anestesiados y estas circunstancias provocan cambios metabólicos importantes, que afectan también a la pCO₂^{12, 17}. En nuestro estudio, todos los animales estaban bajo anestesia general inhalatoria y con ventilación mecánica, por lo que no se pueden atribuir las alteraciones en la pCO₂ a fenómenos de hipoventilación¹⁸. Gracias a este planteamiento conseguimos eliminar las variaciones ventilatorias dependientes de la respiración espontánea, a pesar de esta circunstancia, encontramos al igual que otros investigadores que el grupo que presenta mayor valor de pCO₂ al final del estudio es el grupo sometido a insuflación con aire ambiental^{6, 16, 17}, aunque dentro de los valores normales para la especie porcina.

Al igual que en otras publicaciones encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos con respecto a la distensión abdominal post-EDB, en nuestro caso a las 3 horas post-EDB, siendo el grupo CO₂ quien presentaba menor distensión abdominal, coincidiendo con los resultados de Hirai et al¹⁹. Estos resultados experimentales permiten afirmar que el gas insuflado en el grupo CO₂ es más rápidamente absorbido, con las ventajas que este efecto tiene para el paciente sometido a una EDB.

El grupo que muestra mayor longitud de intestino explorada es el grupo que emplea el CO₂ coincidiendo con un estudio previo de Domagk et al²⁰, y a diferencia de Hirai et al que evidencian mayor profundidad explorada en el grupo de aire ambiental¹⁹, aunque este último autor presenta mayor número de enteroscopias por vía anal que por vía oral, lo que puede ser la causa de estas diferencias.

El estudio de los valores bioquímicos no evidencia diferencias entre grupos. Por lo tanto, no pueden atribuirse efectos beneficiosos al empleo del CO₂ con respecto a la preservación de la funcionalidad pancreática, como promulga Hirai et al¹⁹, basándose en la teoría de Groenen et al²¹. Que defiende que la alta presión intestinal debida al incremento de gas residual es la causa de la pancreatitis que en ocasiones se asocia a la EDB y que por lo tanto es previsible que el porcentaje de pancreatitis disminuya con la insuflación de CO₂.

Conclusiones

1. Se puede afirmar que no encontraron efectos adversos asociados a la insuflación de CO₂.
2. El grupo CO₂ presenta beneficios frente al empleo del aire ambiental para la insuflación durante una EDB, que son evidentes en cuanto a una menor distensión abdominal.
3. El empleo del CO₂ es seguro y podría emplearse como gas en la insuflación durante la EDB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rogers BHG. The safety of carbon dioxide insufflating during colonoscopic electrosurgical polypectomy. *Gastrointest Endosc* 1974;20:115-17.
2. Bandt LJ, Boley SJ, Sammartano R. Carbon dioxide and room air insufflation of the colon. Effects on colonic blood flow and intraluminal pressure in the dog. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:324-9.
3. Sumanac K, Zealley I, Fox BM, Rawlinson J, Salena B, Marshall JK, Stevenson GW, Hunt RH. Minimizing postcolonoscopy abdominal pain by using CO₂ insufflation: a prospective, randomized, double blind, controlled trial evaluating a new commercially available CO₂ delivery system. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:190-4.
4. Uraoka T, Kato J, Kuriyama M, Hori K, Ishikawa S, Harada K, Takemoto K, Hiraoka S, Fujita H, Horii J, Saito Y, Yamamoto K. CO₂ insufflation for potentially difficult colonoscopies: efficacy when used by less experienced colonoscopists. *World J Gastroenterol*, 2009; 15:5186-92.

5. Saito Y, Uraaka T, Matsuda T, Emura F, Ikehara H, Mashimo Y, Kikuchi T, Kozu T, Saito D. A pilot study to assess the safety and efficacy of carbon dioxide insufflation during colorectal endoscopic submucosal dissection with the patient under conscious sedation. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:537-42.
6. Dellon ES, Velayudham A, Clarke BW, Isaacs KL, Gangarosa LM, Galanko JA, Grimm IS. A randomized, controlled, double-blind trial of air insufflation versus carbon dioxide insufflation during ERCP. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:68-77.
7. May A, Nachbar L, Ell C. Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2005;62:62-70.
8. May A, Ell C. Push-and-pull enteroscopy using the double-balloon technique/double-balloon enteroscopy. *Digestive and liver disease* 2006;38:932-938.
9. May A, Nachbar L, Schneider M, Neumann M, Ell C. Push-and-pull enteroscopy using the double-balloon technique: method of assessing depth of insertion and training of the enteroscopy technique using the Erlangen Endo-Trainer. *Endoscopy* 2005; 37:66-72.
10. Dellon ES, Hawk JS, Grimm IS, Shaheen NJ. The use of carbon dioxide for insufflation during GI endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:843-9.
11. Bretthauer M, Hoff G, Thiis-Evensen E, Grotmaol T, Holmsen ST, Moritz V, Skovlund E. Carbon dioxide insufflations reduces discomfort due to flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening. *Scan J Gastroenterol* 2002; 37:1103-11007.
12. Bretthauer M, Thiis-Evensen E, Huppertz-Hauss G, Gisselsson L, Grotmol T, Skovlund E, Hoff G. NORCCAP (Norwegian colorectal cancer prevention): a randomised trial to assess the safety and efficacy of carbon dioxide versus air insufflation in colonoscopy. *Gut* 2002; 50:604-7.
13. Windberger U, Siegl H, Woisetschlager R, Schrenk P, Podesser B, Losert U. Hemodynamic changes during prolonged laparoscopic surgery. *Eur Surg Res* 1994; 26:1-9.
14. Schilling MK, Redaelli C, Krähenbühl L, Signer C, Büchler MW. Splanchnic microcirculatory changes during CO₂ laparoscopy. *J Am Coll Surg* 1997; 184:378-82.
15. Westerband A, Van De Water JM, Amzallag M, et al. Cardiovascular changes during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 175:535-538.
16. McLaughlin JG, Scheeres DE, Dean RJ, et al. The adverse hemodynamic effects of laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1995;9:121-124
17. Kelman GR, Swapp GH, Smith I, et al. Cardiac output and arterial blood gas tension during laparoscopy. *Br J Anaesth* 1992; 44:1155-1162.
18. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, et al. Cardiovascular effects on intraperitoneal insufflations with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog. *Anaesthesiology* 1975; 42:281-287.
19. Hirai F, Beppu T, Nishimura T, Takatsu N, Ashizuka S, Seki T, Hisabe T, Nagahama T, Yao K, Matsui T, Beppu T, Nakashima R, Inada N, Tajiri E, Mitsuru H, Shigematsu H. Carbon dioxide insufflation compared with air insufflation in double-balloon enteroscopy: a prospective, randomized, doubled blind trial. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:743-749.
20. Domagk D, Bretthauer M, Lenz P, Aabakken L, Ullerich H, Maaser C, Domschke W, Kucharzik T. Carbon dioxide insufflation improves intubation depth in double-balloon enteroscopy: a randomized, controlled, double-blind trial. *Endoscopy* 2007; 39:1064-7.
21. Groenen MJ, Moreels TG, Orlen H, et al. Acute pancreatitis after double-balloon enteroscopy: an old pathogenetic theory revisited as a result of using a new endoscopic tool. *Endoscopy* 2006; 38:82-85.