

Depuración extracorpórea de dióxido de carbono con reemplazo renal continuo. Descripción de un caso y revisión de la literatura

Extracorporeal carbon dioxide removal with continuous renal replacement therapy. Case description and literature review

1. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Santander (Cantabria), España.

RESUMEN

En los últimos años, y debido en parte a los avances tecnológicos, ha resurgido el uso de los sistemas de depuración extracorpórea de dióxido de carbono de manera pareja al uso de la oxigenación con membrana extracorpórea. No obstante, faltan estudios para establecer sus indicaciones y el nivel de evidencia para su uso. Estos sistemas permiten eliminar el dióxido de carbono de manera eficaz en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica con catéteres de pequeño calibre, habitualmente de doble luz y con pequeña superficie de membrana depuradora. En la actualidad disponemos de varios tipos de sistemas, con distinta versatilidad y tamaño de membrana. Los sistemas veno-venosos con bomba producen menos complicaciones que los arterio-venosos.

Ambos precisan anticoagulación sistémica. El soporte “pulmón-riñón” mediante la combinación de un sistema depurador con un hemofiltro permitiría al mismo tiempo eliminar dióxido de carbono y realizar depuración extrarrenal continua. Describimos nuestra experiencia inicial con un sistema combinado de depuración extracorpórea de dióxido de carbono-depuración extrarrenal continua en un paciente con trasplante de pulmón, insuficiencia respiratoria hipercápnica, barotrauma y fallo renal agudo asociado. Se describen los aspectos técnicos más importantes, la efectividad del sistema para la eliminación de dióxido de carbono y se realiza una revisión de la literatura.

Descriptor: ECCO₂R; Trasplante de pulmón; Dióxido de carbono; Terapia de reemplazo renal

Conflictos de interés: Ninguno.

Sometido el 24 de marzo de 2019
Aceptado el 11 de julio de 2019

Autor correspondiente:

Marta López Sánchez
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avenida de Valdecilla S/N
39008 Santander (Cantabria)
España
E-mail: marta.lopez@scsalud.es

Editor responsable: Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20200020

INTRODUCCIÓN

Los sistemas depuradores de dióxido de carbono - CO₂ (ECCO₂R - *extracorporeal carbon dioxide removal*) son conocidos ya desde los años 1970. En el año 1986 Gattinoni⁽¹⁾ publicó una serie de 43 pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) grave tratados con un dispositivo ECCO2R junto con ventilación mecánica (VM) de baja frecuencia respiratoria (LFPPV - *low frequency positive-pressure ventilation*) y limitación de presiones (“pulmón en reposo”), con una mejoría de la función pulmonar en el 78.8% de los pacientes. En el año 1990 Terragni⁽²⁾ demostró que con un sistema que incluía una membrana depuradora neonatal de 0,33m² y un cartucho de hemofiltración, se podía reducir el volumen tidal (Vt) por debajo de 6mL/kg de peso ideal con una normalización de la hipercapnia generada, y una reducción en la concentración de citoquinas en el lavado broncoalveolar a las 72 horas, en 32 pacientes con SDRA.

En la actualidad se han popularizado estos sistemas debido a los avances tecnológicos y al mayor conocimiento del daño pulmonar inducido por ventilación mecánica (VILI - *ventilator induced lung injury*). Son capaces de depurar CO_2 de manera eficaz por lo que resultan prometedores para facilitar la VM protectora o ultraprotectora en el SDRA, con la hipótesis de que una mayor reducción del V_t y de la presión meseta (Pm) podría acompañarse de un descenso de la mortalidad, evitando la sobredistensión alveolar que tiene lugar con la utilización de VM protectora.^(3,4) En el estudio SUPERNOVA, recientemente publicado, estos sistemas fueron capaces de facilitar una VM ultraprotectora en pacientes con SDRA moderado.⁽³⁾

Estos sistemas, que funcionan con menor flujo de sangre y superficie de membrana que un sistema ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*), y cuya función es depurar CO_2 , tienen por tanto indicaciones potenciales en el paciente hipercápnico.^(5,6) En el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) permitiría obviar la VM, utilizarse como alternativa a la VM cuando fracasa la VM no invasiva (VMNI) o facilitar la extubación. En el puente al trasplante de pulmón (TP) supone una alternativa válida que permite mejorar las condiciones físicas a la espera de un órgano válido, obviando las complicaciones derivadas de la VM, potenciando la rehabilitación, fisioterapia respiratoria, estado nutricional e incluso la ambulancia, tan importante en estos pacientes.^(7,8)

En la actualidad disponemos de un amplio espectro de sistemas ECCO₂R, la mayoría veno-venosos. Unos sólo depuran CO_2 , mientras que otros permiten escalar la terapia a ECMO; algunos con membrana unida a bomba y otros con membrana independiente. La adición de una membrana depuradora de CO_2 junto con un hemofiltro, permitiría ahorrar accesos vasculares, aumentar la seguridad del sistema, adecuar la anticoagulación, combinarla con técnicas de reemplazo renal continuo (TRRC) y posiblemente aumentar la eficacia en el lavado de CO_2 .⁽²⁾ Además, con este soporte “pulmón-riñón” se ha demostrado una reducción de los requerimientos de vasopresores.⁽⁹⁾

Presentamos un caso en el que se ha utilizado un sistema combinado ECCO₂R-TRRC, describiendo sus efectos y discutiendo los aspectos técnicos más importantes.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 49 años que ingresa en unidad de cuidados intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria

aguda. Trasplante bipulmonar por fibrosis pulmonar idiopática 2 meses antes, con disfunción primaria del injerto grado 2 y rechazo celular agudo A2B1. Se toman cultivos, se inicia antibioterapia empírica, y se adecua el tratamiento inmunosupresor, precisando VM por insuficiencia respiratoria global, con una marcada reducción de la compliance respiratoria (11,4mL/mbar) con presión meseta (Pm) 35cmH₂O y presión pico (Pp) 40cmH₂O, con V_t 330mL y 20 respiraciones/minuto. Con fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) 0.4 y presión positiva al final de la espiración (PEEP) 5cmH₂O la gasometría arterial mostraba un pH de 7,11, presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) 55,7mmHg, presión parcial de oxígeno (PaO_2) 113mmHg, bicarbonato de 24mmol/L y exceso de bases -0,4mmol/L. Se redujo el V_t a 220mL de manera progresiva y la frecuencia respiratoria (FR) a 15 respiraciones/minuto, retirándose la PEEP por presencia de neumotórax bilateral y limitación de la Pm. Secundariamente se incrementa la PaCO_2 a 87mmHg con pH 7,11.

Presentaba además un fallo renal agudo (FRA) con creatinina 0,7mg/dL y urea de 126mg/dL con oliguria, sangrado por drenajes torácicos, barotrauma previo y plaquetopenia grave (46000/mm³). Se implantó un sistema PrismaLung con catéter femoral 13,5 Fr. Se realizó monitorización hemodinámica con tensión arterial invasiva medición de la saturación venosa central de oxígeno (SatvO_2) intermitente y se realizó balance hídrico negativo durante la terapia.

En la figura 1 se muestra el detalle de los parámetros y las presiones generadas en el sistema con un flujo de sangre de 350mL/minuto. A la hora de iniciar la terapia, la PaCO_2 se redujo a 62mmHg con un pH de 7,21. Mejoró el pH y se redujo la PaCO_2 , sin modificarse la PaO_2 (Figura 2). Pasadas 24 horas se incrementó el flujo a 390mL/minuto con un incremento en la presión pre-filtro (Figura 1), sin modificación de la PaCO_2 .

El primer día de soporte se mantuvo un cociente de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) máximo de 1,5 por plaquetopenia. El segundo día el TTPa mínimo fue de 1,09, y el máximo 1,23. Pasadas 48 horas se trombosó el hemofiltro con un cociente TTPa de 1,1, retirándose la membrana depuradora de CO_2 . Se continuó con la terapia de soporte renal, se realizó traqueotomía percutánea y tras mejoría inicial, desarrolló una neumonía asociada a ventilación mecánica por *P. aeruginosa*. Finalmente, el paciente falleció en fracaso multiorgánico sin objetivarse complicaciones derivadas del uso del dispositivo.

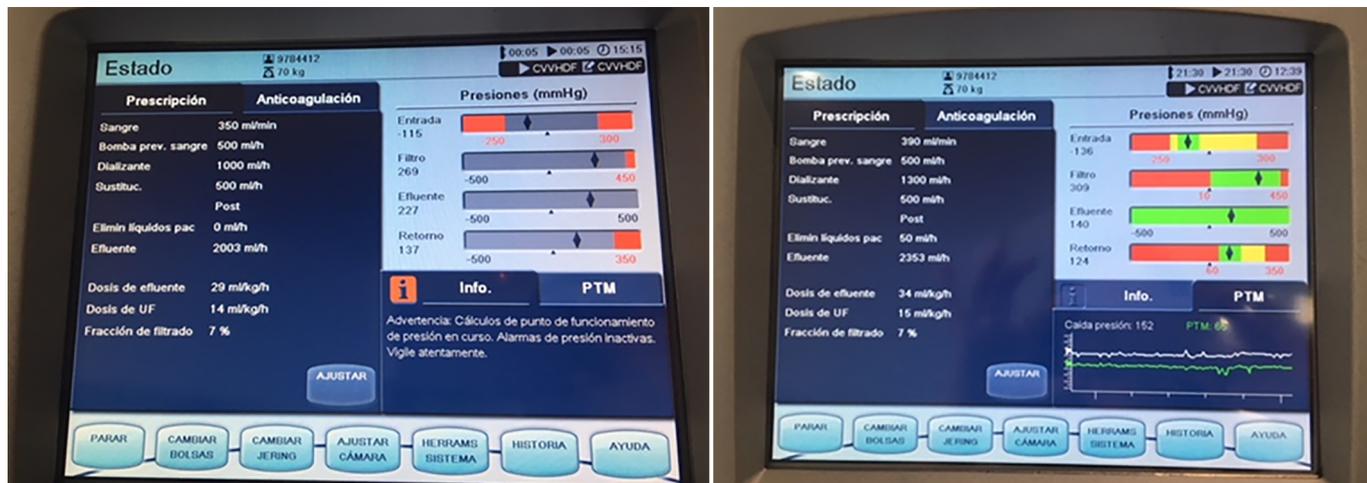


Figura 1 - Detalle de los parámetros y presiones con el sistema depuración extracorpórea de dióxido de carbono-depuración extrarrenal continua con un flujo de 350mL/minuto, y al lado con un flujo de 390mL/minuto.

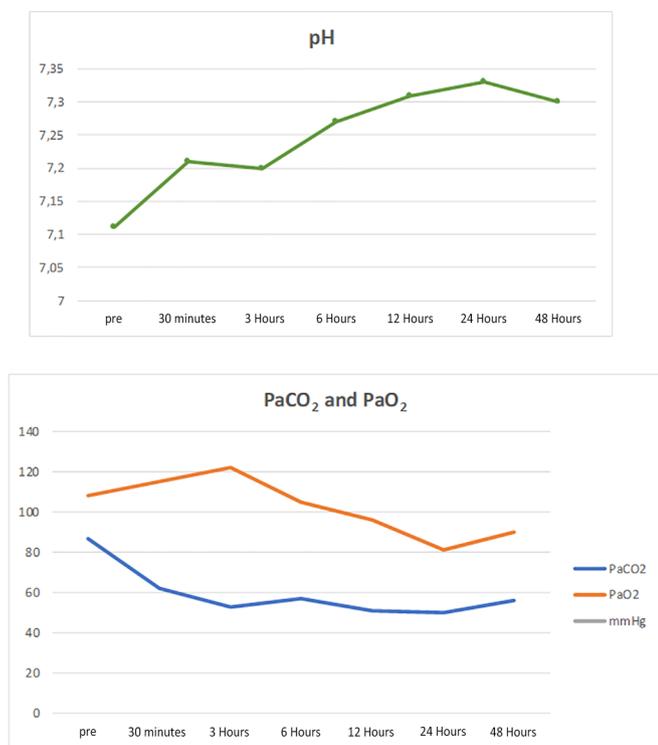


Figura 2 - Curvas de pH, PaCO₂ y PaO₂ antes y después de la implantación del dispositivo. pH - potencial de hidrógeno; PaCO₂ - presión parcial de dióxido de carbono; PaO₂ - presión parcial de oxígeno.

DISCUSIÓN

La eliminación de CO₂ con los sistemas extracorpóreos, tanto en ECMO como con dispositivos ECCO₂R se produce de manera efectiva, pero estos últimos contribuyen mínimamente a la oxigenación por ser sistemas de bajo flujo. Sus indicaciones potenciales figuran en la introducción.

La posibilidad de ajuste de la VM (incremento de la PEEP) y el aumento en la presión alveolar de O₂ por reducción de la presión alveolar de CO₂ (PACO₂) pueden explicar la discreta mejoría de la oxigenación. Además, según la curva de disociación de la hemoglobina, en un sistema ECCO₂R arterio-venoso la capacidad de oxigenar es menor ya que sólo unos pocos mL de O₂ pueden ser adicionados a sangre oxigenada, mientras que en el caso de los sistemas veno-venosos pueden aportarse unos 35mL de O₂ (asumiendo una saturación venosa de O₂ del 75% y una hemoglobina de 10g/dL).⁽¹⁰⁾

Definición de ECCO₂R y bases de su funcionamiento

Los sistemas ECCO₂R son dispositivos de soporte respiratorio parcial, de bajo flujo (250 - 1500mL/minuto), con menor superficie de membrana (0,33 - 0,67m², con superficie mayor en sistemas versátiles que permiten la transición a ECMO). La capacidad de difusión del CO₂ a través de la membrana es unas 20 veces mayor que para el O₂, y los 200 - 250mL/minuto de producción de CO₂ en un adulto podrían depurarse con un flujo de 500mL/minuto.^(5,10,11) En nuestro caso, el incremento del flujo, de 350 a 390mL/minuto aumentó la presión pre-filtro (Figura 1).

El principal determinante del lavado de CO₂ es el flujo de aire, recomendándose un máximo de 10L/minuto en la mayoría de los dispositivos.^(10,11) En el nuestro caso, el incremento a 12 - 15L/minuto no redujo más la PaCO₂. Respecto al flujo de sangre, en un modelo animal bovino, un flujo entre 750 - 1000mL/minuto fue más efectivo que un flujo entre 250 - 500mL/minuto, independientemente del tamaño de membrana utilizada, aunque una superficie de membrana de 0,8m² fue más efectiva que una de 0,4m².⁽¹²⁾

Sin embargo, en un modelo animal porcino con ECMO veno-venosa tanto el incremento del flujo de sangre como de aire redujeron la PaCO₂ en ventilación apneica.⁽¹³⁾

En una publicación muy reciente se concluye que los sistemas ECCO₂R de flujo bajo deberían limitarse a acidosis respiratoria leve o para facilitar la VM en el SDRA.⁽¹⁴⁾ En la tabla 1 se especifican las distintas superficies de membrana utilizadas en los estudios publicados con sistemas combinados ECCO₂R-TRRC.

Historia del sistema ECCO₂R combinado con TRRC

El soporte “pulmón-riñón” permiten realizar sólo soporte respiratorio o ambos tipos de soporte. Sabemos que el 60% de los pacientes que sufren fracaso multiorgánico y precisan VM, también desarrollan FRA. En estos pacientes, la sobrecarga hídrica y el aumento de permeabilidad alveolar derivada del FRA afecta negativamente al pulmón, y de la misma manera la VM y el biotrauma afectan a la función renal.⁽¹⁵⁾

El primer sistema descrito ECCO₂R-TRRC data del año 1992 y fue arterio-venoso, en un modelo animal.⁽¹⁶⁾ Posteriormente, en el año 2013 Forster⁽⁹⁾ aplicó esta terapia en un grupo de 10 pacientes con SDRA con acidosis respiratoria (PaCO₂ media 69mmHg) y FRA. Este sistema veno-venoso lo componía una membrana de hemofiltración de 1.4 m², un catéter 13Fr de doble luz alojado en vena yugular y una membrana ECCO₂R de 0,67m² de superficie, con un flujo de sangre entre 250 - 500mL/minuto (media 378mL/minuto) y 4 - 6L/minuto de flujo de aire (Tabla 1).

En el año 2014, Quintard,⁽¹⁷⁾ implantó un sistema combinado a 16 pacientes con acidosis respiratoria (PaCO₂ media 77,3mmHg) y FRA. Utilizaron una membrana de 0,65m² con un flujo de aire mayor (hasta 10L/minuto), con distintos grosores y localización de los catéteres, de una o doble luz y con calibre variable (13,5 - 16Fr), aspecto que posiblemente influyó en la marcada reducción de CO₂ a las 3 horas (31%) y a las 6 horas (39%). No se produjeron complicaciones importantes (Tabla 1).

Allardet-Servent⁽¹⁸⁾ usó en el año 2015 un sistema combinado en 11 pacientes con SDRA, un *lung injury score* (LIS) de 3 ± 0,5 y un cociente PaO₂/FiO₂ de 135 ± 41. Se observó una reducción de la PaCO₂ un 21%, permitiendo una disminución del Vt a 4mL/Kg de peso ideal utilizando un flujo de sangre de 410 ± 30mL/minuto con una eliminación de CO₂ de 83 ± 20mL/minuto (Tabla 1).

Aspectos técnicos del sistema combinado ECCO₂R-TRRC

Estos sistemas precisan anticoagulación con heparina sódica, con monitorización de TTPa⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ y/o tiempo de coagulación activado (TCA),⁽⁹⁾ como figura en la tabla 1. Se recomienda un cociente TTPa entre 1,5 - 2, sopesando el riesgo de hemorragia y/o trombosis.^(6,11) En nuestro caso, la coagulación del hemofiltro (pero no depurador), se produjo a las 48 horas coincidiendo con un bajo cociente TTPa (< 1,5) por los riesgos de la anticoagulación. Con estos sistemas el papel del citrato como alternativa a la heparina sódica está sin definir. En un modelo animal, la anticoagulación regional con citrato fue igual de eficaz que la heparina sódica pero no incrementó la depuración de CO₂ y motivó mayor hipercalcemia y acidosis.⁽¹⁹⁾

En nuestro caso, el depurador se colocó anterior al filtro, como en el modelo descrito por Terragni.⁽²⁾ Cuando el depurador se coloca antes del hemofiltro la capacidad de depuración es mayor que cuando se coloca después. La reposición pre-dilución reduce la viscosidad sanguínea y la concentración de los factores de coagulación, alargando la vida del sistema.^(2,17,18)

Utilizamos un hemofiltro AN69 (0,9m²) con un sistema Prismaflex v 6.0 (Gambro, Lund, Sweden) en modo hemodiafiltración veno-venosa continua con un flujo máximo de 390mL/minuto (Figura 1). Para flujos > 400mL/minuto sería recomendable utilizar hemofiltros de mayor superficie (1,5m²).

Tabla 1 - Resumen de los estudios con sistemas combinados depuración extracorpórea de dióxido de carbono-depuración extrarrenal continua

Autor	Población	Nº casos	Configuración	Membrana (m ₂)	Hemofiltro (m ²)	Flujo sangre (mL/min)	Flujo aire (L/min)	Catéter (Fr)	Anticoagulación
Terragni et al. ⁽²⁾	Humanos	32	VV	0,33 polystan	Medica D200	500	8	14 DL	Cociente TTPa 1,5
Forster et al. ⁽⁹⁾	Humanos	10	VV	0,67	1,4 polisulfona	250 - 500	6 - 7	13 DL	TTPa 60 seg. TCA: 120 - 200 seg
Young et al. ⁽¹⁶⁾	Animal	9	AV	5	-	470 - 600	10	-	TCA 200 - 300 seg
Quintard et al. ⁽¹⁷⁾	Humanos	16	VV	0,65 polipropileno	1,4 polisulfona	400 - 500	10	DL: 13,5 yugular (15cm) O 13,5 femoral (24cm) o 16 femoral (27cm) DUL 13,5	TTPa 45 - 50 seg
Allardet-Servent et al. ⁽¹⁸⁾	Humanos	11	VV	0,65 polimetilpenteno	1,5 polisulfona	410 ± 30	8	15.5 DL (15 y 20cm)	Cociente TTPa 1,5

VV - veno-venoso; DL - catéter de doble luz; TTPa - tiempo de tromboplastina parcial activado; AV - arterio-venoso; TCA - tiempo de coagulación activado; DUL - dos catéteres de una luz.

Así, en el modelo descrito por Allardet-Servent et al.,⁽¹⁸⁾ con un diámetro de 15,5Fr se consiguieron flujos mayores de 400mL/minuto con hemofiltro de 1,5m² y depurador de 0,65m². Con este flujo, los autores objetivan una depuración de CO₂ similar a la conseguida con un dispositivo ECCO₂R sin hemofiltro con el mismo diámetro de catéter y flujo similar.

Complicaciones de los sistemas ECCO₂R

Las complicaciones trombóticas son las más temidas, ya que determinan el cambio del sistema, y limitaron el tratamiento en nuestro caso. En los trabajos citados, se describe una trombosis del hemofiltro y otra del catéter⁽¹⁸⁾ y ausencia de complicaciones.⁽¹⁷⁾

Con los ECCO₂R en general, la trombosis de la membrana depuradora se produce en al 14 - 16,7% de los

casos^(3,10,11) y la hemorragia en el 2 - 50% de los casos.^(3,10) Otras complicaciones son la hemólisis, trombocitopenia, hipofibrinogenemia, infección del catéter, pérdida o desplazamiento del mismo, recirculación, embolismo aéreo, y complicaciones vasculares (isquemia de extremidad, síndrome compartimental, aneurisma, pseudoaneurisma, hematoma), éstas últimas con los dispositivos arteriovenosos.^(3,6,10)

CONCLUSION

Este sistema combinado depuración extracorpórea de dióxido de carbono-depuración extrarrenal continua con un flujo que no alcanzó los 400mL/minuto resultó eficaz para la depuración de dióxido de carbono, pero limitado por la rápida trombosis del hemofiltro.

ABSTRACT

In recent years and due, in part, to technological advances, the use of extracorporeal carbon dioxide removal systems paired with the use of extracorporeal membrane oxygenation has resurfaced. However, studies are lacking that establish its indications and evidence to support its use. These systems efficiently eliminate carbon dioxide in patients with hypercapnic respiratory failure using small-bore cannula, usually double-lumen cannula with a small membrane lung surface area. Currently, we have several systems with different types of membranes and sizes. Pump-driven veno-venous systems generate fewer complications than do arteriovenous systems. Both require systemic anticoagulation.

The “lung-kidney” support system, by combining a removal system with hemofiltration, simultaneously eliminates carbon dioxide and performs continuous extrarenal replacement. We describe our initial experience with a combined system for extracorporeal carbon dioxide removal-continuous extrarenal replacement in a lung transplant patients with hypercapnic respiratory failure, barotrauma and associated acute renal failure. The most important technical aspects, the effectiveness of the system for the elimination of carbon dioxide and a review of the literature are described.

Keywords: ECCO₂R; Lung transplantation; Carbon dioxide; Renal replacement therapy

BIBLIOGRAFÍA

- Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*. 1986;256(7):881-6.
- Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/Kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*. 2009;111(4):826-35.
- Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM; European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the “Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal for New-Onset moderate to severe ARDS” (SUPERNOVA) investigators. Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study *Intensive Care Med*. 2019;45(5):592-600.
- López Sánchez M. Ventilación mecánica en pacientes tratados con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). *Med Intensiva* 2017;41(8):491-6.
- Fernández-Mondéjar E, Fuset-Cabanes MP, Grau-Carmona T, López-Sánchez M, Peñuelas O, Pérez-Vela JL, et al. Empleo de ECMO en UCI. Recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. *Med Intensiva*. 2019;43(2):108-20.
- Boyle AJ, Sklar MC, McNamee JJ, Brodie D, Slutsky AS, Brochard L, McAuley DF; International ECMO Network (ECMONet). Extracorporeal carbon dioxide removal for lowering the risk of mechanical ventilation: research questions and clinical potential for the future. *Lancet Respir Med*. 2018;6(11):874-84.
- Biscotti M, Gannon WD, Agesstrand C, Abrams D, Sonett J, Brodie D, et al. Awake extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation: a 9-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(2):412-9.
- López Sánchez M, Rubio López MI. Membrana de oxigenación extracorpórea en el puente al trasplante de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2018;54(12):599-600.
- Forster C, Schriewer J, John S, Eckardt KU, Willam C. Low-flow CO₂ removal integrated into a renal-replacement circuit can reduce acidosis and decrease vasopressor requirements. *Crit Care*. 2013;17(4):R154.
- Baker A, Richardson D, Craig G. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R) in respiratory failure: an overview, and where next? *J Intensive Care Soc*. 2012;13(3):232-7.

11. Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2017;43(4):519-30.
12. Karagiannidis C, Strassmann S, Brodie D, Ritter P, Larsson A, Borchardt R, et al. Impact of membrane lung surface area and blood flow on extracorporeal CO₂ removal during severe respiratory acidosis. *Intensive Care Med Exp.* 2017;5(1):34.
13. Park M, Mendes PV, Costa EL, Barbosa EV, Hirota AS, Azevedo LC. Factors associated with blood oxygen partial pressure and carbon dioxide partial pressure regulation during respiratory extracorporeal membrane oxygenation support: data from a swine model. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(1):11-8.
14. Karagiannidis C, Hesselmann F, Fan E. Physiological and technical considerations of extracorporeal CO₂ removal. *Crit Care.* 2019;23(1):75.
15. Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. Novel extracorporeal therapies for combined renal-pulmonary dysfunction. *Sem Nephrol.* 2016;36(1):71-7.
16. Young JD, Dorrington KL, Blake GJ, Ryder WA. Femoral arteriovenous extracorporeal carbon dioxide elimination using low blood flow. *Crit Care Med.* 1992;20(6):805-9.
17. Quintard JM, Barbot O, Thevenot F, de Matteis O, Benayoun L, Leibinger F. Partial extracorporeal carbon dioxide removal using a standard continuous renal replacement therapy device: a preliminary study. *ASAIO J.* 2014;60(5):564-9.
18. Allardet-Servent J, Castanier M, Signouret T, Soundaravelou R, Lepidi A, Seghboyan JM. Safety and efficacy of combined extracorporeal CO₂ removal and renal replacement therapy in patients with acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury: the pulmonary and renal support in acute respiratory distress syndrome study. *Crit Care Med.* 2015;43(12):2570-81.
19. Morimont P, Habran S, Desaive T, Blaffart F, Lagny M, Amand T, et al. Extracorporeal CO₂ removal and regional citrate anticoagulation in an experimental model of hypercapnic acidosis. *Artif Organs.* 2019;43(8):719-27.