

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SOPORTE VITAL EXTRACORPÓREO EN CUIDADOS INTENSIVOS. PARTE 1

PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF THE EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT IN INTENSIVE CARE

CHRISTIAN AMADO CASABELLA GARCÍA¹

RESUMEN

El uso de ECMO como medio de soporte vital en casos de fallo cardiorrespiratorio catastrófico ha ido en aumento en los últimos años, y la evidencia pareciera indicar beneficios potenciales con su empleo. Sin embargo, ECMO interactúa con el sistema cardiovascular y respiratorio generando cambios en el transporte de oxígeno y las condiciones de carga de ambos ventrículos, que deben ser conocidas en detalle para asegurar la correcta aplicación del soporte vital. En la presente revisión se analizan los efectos hemodinámicos y los determinantes del transporte de oxígeno durante ECMO venovenoso y venoarterial.

Palabras clave: membrana de oxigenación extracorpórea - soporte vital.

ABSTRACT

The use of ECMO in cases of catastrophic cardiorespiratory failure has been increasing in recent years and evidence seems to indicate potential benefits from the use thereof. However, ECMO interacts with the cardiovascular and respiratory system causing changes in oxygen transport and loading conditions of both ventricles to be known in detail to ensure the correct application of life support. In this review the hemodynamic effects and determinants of oxygen transport are analyzed during veno-venous ECMO and veno-arterial ECMO.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation - life support.

REVISTA CONAREC 2014;30(126):206-211 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

¿QUÉ ES ECMO?

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una modalidad de soporte mecánico temporario del sistema respiratorio y/o cardiovascular utilizado en el tratamiento de la falla cardiopulmonar refractaria a tratamientos convencionales. La sangre del paciente es drenada del organismo desde una cánula colocada en una vena central (habitualmente femoral o yugular interna derecha), pasada a través de un oxigenador de membrana (ML) y reinfundida a través de una cánula colocada en una vena (ECMO venovenosa o VV-ECMO) o una arteria (ECMO venoarterial o VA-ECMO).

1. Director del Comité de Soporte Vital Extracorpóreo, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Miembro del Comité de Neumonología Crítica, Sociedad Argentina Terapia Intensiva. Codirector del Programa ECMO, Clínica Bazterrica. Coordinador de Cuidados Intensivos. Clínica Bazterrica-Santa Isabel. CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: chcasabella@gmail.com

El autor declara no poseer conflictos de intereses

Recibido: 17/07/2014 | Aceptado: 03/08/2014

Una bomba centrífuga es responsable de crear el gradiente de presión necesario para establecer el flujo de sangre.

CIRCUITO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC)

En su forma más simple¹ un CEC se compone de dos cánulas de gran diámetro (entre 17 y 31 Fr para un adulto de 70-80 kg), una bomba centrífuga, una tubuladura de 3/8 de pulgada de diámetro, un ML de fibras de polimetilpenteno, una fuente de oxígeno para el ML, transductores de presión para monitoreo de la presión venosa y presiones pre- y posoxigenador, un sensor ultrasónico de flujo, una unidad de intercambio de calor y una consola que controla la bomba y es la interface con el usuario. Según las necesidades de cada paciente, los circuitos pueden personalizarse e incluir otras opciones como hemofiltros para terapia de reemplazo continuo de la función renal.

CONFIGURACIÓN DEL CEC

Las distintas configuraciones de un CEC varían dependiendo del tipo de soporte que necesite el paciente. El modo VV-ECMO es el

indicado para pacientes con insuficiencia respiratoria que requieran reemplazo de la función pulmonar³ exclusivamente (síndrome de distrés respiratorio agudo, puente a transplante pulmonar) y el modo VA-ECMO es el indicado para los pacientes que requieren soporte cardiovascular^{3,4} con o sin soporte respiratorio (*shock* cardiogénico). En VV-ECMO, el oxigenador está colocado en serie con el pulmón del paciente (NL) y el principal mecanismo de mejoría de la oxigenación está dado por el aumento del contenido de oxígeno de la sangre que fluye a través del *shunt* pulmonar.

VA-ECMO requiere la canulación de una arteria mayor (femoral, subclavia o carótida en neonatología/pediatría) y es utilizado para pacientes que requieran soporte hemodinámico además del pulmonar. En este modo, el oxigenador está colocado en serie con el corazón y en paralelo con el NL. Además del intercambio gaseoso, el flujo de ECMO controla el flujo de sangre hacia los distintos órganos.

DIFERENCIAS ENTRE ECMO Y BYPASS CARDIOPULMONAR (CPB)

Si bien las bases del intercambio gaseoso y el flujo sanguíneo son similares en ambas técnicas, existen diferencias importantes entre ECMO y CPB¹. En cirugía, el objetivo del CPB es permitir operaciones sobre el corazón y por lo tanto el *bypass* venoarterial es siempre total y de corta duración. Durante el CPB hay estancamiento de sangre en la circulación pulmonar y algunas partes del circuito, por lo cual los objetivos de ACT rondan los 600 segundos. Hay también sangrado en el campo quirúrgico que es aspirado, filtrado y devuelto al paciente a través del reservorio. Como es posible el aspirado de aire a través de las cánulas venosas y a veces es necesario variar el volumen de sangre del paciente, se utiliza un reservorio venoso en la línea de drenaje. Teniendo en cuenta que la aorta está clameada y el corazón detenido, la circulación bronquial y de Tebesio causará llenado gradual y sobredistensión de cavidades izquierdas, por lo cual alguna estrategia de venteo izquierdo es un componente integral.

Al contrario, ECMO brinda generalmente un soporte parcial, permitiendo que un porcentaje variable del retorno venoso pase desde la aurícula derecha a la aorta impulsado por el corazón nativo para evitar la distensión de cavidades izquierdas y la formación de trombos intracavitarios. En los casos en que no hay función cardíaca nativa o esta es muy mala (reanimación cardiopulmonar con ECMO, deterioro muy marcado de la función ventricular) debe utilizarse venteo izquierdo. Dado que los flujos son más altos en ECMO y que no hay interfase sangre-aire, el objetivo de ACT es menor (180-200 segundos). La configuración del circuito es más sencilla, se elimina el reservorio y el equipo de aspiración. ECMO se maneja en cuidados intensivos y la duración del soporte suele ser prolongada, días a semanas de soporte completo, muchas veces con pacientes despiertos como puente a la recuperación, al trasplante o a un dispositivo de asistencia ventricular.

EL CIRCUITO EXTRACORPÓREO, PRESIONES Y GRADIENTES

El gradiente de presión necesario para establecer un flujo en el CEC es generado por una bomba centrífuga interpuesta entre la cánula de drenaje y el ML. La bomba está compuesta por un motor y un cabezal descartable. Este contiene un rodamiento de un solo punto con un eje acoplado a una turbina o rotor con múltiples aletas dentro de una pequeña caja espiralada. No hay contacto directo entre el motor y el cabezal ya que el accionamiento es magnético⁵. Los cabezales de bombas disponibles en la actualidad tienen un orificio central que permite que la sangre lave continuamente el área alrededor del rotor evitando así cualquier zona de estancamiento y la trombosis inducida por calor. El propulsor, al girar a unas 5000 revoluciones por minuto (rpm), crea un vórtice central de presión negativa que succiona sangre de la línea venosa y la impulsa hacia la periferia, donde se encuentra el orificio de salida de la bomba⁵. De allí la sangre se dirige al oxigenador y luego a la cánula de retorno. Las actuales bombas centrífugas son precarga y poscarga dependientes⁶. Esto significa que cualquier causa que genere una caída de la precarga (hipovolemia, neumotórax) o un aumento de la poscarga (acodamiento de la cánula de retorno) va a generar una disminución del flujo para un determinado valor de rpm. Por lo tanto no hay una relación directa entre la velocidad de la bomba en rpm y el flujo entregado al paciente, por lo que es necesario tener integrado un sensor de flujo. En VA-ECMO, si se apaga la bomba existe la posibilidad de flujo retrógrado, ya que la presión arterial es mayor que la venosa; por lo tanto siempre antes de apagar la bomba debe clamearse la rama arterial y luego la venosa. Se pueden identificar 3 zonas en el CEC (**Figura 1**).

Sector prebomba: sector de presión negativa. Esta va a estar determinada por las rpm de la bomba, el calibre de la cánula venosa y el estado de volemia del paciente⁶. La presión allí medida se llama presión venosa o *inlet*. En pacientes adultos, generalmente no debe ser más negativa que -70 mmHg. Cuando esta se hace excesivamente negativa, las causas habituales son una caída del retorno venoso, obstrucción o acodamiento de la línea de drenaje, aumento de la presión intratorácica (neumotórax, tos) o un diámetro inadecuadamente pequeño de la cánula venosa. En todos estos casos, la bomba gira generando succión, pero al llegar menos sangre la presión se hace más negativa. Por lo tanto, se generan a la entrada de la bomba condiciones de baja presión y alto vacío que originan cavidades de vapor en la sangre. Al exponerse a altas presiones en la salida de la bomba, las burbujas implosionan generando hemólisis¹. El fenómeno es conocido como cavitación por succión. Por lo tanto, es importante medir esta presión en forma continua. Toda manipulación del CEC en esta zona de presión negativa incluye el riesgo de entrada de aire.

Sector posbomba y preoxigenador. Es un sector de presión positiva, y en él se registran las zonas de mayor presión en el circuito. La presión allí medida se llama preoxigenador. Es la zona de mayor seguridad para intervenir en el circuito ya que el riesgo de entrada de aire es menor y, en el caso de ingresar, el ML actuaría como filtro.

Sector posoxigenador. Es un sector de presión positiva, de menor magnitud que en el sector anterior; la caída de la presión se explica por la resistencia generada por el ML (habitualmente 10 mmHg/l). La presión allí medida se llama posoxigenador y refleja la resistencia corriente abajo, incluyendo tubuladura, cánula de retorno y paciente. A este nivel las presiones no deben ser superiores a los 400-500 mmHg ya que existe riesgo de ruptura del circuito.

La presión transmembrana (presión preoxigenador – presión posoxigenador) refleja la resistencia del ML. La presencia de coágulos, fibrina o su obstrucción genera un aumento de este gradiente. No existen valores absolutos normales. Las tendencias son muy importantes, ya que un aumento progresivo del gradiente con el paso de los días advierte sobre disfunción del ML y permite el cambio programado del mismo.

INTERCAMBIO GASEOSO DURANTE ECMO

Durante ECMO, la disponibilidad de O_2 (DO_2) y la eliminación de CO_2 (VCO_2) son determinadas por la interacción de la función del oxigenador, el pulmón nativo y el gasto cardíaco.

La transferencia de gases a través del ML depende de sus características intrínsecas, tales como el área de superficie y el material y espesor de las fibras huecas que lo componen. Por otro lado, el flujo de sangre del CEC (Qecmo), el flujo del gas de barrido (GB), la fracción de O_2 y CO_2 del GB y la concentración de hemoglobina son factores manipulables por el médico que pueden modificar la DO_2 y la VCO_2 del oxigenador⁷. Los gradientes de presión de O_2 y CO_2 entre GB y la sangre que ingresa al ML son los determinantes finales de la transferencia de gases a través de este.

Los determinantes del contenido arterial de O_2 y CO_2 (CaO_2 y $CaCO_2$) se entienden mejor si se analiza la **Figura 2**. Se observa que durante VV-ECMO el ML está en serie con el NL. Una parte de la sangre proveniente de los tejidos con bajo contenido venoso de O_2 (CvO_2) ingresa al CEC por acción de la bomba, es oxigenada en el ML y luego reinfundida en una vena mayor. La sangre que llega al corazón derecho es una mezcla de sangre pobremente oxigenada del retorno venoso del paciente y de sangre bien oxigenada del CEC. El efecto fundamental de VV-ECMO es por lo tanto el aumento del CvO_2 que llega al NL. La función residual del NL se sumará a la del ML de forma tal que el VO_2 total sea igual a la suma de VO_2ML y VO_2NL . Dado que la mayoría del O_2 es transportado por la hemoglobina, la DO_2 va a ser dependiente de la concentración y saturación de ella. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que parte de la sangre oxigenada proveniente del CEC es nuevamente ingresada al mismo constituyendo la recirculación (R), la cual tiene un efecto deletéreo sobre la VO_2ML . La relación entre el Qecmo y el gasto cardíaco del paciente es uno de los determinantes más importantes del CaO_2 durante VV-ECMO⁸. Cuanto menor sea este cociente mayor será la fracción del retorno venoso que no pase por el CEC y por ende no sea oxigenado. Al contrario, cuanto mayor sea el cociente Qecmo/gasto cardíaco mayor será la fracción del retorno venoso que sea oxigenada por el ML. Esta

relación se ejemplifica en la **Figura 3**. Sin embargo, muchas veces cambios en el gasto cardíaco se acompañan de cambios en R y el resultado final puede ser diferente según cada caso.

Durante VA-ECMO debemos tener en cuenta que el ML está en paralelo con el NL y por lo tanto el CaO_2 va a depender también del gasto cardíaco del paciente y de la función del NL, pero de una forma diferente. En los casos en que la función ventricular está gravemente comprometida toda la DO_2 va a depender del DO_2ML . A medida que se recupera la función izquierda y una fracción mayor del retorno venoso pasa por las cavidades derechas lo hace también a través de la circulación pulmonar. De este modo, la función del NL pasa a ser un determinante mayor del CaO_2 . Si el NL está comprometido (edema de pulmón, neumonía, SDRA) la sangre proveniente del mismo tendrá un CaO_2 menor que la proveniente del CEC y por lo tanto la resultante será menor a la de esta última. Simultáneamente la competencia de flujo en la aorta entre el corazón y el CEC hace que en los casos de canulación arterial femoral la sangre proveniente del VI (por lo tanto pobremente oxigenada por el NL) perfunda preferentemente las ramas del arco aórtico generando hipoxemia cerebral y coronaria. La sangre bien oxigenada proveniente del CEC perfunde los miembros inferiores. Esto ha sido llamado síndrome Arlequin⁶ y puede pasar desapercibido si la muestra de gases en sangre arterial no se toma de la arteria radial derecha. Con adecuada función del NL esta complicación no ocurre.

Durante ECMO, la remoción de CO_2 es mucho más sencilla que la oxigenación^{7,9}. El ML es mucho más eficiente para eliminar CO_2 que para oxigenar. La mayor parte del CO_2 es transportado en la sangre en forma de bicarbonato¹⁰ con una concentración de aproximadamente 55 ml de CO_2 cada 100 ml sangre. Esto significa que 500 ml de sangre contienen aproximadamente la VCO_2 de un adulto (250 ml/min). Por lo tanto, con un Qecmo tan bajo como 1,5 l/min⁹ se puede remover la totalidad de la VCO_2 . Al contrario de lo que ocurre con la oxigenación la remoción de CO_2 es prácticamente independiente del Qecmo y su principal determinante es el flujo del GB⁸.

Efectos hemodinámicos de VV-ECMO y VA-ECMO

Los efectos hemodinámicos de ECMO van a depender fundamentalmente de la modalidad elegida.

VV-ECMO no debería tener efectos hemodinámicos directos, ya que la tasa de drenaje y retorno de sangre es la misma por tratarse de un circuito no complaciente. Sin embargo, VV-ECMO permite disminuir la magnitud del soporte ventilatorio^{2,6} y por lo tanto bajar la presión intratorácica aumentando la precarga del ventrículo derecho y disminuyendo la resistencias vasculares pulmonares. Simultáneamente el ingreso de sangre adecuadamente oxigenada al lecho vascular pulmonar alivia la vasoconstricción pulmonar hipóxica⁷ mejorando aún más la situación. Muchas veces la normalización de la $PaCO_2$ también contribuye a mejorar las resistencias vasculares pulmonares y la función ventricular derecha. No es infrecuente observar una disminución de la dosis de vasopresores luego del inicio de VV-ECMO en los pacientes con SDRA.

Durante VA-ECMO, la bomba está en paralelo con el corazón nativo y por lo tanto el flujo sistémico es una combinación del Qecmo y

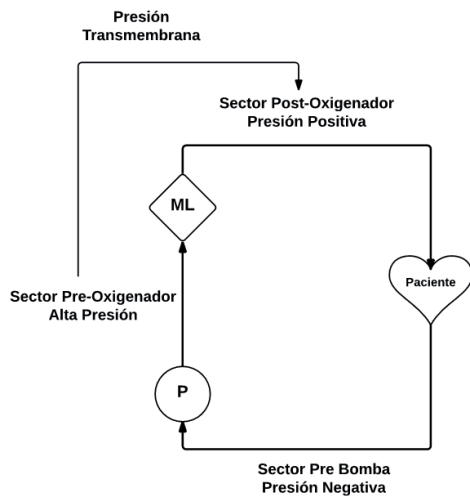


Figura 1. Se observan los diferentes sectores de un circuito básico de ECMO, con sus correspondientes presiones. P: bomba centrífuga, ML: oxigenador. Nótese que el sector pre-bomba es el sector de presión negativa del circuito, mientras que el sector preoxigenador es el de mayor presión positiva. La caída de presión en el sector posoxigenador representa la resistencia del oxigenador. Los cambios en la presión transmembrana reflejan los cambios en la resistencia del oxigenador.

del flujo remanente que pasa por el corazón del paciente. Esto lleva a una serie de cambios hemodinámicos particulares.

Pérdida de la pulsatilidad: en la medida en que todo el retorno venoso es desviado al CEC, la eyección ventricular es abolida, y por lo tanto el trazado de presión arterial se vuelve una línea plana de acuerdo con el patrón de presión generada por la bomba centrífuga¹. Sin embargo, casi nunca ECMO permite desviar todo el retorno venoso^{1,6,7}, y se calcula que aproximadamente el 20% del retorno venoso sigue fluyendo por la circulación pulmonar. Si la función ventricular izquierda permite la eyección esto se observa como pequeñas ondas de pulsatilidad reducida.

Reducción de la precarga: al desviar la mayor parte del retorno venoso hacia el CEC, ECMO reduce la precarga del VD y por lo tanto el llenado ventricular izquierdo también. Sin embargo, debe considerarse que en los casos en que el ventrículo izquierdo es incapaz de abrir la válvula aórtica, el flujo de sangre desde la circulación bronquial y de Tebesio dilata el VI. De este modo, aunque disminuya el flujo sanguíneo pulmonar, la precarga del VI todavía puede ser un problema.

Aumento de la postcarga izquierda: el retorno de sangre al sistema arterial lleva a un aumento de la postcarga del VI que es proporcional al Q_{ecmo} ¹¹ y no parece estar influida por el sitio de canulación (subclavia vs. femoral). La combinación de aumento de la postcarga y la disfunción izquierda subyacente pueden llevar a valores elevados de presiones de fin de diástole del VI, originando aumento del estrés parietal, consumo miocárdico de oxígeno y empeoramiento del fallo izquierdo. El aumento de la presión auricular izquierda determina edema pulmonar y en casos extremos hemorragia alveolar. Estas condiciones se vuelven aún peores en

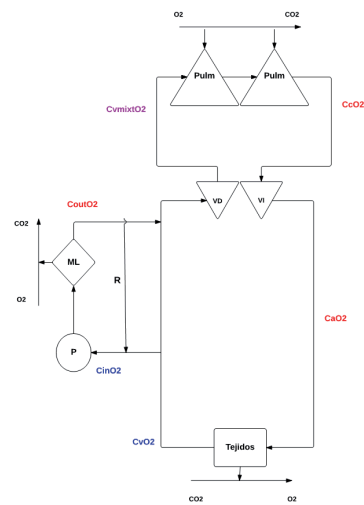


Figura 2. Contenidos de oxígeno en los distintos sectores de un CEC y de la circulación nativa del paciente durante VV-ECMO. CvO_2 : contenido venoso de O_2 . $CinO_2$: contenido de O_2 a la entrada al CEC. $CoutO_2$: contenido de O_2 a la salida del oxigenador. $CvmixO_2$: contenido de O_2 de la arteria pulmonar. CcO_2 : contenido capilar de O_2 . CaO_2 : contenido arterial de O_2 . R: recirculación. P: bomba centrífuga. ML: oxigenador. VD y VI: ventrículo derecho e izquierdo. Pulm: pulmones. Para más detalles véase el texto.

presencia de insuficiencia mitral. Cuando coexisten disfunción y dilatación izquierda severa, el ventrículo puede incluso ser incapaz de abrir la válvula aórtica, lo cual se observa como pérdida de la pulsatilidad en la onda de pulso. Puede aparecer trombosis aórtica, intracavitaria e incluso en las venas pulmonares. Durante VA-ECMO pueden ocurrir arritmias, fibrilación ventricular e incluso asistolia. Cuando esto ocurre, aunque la perfusión sistémica esté mantenida por el CEC, las condiciones de carga del VI empeorarán aún más. Estos ejemplos no hacen más que resaltar la necesidad de lograr una adecuada descarga del VI durante el VA-ECMO.

Existen diferentes estrategias para minimizar estas complicaciones. Restaurar un ritmo adecuado es esencial. Igualmente mantener cierto grado de soporte inotrópico para mejorar la contractilidad izquierda. Las resistencias vasculares sistémicas pueden ser disminuidas con el uso de vasodilatadores. También debería considerarse el veteo de cavidades izquierdas. El uso combinado de ECMO y balón de contrapulsación (IABP) podría ser beneficioso¹² ya que IABP favorece el llenado diastólico, reduce la poscarga VI y el consumo miocárdico de O_2 . Como vemos, los efectos hemodinámicos de VA-ECMO son complejos de analizar y dependen de la interacción entre Q_{ecmo} , función sistólica residual y función valvular. No se reducen simplemente a considerar que ECMO aumenta la poscarga y disminuye la precarga VI. Pareciera ser esencial el monitoreo frecuente con ecocardiografía ya que muchas veces la resultante de esta interacción es impredecible y cambiante según la situación clínica y temporal del paciente.

CONCLUSIONES

Si bien comparten características (presiones en el circuito, determinantes de la transferencia de O_2 y CO_2 a través del ML), el VA-ECMO y el VV-ECMO tienen diferencias importantes. El VV-

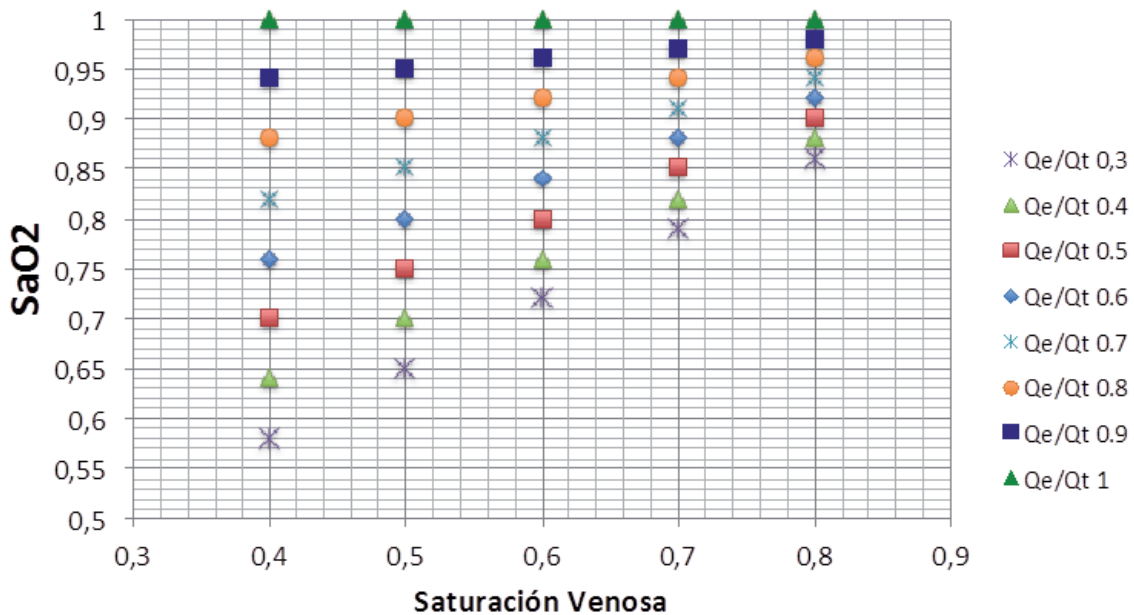


Figura 3. Relación entre saturación arterial de O_2 y saturación venosa de O_2 (al ingreso al CEC) para diferentes relaciones entre gasto cardíaco (Q_t) y flujo de circulación extracorpórea (Q_e). Se asume en el presente modelo que no hay recirculación. Nótese que para cualquier valor de saturación venosa de O_2 cuanto menor sea la relación Q_t/Q_e menor será la saturación arterial. Del mismo modo, para un determinado valor de saturación venosa una caída de la relación Q_t/Q_e determinará una caída de la saturación arterial de oxígeno.

ECMO es un soporte hemodinámicamente neutral que puede mejorar en forma secundaria las condiciones ventriculares de rechas en el contexto de fallo respiratorio agudo. El principal mecanismo de mejoría de la oxigenación en estos casos está dado por el aumento del $C_{vmixto}O_2$ y por ende del contenido de O_2 del *shunt* pulmonar. La relación $Q_{ecmo}/gasto$ cardíaco es el principal determinante del CaO_2 . EL VA-ECMO tiene interacciones complejas con ambos ventrículos. Disminuye la precarga del VD y por ende del VI al desviar parte del retorno venoso al CEC. Sin embargo, aumenta la poscarga del VI, por el retorno de sangre del CEC a la aorta. Los efectos netos de esto sobre la función y dimensiones del VI dependen fundamentalmente del grado de disfunción VI previa, del Q_{ecmo} y del retor-

no venoso nativo remanente, así como del ritmo cardíaco y la función valvular (presencia de insuficiencia mitral y/o aórtica). En condiciones de disfunción severa del VI, este puede ser incapaz de abrir la válvula aórtica y generar volumen sistólico, aumentando progresivamente sus dimensiones a medida que se va llenando. En estos casos debe considerarse la disminución del Q_{ecmo} , uso de vasodilatadores e inotrópicos, venteo de cavidades izquierdas y uso de IABP. El ECMO es una medida de soporte vital avanzado que interactúa de manera compleja tanto con la función ventricular como con el transporte de oxígeno a los tejidos. Es de fundamental importancia conocer estas interacciones para poder aplicar de manera adecuada este soporte y brindar al paciente la mejor posibilidad de sobrevida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Bartlett R. ECMO: extracorporeal life support in critical care. 4th Ed. ELSO. Ann Arbor, Michigan: USA; 2012.
2. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-1363.
3. ELSO Registry, www.else.org/registry/statistics, enero 2014.
4. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Léger P, et al. Outcomes and long term quality of life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008;36(5):1404-1411.
5. Mendler N, Pödechtl F, Feil G, Hiltmann P, Sebening F. Seal less centrifugal blood pump with magnetically suspended rotor: rot a flow. *Artificial Organs* 1995;19(7):620-624.
6. Sidebotham D, Allen SJ, McGeorge A, Ibbott N, Willcox T. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults: Practical Aspects of Circuits, Cannulae, and Procedures. *Journ Cardiothoracic Vasc Anesth* 2012;26(5):893-909.
7. Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A. Editors: ECMO: extracorporeal life support in adults. Springer Verlag; Italia: 2014.

8. Schmidt M, Tachon G, Devilliers CH, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intens Care Med* 2013;39:838-846
9. Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA. Bench to bedside review: extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Crit Care* 2012;16:232.
10. Jensen FB. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta Physiol Scand* 2004;182(3):215-227.
11. Bavaria JE, Ratcliffe MB, Gupta KB, Wenger RK, Bogen DK, Edmunds LH Jr, et al. Changes in left ventricular systolic wall stress during biventricular circulatory assistance. *Ann Thorac Surg* 1988;45:526-532.
12. Doll N, Fabricius A, Borger MA, Bucerius J, Doll S, Krämer K, et al. Temporary extracorporeal membrane oxygenation in patients with refractory postoperative cardiogenic shock – a single center experience. *J Card Surg* 2003.18(6):512-518.