



REVISIÓN

Eliminación extracorpórea de CO₂: fundamentos fisiológicos y técnicos y principales indicaciones



E. Romay^a y R. Ferrer^{a,b,*}

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Universidad de Barcelona, Terrassa, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, España

Recibido el 29 de mayo de 2015; aceptado el 2 de junio de 2015

Disponible en Internet el 1 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Respiración artificial;
Dióxido de carbono;
Circulación
extracorpórea;
Síndrome de distrés
respiratorio;
Enfermedad
pulmonar obstructiva
crónica

KEYWORDS

Respiration, artificial;
Carbon dioxide;
Extracorporeal
circulation;
Respiratory distress
syndrome, adult;
Pulmonary disease,
chronic obstructive

Resumen Recientemente las mejoras tecnológicas han permitido reducir la complejidad de los dispositivos de oxigenación por membrana extracorpórea, dando paso al desarrollo de dispositivos específicos para la eliminación extracorpórea de CO₂. Estos dispositivos tienen un montaje más simple y utilizan flujos sanguíneos más bajos, lo que potencialmente disminuye las complicaciones vasculares y hemodinámicas. Estudios experimentales han demostrado la factibilidad, eficacia y seguridad de la eliminación extracorpórea de CO₂ y algunos de sus efectos en humanos.

Esta técnica, que fue concebida como un tratamiento complementario en los pacientes con SDRA grave, permite la optimización de la ventilación protectora e incluso ha abierto el camino a nuevos conceptos, como lo que se ha denominado ventilación «ultraprotectora», cuyos beneficios aún están por determinarse. Además, la eliminación extracorpórea de CO₂ se está implementando en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica agudizada con resultados prometedores.

En esta revisión describiremos los fundamentos fisiológicos y técnicos de esta terapia y sus distintas variantes, así como la evidencia clínica disponible hasta la fecha, enfocados en su potencial en el paciente con insuficiencia respiratoria.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Extracorporeal CO₂ removal: Technical and physiological fundamentals and principal indications

Abstract In recent years, technological improvements have reduced the complexity of extracorporeal membrane oxygenation devices. This has enabled the development of specific devices for the extracorporeal removal of CO₂. These devices have a simpler configuration than extracorporeal membrane oxygenation devices and use lower blood flows which could reduce the potential complications. Experimental studies have demonstrated the feasibility, efficacy and safety of extracorporeal removal of CO₂ and some of its effects in humans.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rferrer@mutuaterrassa.es (R. Ferrer).

This technique was initially conceived as an adjunct therapy in patients with severe acute respiratory distress syndrome, as a tool to optimize protective ventilation. More recently, the use of this technique has allowed the emergence of a relatively new concept called "tra-protective ventilation" whose effects are still to be determined. In addition, the extracorporeal removal of CO₂ has been used in patients with exacerbated hypercapnic respiratory failure with promising results.

In this review we will describe the physiological and technical fundamentals of this therapy and its variants as well as an overview of the available clinical evidence, focused on its current potential.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Durante los últimos años diversas estrategias y mejoras tecnológicas han permitido reducir el tamaño y la complejidad de los dispositivos de oxigenación por membrana y soporte extracorpóreo (ECMO), lo que ha permitido que su uso y seguridad hayan aumentado progresivamente^{1,2}.

En consonancia con estos avances, y en aras de progresar en esa simplificación, Gattinoni y Kolobow fueron los pioneros en describir la necesidad de disociar el soporte de oxigenación de un soporte extracorpóreo exclusivamente de ventilación con el objetivo de optimizar la protección pulmonar durante la ventilación mecánica. Así es como nace la eliminación extracorpórea de CO₂ (ECCO2R)³. Estos dispositivos extraen CO₂ de la sangre venosa mediante su paso a través de una membrana similar a la de las ECMO. La diferencia fundamental radica en que se utilizan flujos sanguíneos mucho menores y, por tanto, cánulas arteriales o venosas de menor tamaño⁴. Su utilidad principal fue concebida inicialmente para los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) grave, en los que la estrategia de ventilación protectora produce hipercapnia importante⁵; sin embargo, más recientemente se está implementando también en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) agudizada⁶.

En el SDRA, la estrategia de la ARDSNet de utilizar un bajo volumen corriente (Vc) (6-8 ml/Kg de peso ideal) para disminuir la distensión pulmonar y una PEEP alta para mejorar la oxigenación demostró un descenso importantísimo de la mortalidad⁷. Además, el fenómeno de hiperinsuflación y de apertura y cierre alveolar conducen, *per se*, a una entidad denominada daño inducido por el ventilador, que se minimiza usando esta estrategia⁸. En un análisis *post hoc* del estudio de la ARDSNet se observó que tanto los pacientes que recibían Vc bajo como alto se beneficiaban de una presión de meseta (Pplat) < 30 cmH₂O, evidenciando que pueden ser necesarias reducciones adicionales del Vc para mantener la Pplat < 30 cmH₂O⁹. En esta misma línea, se ha comprobado que el uso de Vc bajos puede prevenir el desarrollo de SDRA en pacientes en riesgo¹⁰. Sin embargo, a pesar de los beneficios descritos, la adherencia a la estrategia de ventilación protectora aún dista de ser adecuada u homogénea, y en algunos casos puede llegar a ser insuficiente¹¹.

Efectos de la hipercapnia

Los efectos de la hipercapnia han sido ampliamente analizados en estudios con animales y corroborados en algunos estudios clínicos observacionales^{12,13}. La acidosis hipercápnica, mientras a nivel de otros tejidos como el cerebro puede causar vasodilatación, a nivel pulmonar produce vasoconstricción, aumentando la presión arterial pulmonar media, lo cual, añadido a los efectos de la ventilación de presión positiva, conduce a un importante aumento de la poscarga del ventrículo derecho¹⁴. La hipertensión pulmonar inducida por la hipercapnia puede contribuir a la aparición de cor pulmonale en el paciente con SDRA y aumentar la mortalidad¹⁵. Asimismo, la hipercapnia y la acidosis constituyen un factor de riesgo probado para la aparición de arritmias que incrementa la complejidad del manejo de estos pacientes. A nivel de otros tejidos, la acidosis hipercápnica puede aumentar la secreción gástrica y producir cierto grado de vasodilatación sistémica.

Contrariamente, algunos estudios evidencian que la concentración elevada de CO₂ disminuye el daño pulmonar mediante la atenuación de los efectos de los radicales libres y la disminución de la actividad de los neutrófilos¹⁶ y otros factores inmunológicos, e incluso ejerce efectos protectores ante el daño pulmonar inducido por endotoxina¹⁷. Sin embargo, muchos de estos cambios pueden no ser explicados solo por la hipercapnia, sino por la acidosis, e incluso ser independientes, tal y como ocurre en las monocapas epiteliales alveolares en las que la hipercapnia con pH compensado no produce beneficio e incluso puede causar daño¹⁸.

Diversos autores han propuesto utilizar ventilación mecánica ultraprotectora (3-4 ml/Kg de peso ideal) combinada con ECCO2R con la intención última de prevenir la lesión pulmonar aguda inducida por el ventilador. Esta estrategia potencialmente evitaría los riesgos de la hipercapnia y reduciría las necesidades de sedación^{19,20}.

Tecnología y fundamentos técnicos de la extracción extracorpórea de CO₂

La simplificación técnica ha permitido que el desarrollo y potenciales aplicaciones de la extracción extracorpórea de CO₂ (ECCO2R) avancen de forma rápida, evitando algunos

Tabla 1 Características técnicas de los diferentes dispositivos de eliminación extracorpórea de CO₂

Dispositivo	Tipo de terapia	Bomba	Membrana (material); superficie en m ²	Flujo de sangre (L/min)	Volumen de purgado (ml)
Maquet PALP® CardioHelp®	V-V/V-A/A-V	Rotor magnético	PMP (opción de cobertura con Bioline®); 0,98	0,2-2,8	247
Alung Hemolung®	V-V bajo flujo	Centrífugo con membrana integrada	PLP poroso con siloxano y heparina; 0,59	0,35-0,55	259
Estor ProLUNG®	V-V bajo flujo	Rodillo peristáltico	PMP con cobertura de fosforilcolina; 1,8	< 0,45	220
Hemodec DecapSmart®	V-V bajo flujo	Rodillo peristáltico	PLP poroso; 1,35	< 0,4	140-160
Novalung iLA Activev®	V-V bajo, medio y alto flujo	Rotor diagonal	PMP; 0,32 (MiniLung® petite) PMP; 1,3 (iLA®)	0,5-4,5	240
Novalung iLA Novalung®	A-V	-	PMP; 1,3 (iLA®)	< 1,5	240

A-V: arteriovenoso; PMP: poli-4-metil-1-penteno; PLP: polipropileno; V-A: venoarterial (oxigenación por membrana extracorpórea); V-V: venovenoso.

de los problemas iniciales asociados a la ECMO. En este sentido, la ECCO2R es teóricamente más simple y requiere de menos logística y personal para su uso. De hecho, en el caso de los dispositivos de bajo flujo, la complejidad es similar a la presentada por las técnicas de reemplazo renal continuo, que son ahora prácticamente ubicuas²¹.

La eliminación de CO₂ es actualmente un paso intermedio entre el soporte ventilatorio convencional y el soporte total con ECMO. Esto se justifica en el hecho de que es capaz de sustituir más de un 50% de la necesidad ventilatoria y, por tanto, permite disminuir los requerimientos de ventilación minuto convencional. Las membranas que permiten el intercambio gaseoso se componen generalmente de fibras huecas de material biocompatible (poli-4-metil-1-penteno)²² con una superficie de intercambio que va de 0,6 a 2,5 m² y en algunos casos están recubiertas de heparina u otros compuestos para mejorar la biocompatibilidad. La diferencia técnica fundamental con la ECMO es el reducido flujo sanguíneo que emplea (entre 300-500 ml/min), que es suficiente para la eliminación de la mayoría del CO₂ producido por el metabolismo, todo ello gracias a la mayor solubilidad y cinética lineal de este gas en plasma²¹. La ventaja fundamental de usar una menor velocidad de flujo de sangre es que permite usar cánulas de menor calibre y posibilita un mejor control de la anticoagulación.

Esta eliminación eficiente del CO₂ permitiría, con escasos riesgos, reducir las necesidades de ventilación mecánica y disminuir la hipercapnia, evitando sus efectos en el sistema nervioso central, en el corazón derecho y otros ya descritos previamente.

Las cánulas que se pueden usar varían entre 13-17 Fr de calibre y su colocación suele realizarse a pie de cama mediante la técnica de Seldinger. Por su parte, gracias a la experiencia técnica acumulada con la ECMO, las bombas de sangre también han visto grandes avances, permitiendo disponer de bombas electromagnéticas donde el calor y el trauma mecánico se minimizan. También debemos

mencionar la disponibilidad de dispositivos «sin bomba», que utilizan el gradiente arteriovenoso de los pacientes para hacer fluir la sangre por la membrana extractora de CO₂.

A continuación describimos brevemente los dispositivos disponibles actualmente (tabla 1 y figura 1):

Dispositivos arteriovenosos

Novalung iLA® (Novalung, Alemania) y membrana Affinity® NT (Medtronic, Minneapolis, MN, EE. UU.): se consigue la eliminación de CO₂ y oxigenación parcial mediante la colocación percutánea o quirúrgica (preferiblemente) de una cánula que no ocupe más del 70% de la luz del vaso (usualmente en la arteria femoral) y otra cánula en una vena de gran calibre. Para su funcionamiento el gradiente debe ser mayor o igual a 60 mmHg y, por tanto, requiere de cierto grado de estabilidad hemodinámica por parte del paciente.

Dispositivos venovenosos

Novalung iLA Activev® (Novalung, Alemania): utiliza la misma membrana iLA® descrita anteriormente, pero integrada en una consola con una bomba diagonal capaz de trabajar en un amplio rango de flujos (0,5-4,5 l/min), lo que permite administrar todo el espectro de soporte ventilatorio extracorpóreo desde ECCO2R de bajo flujo hasta ECMO venovenosa.

DecapSmart® (Hemodec, Salerno, Italia): se trata de un dispositivo con bomba de rodillo, que utiliza una membrana de oxigenación y un hemofiltro en serie. El ultrafiltrado del hemofiltro es reincorporado a la circulación antes de la membrana, produciendo un efecto de recirculación del plasma con el objeto de conseguir una eliminación adicional del CO₂ disuelto en él. Asimismo, permite el uso de anticoagulación similar a la de los dispositivos de reemplazo renal.

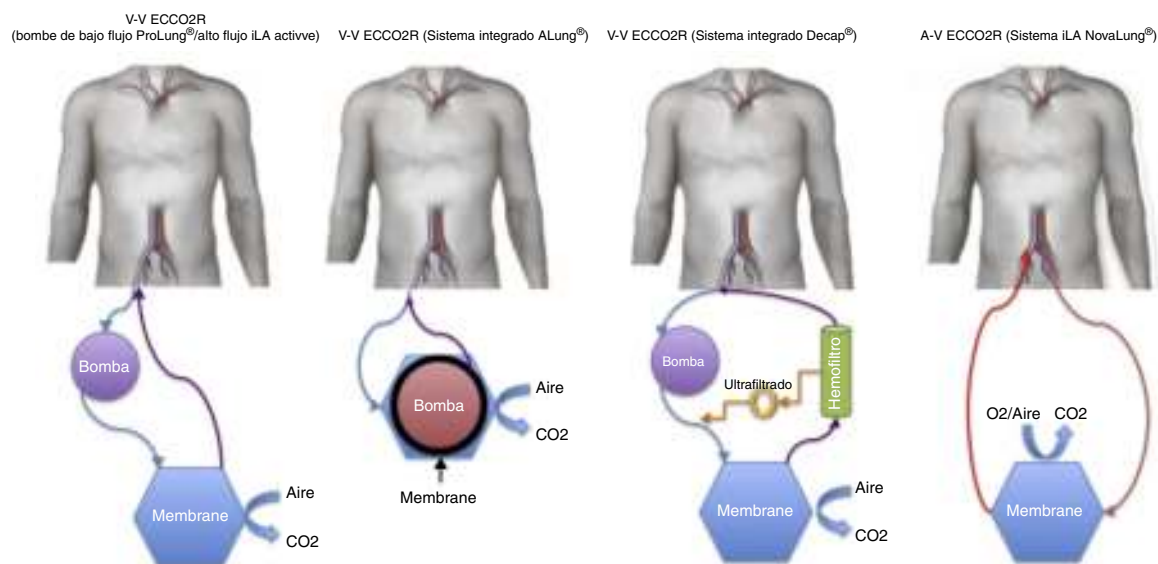


Figura 1 Esquema conceptual del funcionamiento de los diferentes dispositivos de remoción de CO₂.

ProLUNG® (Estor SpA, Pero, Italia): dispositivo similar al anterior, con la salvedad de no usar hemofiltro en su circuito pero disponer de una membrana biocompatible no porosa de poli-4-metil-1-penteno de 1,8 m², haciendo innecesaria la recirculación. Dispone, además, de un monitor que regula el flujo de aire administrado y mide la eliminación de CO₂ de forma digital (ProLUNG Meter®).

Hemolung® (Alung Technologies, Pittsburgh, EE. UU.): a diferencia de los anteriores, este dispositivo utiliza un cartucho donde están integradas la bomba y la membrana. El núcleo central rota acelerando radialmente la sangre hacia la periferia, donde se encuentra la membrana que, a pesar de ser de 0,67 m², tiene similar eficiencia en la eliminación de CO₂ que los dispositivos descritos previamente.

Pump-Assisted Lung Protection o PALP® (Maquet, Rastatt, Alemania): sistema compacto que incluye la consola, la bomba y la membrana en un solo equipo de reducidas dimensiones (CardioHelp®), lo que le confiere la capacidad de ser muy portátil. Además, permite cambiar la membrana convencional por una diseñada para ECMO completa para traslados.

La eliminación del CO₂ por parte de los distintos equipos vendrá determinada principalmente por el flujo sanguíneo promedio y, en menor medida, por el flujo de aire y la superficie y tiempo de contacto con la membrana. Por tanto, una correcta colocación del catéter es fundamental a la hora de optimizar el tratamiento, evitar problemas de coagulación de las membranas y lograr la mayor eficiencia del tratamiento.

Evidencia para su uso

Diversos estudios experimentales demostraron que la ECCO₂R es factible, eficaz y segura técnicamente^{23,24}. Con base en los resultados de los estudios experimentales, se ha planteado el uso de las técnicas de ECCO₂R en el soporte ventilatorio en situaciones clínicas donde puede ser de utilidad, como el SDRA y la agudización de la EPOC.

En el síndrome de distrés respiratorio

Los fundamentos de su uso en el síndrome de distrés respiratorio (SDRA) en gran parte han sido extrapolados de estudios con ECMO. Los estudios que evalúan el uso del ECCO₂R en el SDRA son heterogéneos, utilizando diferentes dispositivos, diseños y desenlaces primarios. Los diferentes estudios evalúan el uso de la ECCO₂R como adyuvante de la ventilación protectora, e incluso lo que se ha denominado ventilación «ultraprotectora».

Terragni et al. realizaron un pequeño estudio con 32 pacientes con SDRA de menos de 72 h. Seleccionaron a los pacientes que a pesar de realizar ventilación protectora, presentaban Pplat entre 28 y 30 cmH₂O, por lo que se les bajó el Vc a 4 ml/Kg y se les conectó a la ECCO₂R. En el mencionado grupo se pudieron alcanzar Pplat de 25 cmH₂O con PEEP más alta y se demostró una reducción de citocinas proinflamatorias en el lavado broncoalveolar¹⁹, demostrando un efecto biológico que evidencia un menor daño inducido por el ventilador. Con un enfoque similar, el estudio Xtravent²⁰ comparó de forma aleatorizada la ventilación protectora (6 ml/Kg de peso ideal) frente a la ultraprotectora (3 ml/Kg de peso ideal) + ECCO₂R. En un análisis *post hoc* del subgrupo de enfermos con PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg, el tratamiento con ventilación ultraprotectora + ECCO₂R redujo significativamente los días libres de ventilación mecánica. Se observaron complicaciones de tipo hemorrágico o locales de las cánulas vasculares en un 7,5% de los enfermos en tratamiento con ECCO₂R; en este caso se utilizó la técnica arteriovenosa.

La ECCO₂R integrada en un circuito de diálisis demostró una reducción del uso de vasopresores y una mejoría de la acidosis en pacientes con fallo renal y respiratorio en su mayoría debido a neumonía viral²⁵.

Finalmente, una reciente revisión sistemática²⁶ que incluyó 14 estudios (2 estudios aleatorizados controlados y 12 observacionales) no encontró globalmente diferencias en la mortalidad, estancia en UCI o días libres de ventilación mecánica, excepto en el subgrupo de los más graves. En

cuanto a seguridad, se observa una progresiva reducción del número de complicaciones. En las técnicas arteriovenosas, la complicación más frecuente fue la isquemia de la extremidad donde estaba la cánula arterial, siendo grave en 6 casos (5 síndromes compartimentales y una amputación). En las técnicas venovenosas, la complicación más frecuente fue la coagulación de la membrana/circuito del dispositivo. En ambos casos los pacientes asignados a ECCO2R tuvieron mayores necesidades transfusionales.

Actualmente están en marcha diversos estudios para determinar la utilidad clínica de los dispositivos de ECCO2R combinados con la ventilación ultraprotectora (como el estudio SUPERNOVA, promovido por la *European Society of Intensive Care Medicine*), sin embargo, la evidencia disponible hasta la fecha no es concluyente y el uso de esta terapia en el SDRA debe ser individualizada, basándose en criterios fisiológicos y clínicos.

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada

Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son la causa más importante de ingreso hospitalario de estos pacientes y pueden presentarse en diversas oportunidades en cortos periodos de tiempo (temporada invernal). Si bien en su mayoría pueden ser tratadas médicamente, en ocasiones puede necesitarse la utilización de soporte ventilatorio tanto no invasivo (VMNI) como invasivo según la gravedad y los síntomas predominantes. Así pues, a una fracción de estos pacientes, a pesar de no presentar grandes cambios en la oxigenación o en los síntomas, la exacerbación les lleva en ocasiones a la retención de CO₂, con las inevitables consecuencias que ello implica a nivel del SNC. Además, cada exacerbación constituye un factor de riesgo para nuevas exacerbaciones, con un aumento de la mortalidad²⁷. La mortalidad de los pacientes con exacerbaciones de EPOC ronda el 4,8% en pacientes con VMNI, reportado por Lindenauer et al.²⁸, y el 29,3% en aquellos que fracasan con la VMNI y pasan a ventilación invasiva²⁹. A pesar de los avances en la aplicación y refinamiento de los protocolos de uso de la VMNI, aún existe un porcentaje importante de pacientes (19-40%) que fracasan y requieren ser intubados³⁰.

Es en 2012 cuando se publica el primer estudio clínico sobre la seguridad y eficacia del uso de la ECCO2R en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica³¹. Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico, en el que a 21 pacientes con hipercapnia agudizada se les instauró tratamiento con ECCO2R arteriovenosa antes del fracaso de la VMNI, definido este como la necesidad de intubar al enfermo. Este grupo de pacientes fue luego comparado con una cohorte retrospectiva de pacientes que requerían ventilación invasiva. El 90% de los pacientes del grupo de intervención no requirió ventilación invasiva. Sin embargo, no se demostraron diferencias en la mortalidad. En cuanto a las complicaciones, se informa de 2 sangrados mayores y 7 menores durante el curso del tratamiento, un pseudoaneurisma femoral y un paciente con trombocitopenia inducida por heparina.

Asimismo, Burki et al.⁶ realizaron un estudio piloto en el que utilizaron ECCO2R venovenosa y, como en el estudio

anterior, la usaron en un grupo de pacientes con hipercapnia con importante riesgo de requerir intubación. Además, incluyeron en otra rama pacientes que hubiesen tenido 2 intentos fallidos de destete de la VMNI y que no querían ser intubados, y un tercer grupo de pacientes con ventilación invasiva en los que se evaluaría la ECCO2R en aquellos que no se podían destetar. Tanto en el primer como en el segundo grupo se evitaron las intubaciones y la ventilación invasiva. En el tercer grupo se disminuyó el grado de disnea y el grado de soporte ventilatorio, permitiendo destetar satisfactoriamente a 3 de 11 pacientes.

Más recientemente, Del Sorbo et al.³² realizaron un estudio clínico similar (cohorte pareada) en el que al grupo de intervención se les realizó VMNI más ECCO2R venovenosa. Se observó que el riesgo de ser intubado aumentaba 3 veces en los pacientes con VMNI sola comparativamente con los que la acompañaban de ECCO2R. Sin embargo, la diferencia encontrada no fue significativa. La complicación asociada más frecuente a la ECCO2R fue la coagulación del circuito, tal como se ha reportado en otros estudios.

Otras indicaciones

Existe experiencia clínica en el uso de la ECCO2R en pacientes con fístula broncopleural, disfunción primaria del injerto en el trasplante pulmonar, hipertensión intracraneal e hipercapnia, y otras situaciones clínicas donde la fisiopatología evidencia un potencial beneficio de la ECCO2R. Sin embargo, no deja de tratarse de un uso anecdótico, sin suficiente experiencia clínica acumulada.

Conclusiones

Los avances técnicos de los últimos años han permitido que la ECCO2R sea simple y factible, y se ha posicionado como una herramienta más para el soporte de los pacientes con enfermedades respiratorias graves y alta mortalidad. Es una opción terapéutica que se sitúa entre el soporte ventilatorio convencional y el soporte respiratorio total (ECMO), y por tanto, consideramos que su lugar en la práctica podría encontrarse en el nicho de pacientes con SDRA con una PaO₂/FiO₂ > 80 y < 150 mmHg, en los que ya se haya optimizado el tratamiento y soporte con ventilación convencional al máximo, y en los que se considere oportuno disminuir al mínimo la distensión pulmonar y/o atenuar los efectos de la hipercapnia y la acidosis, para lo cual ha probado ser efectiva. Asimismo, para los pacientes con EPOC agudizada que no tengan indicación de intubación o en los que la VMNI esté contraindicada, la ECCO2R constituye una nueva opción terapéutica que ha de considerarse de forma individualizada en coherencia con la relación riesgo/beneficio.

Por su menor tasa de complicaciones, consideramos las técnicas venovenosas las más adecuadas. Sin embargo, la ECCO2R dista aún de ser la solución definitiva o el dispositivo perfecto, y sus efectos sobre indicadores clínicos aún están por determinarse.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Bibliografía

- Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:488–96.
- Díez F, Sousa I, Juárez M, Díez-Villanueva P, Elízaga J, Fernández-Avilés F. [Cardiopulmonary resuscitation with percutaneous ECMO: A new tool for the hemodynamics laboratory] Spanish. *Med Intensiva.* 2015;39:251–3.
- 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;256:881–6.
- Fanelli V, Costamagna A, Ranieri VM. Extracorporeal support for severe acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:519–27.
- López-Saubidet I, Rodríguez PO, Maskin P, Attie S, Bonelli I, Valentini R. [Utilization of extracorporeal membrane oxygenation in late stage of the acute respiratory distress syndrome]. *Med Intensiva.* 2011;35:448–50.
- Burki NK, Mani RK, Herth FJ, Schmidt W, Teschler H, Bonin F, et al. A novel extracorporeal CO₂ removal system: Results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest.* 2013;143:678–86.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–8.
- Bellani G, Guerra L, Musch G, Zanella A, Patroniti N, Mauri T, et al. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1193–9.
- Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1241–5.
- Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: A preventive randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R1.
- Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: Prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e2124.
- Ranieri VM, Mascia L, Fiore T, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1995;83:710–20.
- Zobel G, Rodl S, Urlesberger B, Dacar D, Schwinger W, Bermoser M. Effects of inhaled nitric oxide during permissive hypercapnia in acute respiratory failure in piglets. *Crit Care Med.* 1998;26:1231–7.
- Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann Intensive Care.* 2014;4:28.
- Repepe X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale in ARDS: Rationale for protecting the right ventricle. *Chest.* 2015;147:259–65.
- Shibata K, Cregg N, Engelberts D, Takeuchi A, Fedorko L, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1578–84.
- Laffey JG, Honan D, Hopkins N, Hyvelin JM, Boylan JF, McLoughlin P. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:46–56.
- Lang JD Jr, Chumley P, Eiserich JP, Estevez A, Bamberg T, Adhami A, et al. Hypercapnia induces injury to alveolar epithelial cells via a nitric oxide-dependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279:L994–1002.
- 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;111:826–35.
- Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Muller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus ‘conventional’ protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39:847–56.
- MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: Life support in the new era. *Intensive Care Med.* 2012;38:210–20.
- Khosshbin E, Roberts N, Harvey C, Machin D, Killer H, Peek GJ, et al. Poly-methyl pentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduced transfusion requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2005;51:281–7.
- Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, Iapichino G, Samaja M, White D, et al. Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal carbon dioxide removal (LFPPV-ECCO₂R): An experimental study. *Anesth Analg.* 1978;57:470–7.
- Livigni S, Maio M, Ferretti E, Longobardo A, Potenza R, Rivalta L, et al. Efficacy and safety of a low-flow veno-venous carbon dioxide removal device: Results of an experimental study in adult sheep. *Crit Care.* 2006;10:R151.
- 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:R154.
- Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, Davies A, Brett SJ, McAuley DF, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: A systematic review. *Crit Care.* 2014;18:222.
- Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: Risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015;147:999–1007.
- Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1982–93.
- Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:152–9.
- Phua J, Kong K, Lee KH, Shen L, Lim TK. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: Effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med.* 2005;31:533–9.
- Kluge S, Braune SA, Engel M, Nierhaus A, Frings D, Ebel H, et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2012;38:1632–9.
- Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, Fanelli V, Fasano L, Terragni P, et al. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: A matched cohort study with historical control. *Crit Care Med.* 2015;43:120–7.