



## Does measuring veno-arterial carbon dioxide difference compare to predicting a hockey game's final score?

André Denault, MD PhD FRCPC FASE FCCS ABIM-CCM  · Jean-Gilles Guimond, MD FRCPC FCCP

Received: 16 October 2020/Revised: 3 November 2020/Accepted: 4 November 2020/Published online: 6 January 2021  
© Canadian Anesthesiologists' Society 2021

A hockey game is a very dynamic process divided into three periods. Predicting the winning team when the puck drops, as the game gets under way, can be a difficult task. Nevertheless, when one of the teams outscores the other and there is little time remaining, the outcome then becomes easier to predict and, eventually, confirms itself. By comparison, predicting the outcome of critically ill patients in the intensive care unit (ICU) is also a very dynamic process. Clinicians and researchers have been pursuing this goal for years, trying to find the appropriate markers, alone or in combination, for inadequate perfusion, treatment response, outcome and the appropriate timing for their use. Can we now predict how the game will end? Let's start by reviewing some basic concepts.

From a physiologic standpoint, oxygen delivery ( $DO_2$ ) is set to satisfy oxygen consumption ( $VO_2$ ) with the oxygen extraction ratio (OER) adjusting itself for varying  $DO_2$  conditions in health and disease. Oxygen consumption/oxygen delivery dependency is well described in a variety of shock states and can be monitored by the mixed venous oxygen saturation as well as lactate levels.<sup>1</sup> In patients with shock, we typically use central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) and lactate values to help classify and stratify the type of shock.

Reduced ScvO<sub>2</sub> is typical of an increase in OER to compensate for insufficient  $DO_2$  as in cardiogenic or

hemorrhagic shock. It can also be seen in insufficiently resuscitated septic shock or with accompanying myocardial depression.<sup>2</sup> Normal or elevated ScvO<sub>2</sub> values may be typical of well-resuscitated septic shock with a decreased OER, despite hyperlactatemia. Central venous oxygen saturation interpretation may become somewhat of a challenge as its variability can depend on a number of physiologic parameters such as arterial oxygen desaturation and anemia, amongst many underlying abnormalities. Thus, variations in ScvO<sub>2</sub> may often be linked to physiologic compensation of these abnormalities and not necessarily reflect the underlying shock state.

Lactate will be elevated regardless of the type of shock and correlates with outcome.<sup>1</sup> Nevertheless, despite successful resuscitation, lactate clearance is slow<sup>3</sup> and dependent on normal liver function, thus it is of limited utility to track rapid responses to resuscitation strategies.

Measurements of the venous and arterial carbon dioxide partial pressures (PvCO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub>) have drawn less attention. Nevertheless, several studies have shown that an increase in the difference between the PvCO<sub>2</sub> and the PaCO<sub>2</sub> (or *delta PCO<sub>2</sub>* — VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub>; normal value 2–6 mmHg)<sup>4</sup> is present in different forms of shock states of various origins, such as cardiac arrest,<sup>5</sup> cardiogenic shock,<sup>6</sup> hemorrhagic shock,<sup>7</sup> obstructive shock as in cardiac tamponade,<sup>8</sup> septic shock,<sup>9</sup> and difficult separation from cardiopulmonary bypass.<sup>10</sup> The relationship between ScvO<sub>2</sub>, lactate, and VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> gradients is summarized in the Table for different shock states.

Using the Fick equation and assuming a linear relation between the total carbon dioxide content and the PCO<sub>2</sub>,<sup>11</sup> the  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> is directly related to carbon dioxide production and inversely related to the cardiac output.<sup>12</sup> In cardiac arrest, both lactate and PvCO<sub>2</sub> from the coronary sinus increase significantly.<sup>13</sup> The PvCO<sub>2</sub> will also significantly

A. Denault, MD PhD FRCPC FASE FCCS ABIM-CCM (✉)  
Department of Anesthesiology, Montreal Heart Institute,  
Université de Montréal, 5000 Belanger Street, Montreal, QC  
HIT 1C8, Canada  
e-mail: andre.denault@umontreal.ca

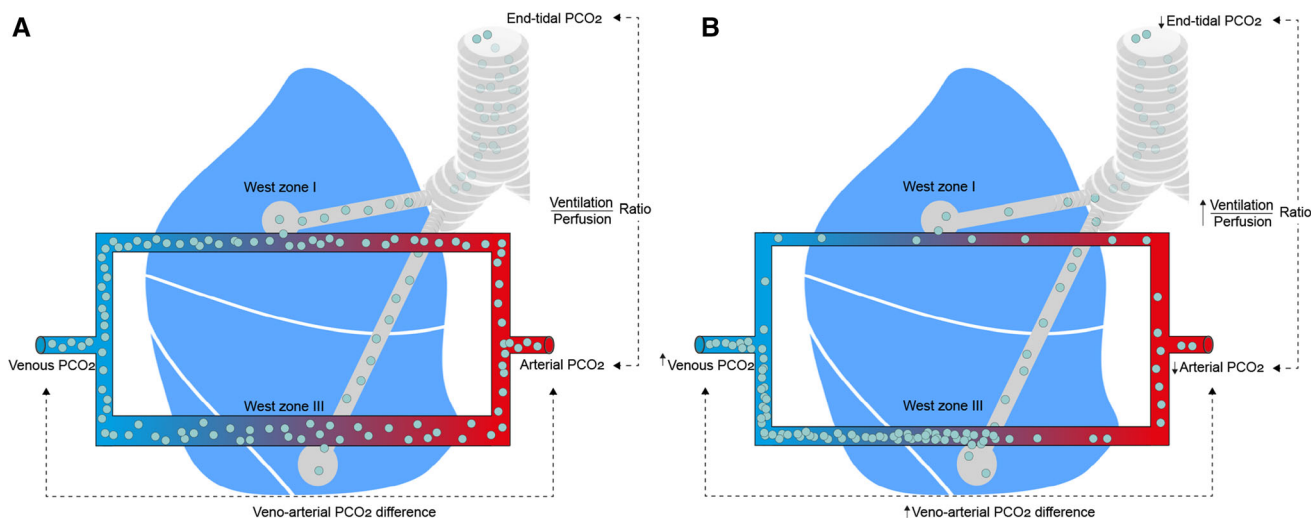
J.-G. Guimond, MD FRCPC FCCP  
Critical Care Division and Department of Medicine, Centre  
Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

increase during ischemia of the brain, kidneys, and gastrointestinal tract.<sup>14</sup> As mentioned by Johnson and Weil, ischemia is characterized by both an oxygen deficit and an excess in carbon dioxide.<sup>14</sup> How can we explain elevated VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> in shock states?

Figure 1A illustrates one of the proposed mechanisms of VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub>. Normally, the PvCO<sub>2</sub> entering the right atrium is about 4–6 mmHg higher than the PaCO<sub>2</sub>. The lower PaCO<sub>2</sub> is a result of normal ventilation and passive diffusion of carbon dioxide from the capillaries to the alveoli. The end-tidal carbon dioxide (ETCO<sub>2</sub>) is typically lower than the PaCO<sub>2</sub> (by 4–6 mmHg) because of physiologic dead-space that dilutes the PaCO<sub>2</sub>. For

instance, in a normally ventilated patient, approximate values for the different PCO<sub>2</sub> variables would be a PvCO<sub>2</sub> of 44 mmHg, a PaCO<sub>2</sub> of 40 mmHg, and an ETCO<sub>2</sub> of 36 mmHg. Those values may vary slightly in patients depending on basal metabolism, cardiac function, and lung performance (dead-space and ventilation parameters).

When cardiac function is reduced (Fig. 1B), PvCO<sub>2</sub> increases. Both reduction in blood flow and increase in carbon dioxide production are responsible for this increase in PvCO<sub>2</sub>, as increased carbon dioxide production stems from bicarbonate buffering of hydrogen ions due to increased lactate production.<sup>14</sup> The PvCO<sub>2</sub> arriving in the right atrium is therefore higher. The increase in PvCO<sub>2</sub>



**Fig. 1** A) Normal heart-lung interaction and PCO<sub>2</sub>. Venous carbon dioxide partial pressure (PCO<sub>2</sub>) arrives to the right atrium and enters the pulmonary circulation in both the dependent (West III zone) and non-dependent (West I zone) of the lung. Ventilation and passive diffusion of carbon dioxide result in a lower arterial PCO<sub>2</sub>. The end-tidal PCO<sub>2</sub> would be the same as the alveolar PCO<sub>2</sub> if there would be no dilution from dead-space ventilation. This explains why the end-tidal PCO<sub>2</sub> is lower than the arterial PCO<sub>2</sub>. The veno-arterial PCO<sub>2</sub> difference is the difference between the venous and the arterial PCO<sub>2</sub> and should normally be between 2 and 6 mmHg.<sup>4</sup> The end-tidal carbon dioxide will be influenced by the ventilation/perfusion ratio. B) Mechanism of elevated veno-arterial carbon dioxide partial pressure gradients (VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub>). Venous PCO<sub>2</sub> increases when cardiac output is reduced. When venous PCO<sub>2</sub> arrives to the right atrium, it will preferentially enter into the pulmonary circulation in the dependent region (West III zone) compared with the non-dependent (West I zone) region of the lung. Stagnation of the venous PCO<sub>2</sub> and preserved ventilation of carbon dioxide will result in a much lower arterial PCO<sub>2</sub>. Because of the reduced pulmonary perfusion, the increase in dead-space and the increased ventilation/perfusion ratio, the end-tidal PCO<sub>2</sub> will also be significantly reduced. The veno-arterial PCO<sub>2</sub> difference will increase and a pseudo-respiratory alkalosis will be present.<sup>16</sup> The arterial pH is alkalotic with low PaCO<sub>2</sub> and the venous pH is acidotic with elevated PvCO<sub>2</sub>. PvCO<sub>2</sub> = venous and arterial carbon dioxide partial pressures. A) Interaction normale coeur-poumon et PCO<sub>2</sub>. La pression partielle de dioxyde de carbone veineux (PCO<sub>2</sub>) arrive à l'oreillette droite et entre dans la circulation pulmonaire tant dans la

zone dépendante (zone 3 de West) que dans la zone non dépendante (zone 1 de West) du poumon. La ventilation et la diffusion passive du dioxyde de carbone entraînent une baisse de la PCO<sub>2</sub> artérielle. La PCO<sub>2</sub> télé-expiratoire serait identique à la PCO<sub>2</sub> alvéolaire s'il n'y avait pas de dilution par la ventilation de l'espace mort. Cela explique pourquoi la PCO<sub>2</sub> télé-expiratoire est inférieure à la PCO<sub>2</sub> artérielle. La différence de PCO<sub>2</sub> veino-artérielle est la différence entre les PCO<sub>2</sub> veineuse et artérielle et devrait normalement se situer entre 2 et 6 mmHg.<sup>4</sup> Le dioxyde de carbone télé-expiratoire sera influencé par le ratio de ventilation/perfusion. B) Mécanisme de gradients de pression partielle élevée de dioxyde de carbone veino-artériel (VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub>). La PCO<sub>2</sub> veineuse augmente lorsque le débit cardiaque est diminué. Lorsque la PCO<sub>2</sub> atteint l'oreillette droite, elle entre de manière préférentielle dans la circulation pulmonaire de la zone dépendante (zone 3 de West) plutôt que dans la zone non dépendante (zone 1 de West) du poumon. La stagnation de la PCO<sub>2</sub> veineuse et la ventilation préservée du dioxyde de carbone se traduiront par une PCO<sub>2</sub> artérielle beaucoup plus basse. En raison de la réduction de la perfusion pulmonaire, de l'augmentation de l'espace mort et de l'augmentation du ratio ventilation/perfusion, la PCO<sub>2</sub> télé-expiratoire sera également considérablement réduite. La différence de PCO<sub>2</sub> veino-artérielle augmentera et une alcalose pseudo-respiratoire sera présente.<sup>16</sup> Le pH artériel est en alcalose avec une PaCO<sub>2</sub> basse et le pH veineux en acidose avec une PvCO<sub>2</sub> élevée. PvCO<sub>2</sub> = pressions partielles veineuse et artérielle du dioxyde de carbone.

**TABLE** ScvO<sub>2</sub>, lactates, VA-ΔPCO<sub>2</sub> and various shock types and VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> relationships\*

Shock category	ScvO <sub>2</sub> (normal value > 70%)	Lactate (normal value < 2 meq·L <sup>-1</sup> )	VA-ΔPCO <sub>2</sub> gradient (normal value < 6 mmHg)
Cardiogenic, hypovolemic, and obstructive	< 70%	> 2	> 6
Septic shock subtypes			
-hypovolemic	< 70%	> 2	> 6
-normovolemic	< 70%	< 2	< 6
-myocardial depression	< 70%	> 2	> 6

\*ScvO<sub>2</sub> will depend on SaO<sub>2</sub>, hemoglobin, volume status, and cardiac output. ScvO<sub>2</sub> may decrease in most shock states with tissue hypoxia, aside from advanced septic shock with paradoxically low oxygen extraction ratios. Lactate can increase in all shock states if dysoxia is present with VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> imbalance (as in type A lactic acidosis). Both ScvO<sub>2</sub> and lactate correct slowly. The difference between the PvCO<sub>2</sub> and the PaCO<sub>2</sub> (or *delta PCO<sub>2</sub>* — VA-ΔPCO<sub>2</sub>) correlates inversely with cardiac output. An elevated gradient reflects tissue hypoxia and corrects rapidly if the underlying cause is corrected. Following all three parameters may be better suited to correct different aspects of abnormal VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> relationships than isolated values. Persistent abnormalities for all three have been related to worse survival prognosis.

SaO<sub>2</sub> = oxygen saturation; ScvO<sub>2</sub> = central venous oxygen saturation; VA-ΔPCO<sub>2</sub> = veno-arterial carbon dioxide partial pressure gradients; VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> = oxygen consumption/oxygen delivery.

occurs rapidly, within a few minutes. When the underlying etiology is corrected, it will also normalize as rapidly<sup>15</sup> (Fig. 2). In shock states, because the pulmonary blood flow is reduced, the carbon dioxide delivered to the lungs for excretion is proportionately reduced in relation to cardiac output, leading the PvCO<sub>2</sub> to further increase from stagnation. In addition, preferential perfusion of the dependent lung regions (West zone III) may occur with minimal perfusion of the non-dependent regions (West zone I), leading to a physiologic dead-space increase due to modifications in the ventilation/perfusion ratio, independent of ventilatory parameters. Therefore, the washout of alveolar carbon dioxide and PaCO<sub>2</sub> reduction will be proportional to the severity of the shock state. This explains the term “pseudo-respiratory alkalosis” observed in severe myocardial depression, with reduced pulmonary perfusion but preserved alveolar ventilation.<sup>16</sup> This will lead to the arterial pH being alkalotic with a low PaCO<sub>2</sub> and the venous pH being acidotic with an elevated PvCO<sub>2</sub>. Because of the reduction in pulmonary perfusion and increased dead-space, the ETCO<sub>2</sub> will also be reduced. The ETCO<sub>2</sub> reduction will be proportional to the reduction in cardiac output.<sup>17</sup> In severe cases, such as in cardiac arrest, the inability to buffer carbon dioxide has been proposed as a potential mechanism to explain hepatic and portal venous gas, as seen with ultrasound in these patients.<sup>18</sup> The presence of venous gas possibly originating from carbon dioxide coming out of solution in low cardiac output state can be visualized with ultrasound and is associated with a poor prognosis.<sup>19</sup>

One must note that the mechanisms resulting in elevated VA-ΔPCO<sub>2</sub> can be influenced by several factors. For

instance, as published several years ago, VA-ΔPCO<sub>2</sub> gradients are absent if there is no ventilation.<sup>6</sup> In fact, the degree of ventilation will also influence the VA-ΔPCO<sub>2</sub> value. For the same reduction in cardiac output, larger VA-ΔPCO<sub>2</sub> gradients will be observed if patients are hyperventilated.<sup>20</sup> One must beware of this “false” increase in the VA-ΔPCO<sub>2</sub> gradient, unrelated to cardiac output worsening. Hypothermia can also influence this value, as oxygen consumption and carbon dioxide production are decreased accordingly. Finally, authors have also shown that VA-ΔPCO<sub>2</sub> increases during ischemic hypoxia but not during hypoxic hypoxia. Therefore, this measure is mostly influenced by cardiac output. Thus, a normal VA-ΔPCO<sub>2</sub> gradient does not exclude tissue hypoxia, particularly in high blood flow states.<sup>21</sup>

Despite these limitations, correction of an abnormal VA-ΔPCO<sub>2</sub> gradient can be considered a goal-directed therapy, as elevated values might indicate inadequately resuscitated patients<sup>9,21,22</sup> and dysoxia.<sup>23</sup> Algorithms on the use of tissue oxygenation indices and combining VA-ΔPCO<sub>2</sub> have been proposed.<sup>11,21,24–26</sup> In addition, persistently elevated VA-ΔPCO<sub>2</sub> gradients have been associated with poor outcomes in septic shock,<sup>27–33</sup> high-risk surgery,<sup>34</sup> and cardiac surgery.<sup>35,36</sup> Nevertheless, some studies have observed only modest<sup>27,37</sup> or limited predictive ability<sup>38–40</sup> such as the current study published in this issue of the *Journal* by Huetter *et al.*<sup>41</sup>

This retrospective study of 5,151 cardiac surgical patients over a decade, ended in 2018. The authors measured ScvO<sub>2</sub>, lactate, and VA-ΔPCO<sub>2</sub> at three identical time points: on admission to the ICU and on

days 1 and 2, irrespective of the underlying hemodynamic status. The primary outcome was the presence of at least one adverse postoperative outcome including ICU mortality, hemopericardium or tamponade, resuscitated cardiac arrest, acute kidney injury, major bleeding, mesenteric ischemia, acute hepatic failure, or pneumonia. The authors used logistic regression and measured receiver-operating characteristic curves (ROC) for each of the three perfusion parameters. Adverse outcomes were present in 38% of their cohort. Both lactate and VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> gradients were higher in patients with complications, but the ScvO<sub>2</sub> was not. Nevertheless, the predictive ability or ROC values for both the VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> and ScvO<sub>2</sub> were below 0.6, rendering them of poor diagnostic value, as the authors correctly emphasize in their discussion. The same can be said of lactate area-under-the-curve (AUC) results between 0.63 and 0.65 for all time point measurements (as a reminder, an AUC of 0.5 is obtained when a diagnostic test has no discriminative capacity whatsoever). With regards to the VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> gradient results, with or without adverse outcomes, albeit above 6 mmHg for the *adverse outcomes* group, values between days 1 and 2 differed by only 1 mmHg between groups and were reported as statistically significant. The *no adverse outcomes* group day 2 median value of 8 mmHg remains to be explained.

This is one of the largest studies in which three perfusion parameters were measured in patients. The retrospective nature of this study remains a limiting factor. In a much smaller prospective study on 115 high-risk surgical patients, Robin *et al.* obtained a higher ROC value of 0.86 for the VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> gradient as predictive of postoperative complications, as similar parameters were measured at admission, as well as six and 12 hr later.<sup>34</sup> Both elevated VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> and the sequential organ failure assessment score were independently associated with postoperative complications, and lactate was not.

More frequent measurements of a biomarker related to hypoperfusion, in close relationship to hemodynamic instability, should logically provide a better appreciation of the severity of organ dysoxia. Time is also of the essence. In the current study, measurements were obtained routinely at the same time point for all patients, independently of the underlying hemodynamic status. As VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> can rapidly change during resuscitation within minutes (Fig. 2), a random measurement may not necessarily capture the most critical period in which organ perfusion is compromised or rapidly corrected. This study shows that fixed time point measurements, unrelated to hemodynamic instability, are of poor prognostic value.

In a proposed algorithm of elevated VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub>, Gavelli *et al.* suggested the bedside ultrasound evaluation of

cardiac contractility be done in such patients.<sup>21</sup> They also developed a ratio with the arterio-venous oxygen content difference as the numerator and the VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> as the denominator. A ratio  $\geq 1.4$  correlated best with elevated lactate.<sup>24</sup> Therefore, a combination of perfusion variables might be superior to individual variables in predicting outcomes.

As with other monitors of clinical status, such as an electrocardiogram, burst suppression, and brain or tissue oximetry,<sup>42</sup> VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> is a *marker* more so than a *causal mediator*. It indicates a serious circulatory problem. Nevertheless, as has been shown with many other biological markers and hemodynamic variables in the ICU, it is the physician's reaction to these abnormal values that will determine the outcome. With regards to this aspect, the rapid bedside identification with ultrasound of the etiology of a shock state and appropriate correction of the underlying cause of an elevated VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> gradient should help us strive towards decreasing mortality.

As both authors of this editorial have been playing hockey for a number of years, they know you can't predict the outcome of a hockey game by looking at three still snapshot pictures of players interacting in the first, second, and third periods, while missing the action when a goal is scored. Hockey is a dynamic process, as is a patient's evolution in the ICU. Predicting the result of a hockey game based on limited information is challenging, as is a patient's outcome.

## Peut-on comparer la mesure de la différence de dioxyde de carbone veino-artériel à la prédiction du résultat final d'un match de hockey?

Un match de hockey est un processus très dynamique divisé en trois périodes. Il est difficile de prédire quelle équipe gagnera lorsque la rondelle touche la glace au début de la partie. Toutefois, lorsque l'une des équipes prend le dessus et que les minutes avant la fin de la joute sont comptées, le résultat devient alors plus facile à prévoir et, finalement, se confirme. En comparaison, la prédiction du devenir clinique des patients gravement malades à l'unité de soins intensifs (USI) constitue aussi un processus très dynamique. Les cliniciens et les chercheurs poursuivent cet objectif depuis des années, en essayant de trouver les bons marqueurs, utilisés seuls ou en combinaison, d'une perfusion inadéquate, de réponse au traitement, et du devenir clinique ainsi que ... ainsi que le moment opportun

pour les utiliser. Pouvons-nous prédire maintenant comment la partie se terminera? Commençons par revoir quelques concepts de base.

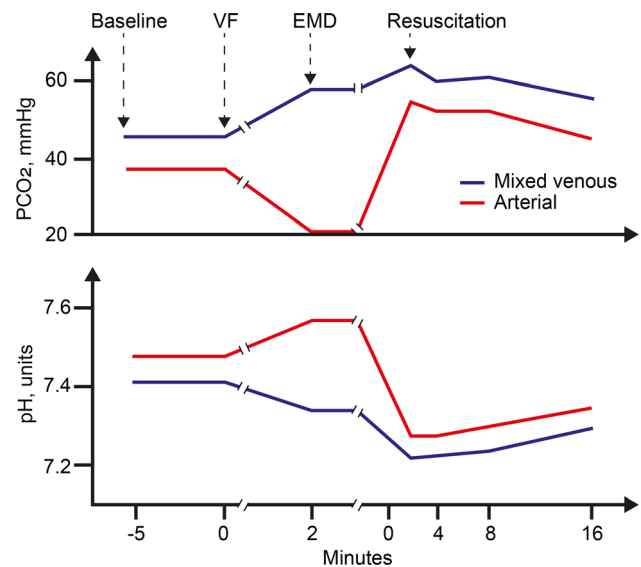
D'un point de vue physiologique, l'apport d'oxygène ( $DO_2$ ) est réglé de manière à satisfaire la consommation d'oxygène ( $VO_2$ ), le ratio d'extraction d'oxygène (REO) s'ajustant en fonction de diverses conditions de  $DO_2$  chez les sujets sains ou malades. La dépendance entre consommation et apport d'oxygène est bien décrite dans plusieurs états de choc et peut être monitorée en surveillant la saturation veineuse mixte en oxygène ainsi que les taux de lactate.<sup>1</sup> Chez les patients en état de choc, nous utilisons généralement la saturation veineuse centrale en oxygène ( $ScvO_2$ ) et les valeurs de lactate pour catégoriser et stratifier le type de choc.

Une  $ScvO_2$  réduite est typique d'une augmentation du REO pour compenser une  $DO_2$  insuffisante, comme c'est le cas lors d'un choc cardiogénique ou hémorragique. On peut également observer ce phénomène lors d'un choc septique insuffisamment réanimé ou avec une dépression myocardique l'accompagnant.<sup>2</sup> Des valeurs normales ou élevées de  $ScvO_2$  peuvent être typiques d'un choc septique bien réanimé avec un REO diminué, malgré une hyperlactatémie. L'interprétation de la saturation veineuse centrale en oxygène peut devenir difficile car sa variabilité peut dépendre de plusieurs paramètres physiologiques tels que la désaturation artérielle en oxygène et l'anémie, entre autres. Ainsi, les variations de la  $ScvO_2$  sont souvent liées à une compensation physiologique de ces anomalies et ne reflètent pas nécessairement l'état de choc sous-jacent.

Quel que soit le type de choc, le taux de lactate sera élevé et sera corrélé ... et sera corrélé aux complications et au devenir clinique.<sup>1</sup> Néanmoins, malgré une réanimation réussie, la clairance du lactate est un processus lent<sup>3</sup> et dépend d'une fonction hépatique normale; cette mesure n'a donc qu'une utilité limitée pour suivre les réponses rapides aux stratégies de réanimation.

La mesure des pressions partielles de dioxyde de carbone veineux et artériel ( $PvCO_2$  et  $PaCO_2$ ) a moins attiré l'attention des chercheurs. Plusieurs études ont cependant démontré qu'une augmentation de la différence entre la  $PvCO_2$  et la  $PaCO_2$  (ou  $\Delta PCO_2$  — VA- $\Delta PCO_2$ ; valeurs normales de 2–6 mmHg)<sup>4</sup> est présente dans différentes formes d'états de choc d'origines diverses, comme par exemple lors d'un arrêt cardiaque,<sup>5</sup> d'un choc cardiogénique,<sup>6</sup> d'un choc hémorragique,<sup>7</sup> d'un choc obstructif comme en cas de tamponnade cardiaque,<sup>8</sup> d'un choc septique<sup>9</sup> ou d'un sevrage difficile de la circulation extracorporelle.<sup>10</sup> La relation entre la  $ScvO_2$ , le taux de lactate et les gradients de VA- $\Delta PCO_2$  est résumée dans le tableau décrivant les différents états de choc.

En se fondant sur l'équation de Fick et sur l'hypothèse d'une relation linéaire entre le contenu total en dioxyde de



**Fig. 2** Cardiac arrest and veno-arterial carbon dioxide partial pressure gradients (VA- $\Delta PCO_2$ ). Changes in carbon dioxide partial pressure ( $PCO_2$ ) and pH during ventricular fibrillation (VF), electromechanical dissociation (EMD), and resuscitation. The mixed venous gas is in blue and the arterial gas is in red. Note the rapid increase of VA- $\Delta PCO_2$  and the arterial “pseudo-respiratory alkalosis” during the VF and their rapid reversal following resuscitation. (modified with permission from Grundler *et al.*).<sup>15</sup> Arrêt cardiaque et gradients de pression partielle de dioxyde de carbone veino-artériel (VA- $\Delta PCO_2$ ). Changements dans la pression partielle de dioxyde de carbone ( $PCO_2$ ) et le pH pendant la fibrillation ventriculaire (FV), la dissociation électromécanique (DEM) et la réanimation. Le gaz veineux est en bleu et le gaz artériel en rouge. À noter l'augmentation rapide de VA- $\Delta PCO_2$  et l'« alcalose pseudo-respiratoire » artérielle pendant la FV et leur correction rapide après la réanimation (modifié avec la permission de Grundler *et coll.*).<sup>15</sup>

carbone et la  $PCO_2$ ,<sup>11</sup> la  $\Delta PCO_2$  est directement liée à la production de dioxyde de carbone et inversement liée au débit cardiaque.<sup>12</sup> Lors d'un arrêt cardiaque, le taux de lactate et la  $PvCO_2$  provenant du sinus coronaire augmentent de manière significative.<sup>13</sup> La  $PvCO_2$  augmentera également de manière significative pendant une ischémie cérébrale, rénale, et du tractus gastro-intestinal.<sup>14</sup> Comme le mentionnent Johnson et Weil, l'ischémie se caractérise à la fois par un déficit en oxygène et un excès de dioxyde de carbone.<sup>14</sup> Comment peut-on expliquer l'augmentation de la VA- $\Delta PCO_2$  dans les états de choc?

La figure 1A illustre l'un des mécanismes proposés de la VA- $\Delta PCO_2$ . Normalement, la  $PvCO_2$  dans l'oreillette droite est approximativement 4-6 mmHg plus élevée que la  $PaCO_2$ . La  $PaCO_2$  plus basse est le résultat d'une ventilation normale et de la diffusion passive du dioxyde de carbone des capillaires aux alvéoles. Le dioxyde de carbone télé-expiratoire ( $ETCO_2$ ) est généralement inférieur à la  $PaCO_2$  (de 4 à 6 mmHg) en raison de

l'effet espace mort qui dilue la  $\text{PaCO}_2$ . Par exemple, chez un patient normalement ventilé, les valeurs approximatives des différentes variables de  $\text{PCO}_2$  seraient une  $\text{PvCO}_2$  de 44 mmHg, une  $\text{PaCO}_2$  de 40 mmHg, et un  $\text{ETCO}_2$  de 36 mmHg. Ces valeurs peuvent varier légèrement chez les patients en fonction de leur métabolisme basal, de leur fonction cardiaque et de leur statut pulmonaire (les paramètres liés à l'espace mort et à la ventilation).

Lorsque la fonction cardiaque est réduite (figure 1B), la  $\text{PvCO}_2$  augmente. La réduction du débit sanguin et l'augmentation de la production de dioxyde de carbone sont toutes deux responsables de cette augmentation de  $\text{PvCO}_2$ , étant donné que l'augmentation de la production de dioxyde de carbone provient de l'effet tampon du bicarbonate sur les ions hydrogène en raison de l'augmentation de la production de lactate.<sup>14</sup> La  $\text{PvCO}_2$  arrivant dans l'oreillette droite est donc plus élevée. L'augmentation de la  $\text{PvCO}_2$  se produit rapidement, en quelques minutes seulement. Lorsque l'étiologie sous-jacente est corrigée, elle se normalisera tout aussi rapidement (figure 2).<sup>15</sup> Dans les états de choc, parce que le débit sanguin pulmonaire est réduit, le dioxyde de carbone arrivant aux poumons pour être excrété est réduit de manière proportionnelle au débit cardiaque, menant la  $\text{PvCO}_2$  à augmenter davantage à cause de la stagnation. En outre, une perfusion préférentielle des régions pulmonaires dépendantes (zone 3 de West) peut survenir avec une perfusion minimale des régions non dépendantes (zone 1 de West), résultant en une augmentation de l'effet d'espace mort due à des modifications du taux de ventilation/perfusion, indépendamment des paramètres ventilatoires. Par conséquent, l'élimination du dioxyde de carbone alvéolaire et la réduction de la  $\text{PaCO}_2$  seront proportionnels à la gravité de l'état de choc. Ceci explique le terme « alcalose pseudo-respiratoire » observé dans les cas de dépression myocardique grave, avec une réduction de la perfusion pulmonaire mais une préservation de la ventilation alvéolaire.<sup>16</sup> Ainsi, le pH artériel sera en état d'alcalose avec une  $\text{PaCO}_2$  basse et le pH veineux en état d'acidose avec une  $\text{PvCO}_2$  élevée. En raison de la réduction de la perfusion pulmonaire et de l'augmentation de l'espace mort, l' $\text{ETCO}_2$  sera également réduit. La réduction de l' $\text{ETCO}_2$  sera proportionnelle à la réduction du débit cardiaque.<sup>17</sup> Dans les cas graves, comme par exemple en cas d'arrêt cardiaque, certains chercheurs ont suggéré que l'incapacité de tamponner le dioxyde de carbone constituerait un mécanisme potentiel expliquant les bulles de gaz hépatique et de la veine porte, comme cela a été observé sous échographie chez ces patients.<sup>18</sup> La présence de ces bulles de gaz veineux provenant peut-être du dioxyde de carbone sortant du sang dans un état de débit cardiaque faible peut être visualisée par échographie et est associée à une mauvaise évolution clinique.<sup>19</sup>

Il faut noter que les mécanismes entraînant une hausse de la  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$  peuvent être influencés par plusieurs facteurs. Par exemple, comme cela a été publié il y a plusieurs années, il n'y a pas de gradient de  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$  s'il n'y a pas de ventilation.<sup>6</sup> En fait, le degré de ventilation influencera la valeur de  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$ . Des gradients de  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$  plus importants seront observés pour la même réduction de débit cardiaque si les patients sont hyperventilés.<sup>20</sup> Il faut se méfier de cette « fausse » augmentation du gradient de  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$ , sans rapport avec l'aggravation du débit cardiaque. L'hypothermie peut également avoir un impact sur cette valeur, car la consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone diminuent avec la température. Enfin, les auteurs ont également montré que la  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$  augmente pendant l'hypoxie ischémique mais pas pendant l'hypoxie hypoxique. Par conséquent, cette mesure est principalement influencée par le débit cardiaque. Ainsi, un gradient de  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$  normal n'exclut pas une hypoxie tissulaire, particulièrement dans les états de débit sanguin élevé.<sup>21</sup>

Malgré ces limitations, la correction d'un gradient de  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$  anormal peut être considérée comme une thérapie ciblée, car des valeurs élevées peuvent indiquer une réanimation insuffisante des patients<sup>9,21,22</sup> et une dysoxie.<sup>23</sup> Plusieurs algorithmes ont été proposés concernant l'utilisation des indices d'oxygénation tissulaire et la combinaison de la  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$ .<sup>11,21,24–26</sup> En outre, des gradients de  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$  constamment élevés ont été associés à de mauvais pronostics en cas de choc septique,<sup>27–33</sup> de chirurgie à haut risque<sup>34</sup> et de chirurgie cardiaque.<sup>35,36</sup> Néanmoins, certaines études n'ont observé qu'une capacité prédictive modeste<sup>27,37</sup> ou limitée,<sup>38–40</sup> comme l'étude actuelle par Huette *et coll.* publiée dans ce numéro du *Journal*.<sup>41</sup>

Cette étude rétrospective portant sur 5151 patients de chirurgie cardiaque pendant une décennie s'est terminée en 2018. Les auteurs ont mesuré la  $\text{ScvO}_2$ , le taux de lactate et la  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$  à trois moments identiques : à l'admission aux soins intensifs et aux jours 1 et 2, quel que soit le statut hémodynamique sous-jacent. Le critère d'évaluation principal était la présence d'au moins une complication postopératoire néfaste, y compris la mortalité à l'USI, l'hémopéricarde ou une tamponnade, la réanimation suite à un arrêt cardiaque, l'insuffisance rénale aiguë, les saignements majeurs, l'ischémie mésentérique, l'insuffisance hépatique aiguë, ou la pneumonie. Les auteurs ont utilisé la régression logistique et mesuré les courbes caractéristiques de fonction d'efficacité de l'observateur (ROC) pour chacun des trois paramètres de perfusion. Des effets indésirables étaient présents chez 38 % de leur cohorte. Le taux de lactate et les gradients de  $\text{VA-}\Delta\text{PCO}_2$  étaient plus élevés chez les patients présentant

**TABLEAU** ScvO<sub>2</sub>, taux de lactate, VA-ΔPCO<sub>2</sub> et divers types de choc et de relations VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>\*

Catégorie de choc	ScvO <sub>2</sub> (valeur normale > 70 %)	Lactate (valeur normale < 2 meq·L <sup>-1</sup> )	Gradient de VA-ΔPCO <sub>2</sub> (valeur normale < 6 mmHg)
Cardiogénique, hypovolémique et obstructif	< 70 %	> 2	> 6
Sous-types de choc septique			
-hypovolémique	< 70 %	> 2	> 6
-normovolémique	< 70 %	< 2	< 6
-dépression myocardique	< 70 %	> 2	> 6

\*La ScvO<sub>2</sub> dépendra de la SaO<sub>2</sub>, du niveau d'hémoglobine, de l'état volémique et du débit cardiaque. La ScvO<sub>2</sub> peut diminuer dans la plupart des états de choc avec une hypoxie tissulaire, sauf en cas de choc septique avancé avec un ratio d'extraction d'oxygène paradoxalement bas. Le taux de lactate peut augmenter dans tous les états de choc si une dysoxie est présente avec un déséquilibre de VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> (comme en cas d'acidose lactique de type A). La ScvO<sub>2</sub> et le lactate se corrigent tous deux lentement. La différence entre la PvCO<sub>2</sub> et la PaCO<sub>2</sub> (ou *delta PCO<sub>2</sub>* — VA-ΔPCO<sub>2</sub>) est inversement corrélée au débit cardiaque. Un gradient élevé reflète une hypoxie tissulaire et se corrige rapidement si la cause sous-jacente est corrigée. Il en découle qu'ensemble, ces trois paramètres peuvent être mieux adaptés pour corriger différents aspects d'une relation anormale de VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> que des valeurs isolées. Des anomalies persistantes pour ces trois paramètres ont été associées à des pronostics de survie moins bons.

SaO<sub>2</sub> = saturation en oxygène; ScvO<sub>2</sub> = saturation en oxygène veineux central; VA-ΔPCO<sub>2</sub> = gradients de pression partielle de dioxyde de carbone veino-artériel; VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> = consommation d'oxygène/apport d'oxygène.

des complications, mais pas la ScvO<sub>2</sub>. Néanmoins, la capacité prédictive ou les valeurs ROC pour la VA-ΔPCO<sub>2</sub> et la ScvO<sub>2</sub> étaient inférieures à 0,6, ce qui les rend de mauvaise valeur diagnostique, comme les auteurs le soulignent à juste titre dans leur discussion. On peut en dire autant des résultats de la surface sous la courbe (SSC) de lactate, situés entre 0,63 et 0,65 pour toutes les mesures dans le temps (pour rappel, une SSC de 0,5 est obtenue lorsqu'un test diagnostique n'a aucune capacité discriminatoire). En ce qui concerne les résultats de gradients de VA-ΔPCO<sub>2</sub>, avec ou sans avec ou sans devenir cliniques défavorables, bien que supérieurs à 6 mmHg dans le groupe *devenir cliniques défavorables*, les valeurs entre les jours 1 et 2 n'ont différé que de 1 mmHg entre les groupes et ont été rapportées comme significatives d'un point de vue statistique. La valeur médiane de 8 mmHg dans le groupe *pas de devenir cliniques défavorables* au jour 2 reste à expliquer.

Il s'agit de l'une des plus grandes études dans lesquelles trois paramètres de perfusion ont été mesurés chez les patients. La nature rétrospective de cette étude demeure un facteur limitant. Dans une étude prospective beaucoup plus petite portant sur 115 patients chirurgicaux à haut risque, Robin *et coll.* ont obtenu une valeur de SSC plus élevée de 0,86 pour le gradient de VA-ΔPCO<sub>2</sub> comme étant prédictive de complications postopératoires, alors que des paramètres semblables avaient été mesurés lors de l'admission, aussi bien que six et 12 heures plus tard.<sup>34</sup> Une VA-ΔPCO<sub>2</sub> élevée et le score séquentiel d'évaluation de la défaillance d'organes ont tous deux été indépendamment associés aux complications postopératoires, alors que le taux de lactate ne l'était pas.

Des mesures plus fréquentes d'un biomarqueur lié à l'hypoperfusion, en relation étroite avec l'instabilité hémodynamique, devraient logiquement procurer une meilleure appréciation de la sévérité de la dysoxie d'organes. Chaque minute compte. Dans l'étude présentée ici, des mesures ont été régulièrement obtenues au même moment pour tous les patients, indépendamment de leur statut hémodynamique sous-jacent. Étant donné que la VA-ΔPCO<sub>2</sub> peut changer rapidement, en quelques minutes, pendant la réanimation (fig. 2), une mesure aléatoire pourrait ne pas nécessairement capturer le moment le plus crucial pendant lequel la perfusion des organes est compromise ou rapidement corrigée. Cette étude montre que des mesures à des moments fixes, sans rapport avec l'instabilité hémodynamique, ont une faible valeur pronostique.

Dans un algorithme proposé de VA-ΔPCO<sub>2</sub> élevée, Gavelli *et coll.* ont suggéré de réaliser une évaluation échographique ciblée de la contractilité cardiaque chez de tels patients.<sup>21</sup> Ils ont également mis au point un ratio utilisant la différence de teneur en oxygène artério-veineux en tant que numérateur et la VA-ΔPCO<sub>2</sub> en tant que dénominateur. La meilleure corrélation avec un taux de lactate élevé était obtenue avec un ratio ≥ 1,4.<sup>24</sup> Par conséquent, une combinaison de variables de perfusion pourrait être supérieure à des variables individuelles pour la prévision des complications postopératoires.

Comme c'est le cas avec d'autres moniteurs de l'état clinique, tels que l'électrocardiogramme, le *burst suppression*, et l'oxymétrie cérébrale ou tissulaire,<sup>42</sup> la VA-ΔPCO<sub>2</sub> est un *marqueur* plus qu'un *médiateur causal*. Elle indique un grave problème circulatoire. Néanmoins,

comme cela a été démontré avec beaucoup d'autres marqueurs biologiques et de variables hémodynamiques à l'USI, c'est la réaction du médecin à ces valeurs anormales qui déterminera le pronostic. En ce qui concerne cet aspect, l'identification échographique ciblée rapide de l'étiologie d'un état de choc et la correction appropriée de la cause sous-jacente d'un gradient élevé de VA- $\Delta$ PCO<sub>2</sub> devrait nous aider dans nos efforts de réduction de la mortalité.

Comme les deux auteurs de cet éditorial jouent au hockey depuis un certain nombre d'années, ils savent qu'il est impossible de prédire l'issue d'un match en examinant trois photos de joueurs interagissant dans les première, deuxième et troisième périodes, tout en ne voyant pas l'action lorsqu'un but est marqué. Le hockey est un processus dynamique, tout comme l'évolution d'un patient aux soins intensifs. Il est difficile de prédire le résultat d'un match de hockey en se fondant sur des renseignements limités, tout comme ce l'est pour le pronostic d'un patient.

**Disclosures** Dr. Denault has the following disclosures:

- CAE-Healthcare (2010) speaker, (2020) consultant
- Masimo (2017) speaker, (2020) consultant
- Edwards (2019) speaker and research equipment grant

**Funding statement** None.

**Editorial responsibility** This submission was handled by Dr. Philip M. Jones, Associate Editor, *Canadian Journal of Anesthesia*.

**Déclaration** Le Dr Denault fait les déclarations suivantes:

- Conférencier (2010) et consultant (2020) pour CAE-Healthcare
- Conférencier (2017) et consultant (2020) pour Masimo
- Conférencier et obtention de subvention pour l'équipement de recherche Edwards (2019)

**Déclaration de financement** Aucune.

**Editorial responsibility** Cet article a été traité par Dr Philip M. Jones, rédacteur adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

## References

1. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303: 739-46.
2. Protti A, Masson S, Latini R, et al. Persistence of central venous oxygen desaturation during early sepsis is associated with higher mortality: a retrospective analysis of the ALBIOS trial. *Chest* 2018; 154: 1291-300.
3. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-42.
4. Groeneveld AB. Interpreting the venous-arterial PCO<sub>2</sub> difference. *Crit Care Med* 1998; 26: 979-80.
5. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler W, Falk JL, Griffel MI. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1986; 315: 153-6.
6. Adroque HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 1989; 320: 1312-6.
7. Ducey JP, Lamiell JM, Gueller GE. Arterial-venous carbon dioxide tension difference during severe hemorrhage and resuscitation. *Crit Care Med* 1992; 20: 518-22.
8. Mathias DW, Clifford PS, Klopfenstein HS. Mixed venous blood gases are superior to arterial blood gases in assessing acid-base status and oxygenation during acute cardiac tamponade in dogs. *J Clin Invest* 1988; 82: 833-8.
9. Vallee F, Vallet B, Mathe O, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008; 34: 2218-25.
10. Denault A, Belisle S, Babin D, Hardy JF. Difficult separation from cardiopulmonary bypass and deltaPCO<sub>2</sub>. *Can J Anesth* 2001; 48: 196-9.
11. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* 2016; 5: 47-56.
12. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* 2005; 31: 818-22.
13. Gudipati CV, Weil MH, Gazmuri RJ, Deshmukh HG, Bisera J, Rackow EC. Increases in coronary vein CO<sub>2</sub> during cardiac resuscitation. *J Appl Physiol* 1985; 1990(68): 1405-8.
14. Johnson BA, Weil MH. Redefining ischemia due to circulatory failure as dual defects of oxygen deficits and of carbon dioxide excesses. *Crit Care Med* 1991; 19: 1432-8.
15. Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation* 1986; 74: 1071-4.
16. Adroque HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 338: 107-11.
17. Baraka AS, Aouad MT, Jalbout MI, Kaddoum RN, Khatib MF, Haroun-Bizri ST. End-tidal CO<sub>2</sub> for prediction of cardiac output following weaning from cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2004; 36: 255-7.
18. Arata S, Suzuki J, Moriwaki Y, et al. Characteristics of high-echoic objects in the hepatic vessels of patients with cardiopulmonary arrest: a prospective cohort study. *Emerg Med J* 2012; 29: 213-8.
19. Lien WC, Chang WT, Huang SP, et al. Hepatic portal venous gas associated with poor outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2004; 60: 303-7.
20. Mallat J, Mohammad U, Lemyze M, et al. Acute hyperventilation increases the central venous-to-arterial PCO<sub>2</sub> difference in stable septic shock patients. *Ann Intensive Care* 2017; . <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0258-5>.
21. Gavelli F, Teboul JL, Monnet X. How can CO<sub>2</sub>-derived indices guide resuscitation in critically ill patients? *J Thorac Dis* 2019; 11(Suppl 11): S1528-37.
22. Futier E, Robin E, Jabaudon M, et al. Central venous O<sub>2</sub> saturation and venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care* 2010; . <https://doi.org/10.1186/cc9310>.
23. Van der Linden P, Rausin I, Deltell A, et al. Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO<sub>2</sub> and pH in



- anesthetized dogs during progressive hemorrhage. *Anesth Analg* 1995; 80: 269-75.
24. *Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, et al.* Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 272-7.
  25. *Vincent JL, De Backer D.* From early goal-directed therapy to late(r) Scvo<sub>2</sub> checks. *Chest* 2018; 154: 1267-9.
  26. *Yuan S, He H, Long Y.* Interpretation of venous-to-arterial carbon dioxide difference in the resuscitation of septic shock patients. *J Thorac Dis* 2019; 11(Suppl 11): S1538-43.
  27. *Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ.* Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 1992; 101: 509-15.
  28. *Troskot R, Simurina T, Zizak M, Majstorovic K, Marinac I, Mrakovcic-Sutic I.* Prognostic value of venoarterial carbon dioxide gradient in patients with severe sepsis and septic shock. *Croat Med J* 2010; 51: 501-8.
  29. *Du W, Liu DW, Wang XT, et al.* Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care* 2013; 28(1110): e1-5.
  30. *Ospina-Tascon GA, Bautista-Rincon DF, Umana M, et al.* Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care* 2013; . <https://doi.org/10.1186/cc13160>.
  31. *Mallat J, Pepy F, Lemyze M, et al.* Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 371-80.
  32. *He H, Long Y, Liu D, Wang X, Tang B.* The prognostic value of central venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference/arterial-central venous O<sub>2</sub> difference ratio in septic shock patients with central venous O<sub>2</sub> saturation  $\geq$  80. *Shock* 2017; 48: 551-7.
  33. *Muller G, Mercier E, Vignon P, et al.* Prognostic significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference during the first 24 hours of septic shock in patients with and without impaired cardiac function. *Br J Anaesth* 2017; 119: 239-48.
  34. *Robin E, Futier E, Pires O, et al.* Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients. *Crit Care* 2015; . <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0917-6>.
  35. *Chen T, Pan T, Luo X, Wang D.* High central venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference is associated with poor outcomes in patients after cardiac surgery: a propensity score analysis. *Shock* 2019; 52: 583-9.
  36. *Mukai A, Suehiro K, Kimura A, et al.* Comparison of the venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio with the venous-arterial CO<sub>2</sub> gradient for the predictability of adverse outcomes after cardiac surgery. *J Clin Monit Comput* 2020; 34: 41-53.
  37. *Moussa MD, Durand A, Leroy G, et al.* Central venous-to-arterial PCO<sub>2</sub> difference, arteriovenous oxygen content and outcome after adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2019; 36: 279-89.
  38. *van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loeff B, Kuiper MA, Boerma EC.* Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1034-9.
  39. *Morel J, Grand N, Axiotis G, et al.* High veno-arterial carbon dioxide gradient is not predictive of worst outcome after an elective cardiac surgery: a retrospective cohort study. *J Clin Monit Comput* 2016; 30: 783-9.
  40. *Guinot PG, Badoux L, Bernard E, Abou-Arab O, Lorne E, Dupont H.* Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in patients undergoing cardiac surgery is not related to postoperative outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 1190-6.
  41. *Huette P, Beyls C, Mallat J, et al.* Central venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference is a poor tool to predict adverse outcomes after cardiac surgery: a retrospective study. *Can J Anesth* 2021; this issue. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01881-4>
  42. *Sleigh JW, Gaskell A.* Postoperative delirium: a minefield of markers and mediators. *Anesthesiology* 2020; 133: 255-7.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.