Low intraoperative end-tidal carbon dioxide: a promising target to improve outcomes or a marker of physiologic instability?

Susan M. Lee, MD, MAS, FRCPC · Perseus I. Missirlis, MD, MSc, FRCPC

Received: 15 July 2021 / Revised: 30 July 2021 / Accepted: 1 August 2021 / Published online: 23 August 2021
© Canadian Anesthesiologists' Society 2021

In their thought-provoking study in this issue of the *Journal*, Dong *et al.*¹ have shown an interesting association between low intraoperative end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) and postoperative mortality. End-tidal carbon dioxide < 35 mm Hg was found to be associated with a two-fold increase in 90-day mortality. The study has many strengths, including a large data set with measurement of ETCO₂ every 60 sec that allowed for an assessment of a cumulative effect. Key confounders, including mean arterial blood pressure, were identified and controlled for in the statistical model. The outcome is clearly clinically relevant—if there is anything that can be done to reduce mortality, it is our obligation to do so.

Though not definitive, prior research makes it biologically plausible that low ETCO₂ could be causally associated with mortality. Low ETCO₂ may represent systemic hypocapnia, which can cause cerebral and coronary vasoconstriction, reduced tissue oxygenation through a leftward shift of the oxyhemoglobin curve, and ultimately contribute to end-organ dysfunction and death.² Nevertheless, other explanations not directly on the causal pathway are also possible and it remains unclear if

changing ETCO₂ targets would have an effect on mortality since ETCO₂ could simply be a *marker* for physiologic instability, rather than a *mediator* of mortality.

As is common with observational studies, Dong *et al.* make no claims that the relationship between low ETCO₂ and mortality is causal. Indeed, authors are usually encouraged by reviewers and editors to avoid any mention of causality in their observational studies. Some epidemiologists have suggested that, rather than shun the “c-word”, we ought to embrace it so that the statistical techniques employed can be aligned with the research questions at the heart of studies.³ After all, clinicians are likely to wonder, as in the current study, if low ETCO₂ is so strongly associated with mortality, can we do anything about it? Our actions would be quite different if low ETCO₂ was a direct cause of mortality versus if low ETCO₂ and mortality were both common effects of some other issue that may or may not be modifiable.

In the era of easier access to large administrative databases and the popularity of data informatics, it is important to maintain the epidemiologic principles of causal inference during the design and analysis of data.⁴ For most observational studies, one of our primary concerns will be that incomplete adjustment has resulted in residual confounding and a biased or incorrect estimate of the causal relationship between an exposure and outcome.⁵ Large administrative databases are clearly valuable for their ease of access to vast amounts of data, but occasionally fall short in providing quality data that can help explain the relationship between variables, resulting in misleading conclusions.⁶ Some suggestions to avoid this fate are to imagine a target trial to emulate the database as though it were made for the targeted question,⁴ develop a comprehensive conceptual model,⁷ and employ strategies to avoid confounding.⁵ Dong *et al.* are commended for

S. M. Lee, MD, MAS, FRCPC (✉)
Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, Royal
Columbian Hospital, 330 E Columbia, New Westminster,
BC V3L 3W7, Canada
e-mail: suze.lee@utoronto.ca

P. I. Missirlis, MD, MSc, FRCPC
Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, Royal
Columbian Hospital, 330 E Columbia, New Westminster,
BC V3L 3W7, Canada

Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics,
The University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

providing their conceptual model, including a detailed directed acyclic graph that highlights the great lengths the authors took to adjust their model and also indicates where key variables might be missing.⁸ In this case, as the authors point out, we are still left wondering whether low ETCO₂ represents hypocapnia as a result of hyperventilation (something relatively easy to target as an intervention), or whether low ETCO₂ is a result of a widening partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂)-ETCO₂ gradient (something physiologically far more complex to characterize or remedy). The authors make a good faith attempt to measure the PaCO₂-ETCO₂ gap, but the data set was limited to only the first intraoperative PaCO₂ and does not account for changes over time. Similarly, ventilation parameters were unavailable, so we are unable to hypothesize whether overly exuberant ventilator settings might have played a role. Perhaps of greater concern, we are unable to discern in general why the ETCO₂ was low and whether the anesthesiologists caring for the patients had specific reasons to aim for it (or whether they aimed for it at all). Pre-hospital low ETCO₂ is a major predictor of mortality in sepsis,⁹ and it is possible that the severity of comorbidities is not captured in the data set, introducing confounding.

The current study is reminiscent of observational studies linking low bispectral index (BIS) scores with postoperative mortality. While the association between depth of anesthesia and mortality was clearly found in multiple settings, including what appeared to be a cumulative dose effect, randomizing patients to higher BIS targets has not been shown to save lives.¹⁰ Having a low BIS value may be a marker for poor tolerance of anesthetic, and the underlying frailty portending this intolerance is likely the driver for the poor outcomes observed, rather than the anesthetic depth itself.¹⁰ Similarly, it is quite possible that physiologic or hemodynamic instability is driving death in the low ETCO₂ group and that low ETCO₂ is but a marker of this frailty.

Interestingly, death from cancer was a major cause of death in several studies of low BIS values during surgery, including one where “low BIS” was no longer significantly associated with mortality once malignancy was added to the model¹¹. Reviewing the causes of death in the group exposed to low ETCO₂, hemorrhage stands out as a prominent cause (14/31 or 45% of deaths in the low ETCO₂ group compared with 7/25 or 28% of deaths in the normal ETCO₂ group). In the trauma literature, low ETCO₂ is strongly associated with mortality. Nevertheless, low ETCO₂ in trauma is unlikely to be the direct cause of mortality, rather it reflects more severe hemorrhagic shock and inadequate cardiac output to transfer CO₂ from the blood to alveoli, despite systemically elevated PaCO₂.¹² It

is therefore possible that some of the association between low ETCO₂ and 90-day mortality could be related to a higher burden of hemorrhage (and inaccurate estimations of blood loss) in the low ETCO₂ group, rather than being causally connected.

There are several examples both in the broader medical literature and within anesthesia where conclusions and practice patterns have been based on evidence from observational studies only to be refuted by later randomized controlled trials (RCTs).¹³ For example, based on large observational cohort studies, a generation of women used hormone replacement therapy (HRT) hoping to reduce cardiovascular risk, only to abruptly stop when a large RCT showed that it increases cardiovascular events and mortality.¹⁴ Ultimately, understanding the timing of administration of HRT was crucial to interpreting both types of studies, but this was not evident prior to the performance of the RCTs.

For all the reasons discussed above, it would likely be premature to alter clinical practice to target the higher end of the physiologic range for ETCO₂. Nonetheless, Dong *et al.* have certainly provided us with ample justification to continue research in this area. Large administrative data sets may not have the answers we are looking for. To build on what has been learned so far, future work in this area should include key confounders such as duration and severity of hypotension (which has a stronger association with mortality than average mean arterial pressure),¹⁵ a comparison of body weight indexed minute ventilation with that delivered, and a measure of the PaCO₂-ETCO₂ gap over time. Such an ideal data set may not exist, and perhaps prospective work will be required if we really want to get at the issue of causality.

Traditionally, RCTs are only undertaken when “clinical equipoise” exists, although it has been argued that a principle of non-exploitation of the patient might be a more reasonable approach.¹⁶ In the case of low ETCO₂, there is clearly an association between low ETCO₂ and death, albeit possibly subject to residual confounding. Suppose we continue to see this pattern in multiple observational studies—would it be ethical to proceed to an RCT? We believe there could be an ethical basis for planning an RCT for several reasons: 1) the current data do not show a clear causal pathway; 2) one-third of patients in this data set were exposed to low ETCO₂, so it is not a rare or experimental exposure; and 3) we don’t know if changing practice prematurely could introduce harm to patients. Perhaps in designing a potential trial, rather than having a “low ETCO₂” group, an instrumental variable such as a “low ETCO₂ alarm” set at 35 mm Hg could be introduced so that no patients are forced to endure low ETCO₂ unless they would have anyway during usual care. Regardless of

the approach, we owe it to patients to generate the highest quality data possible to guide our clinical decision-making.

In summary, Dong *et al.* have shown a strong association between intraoperative low ETCO₂ and postoperative mortality, but large gaps remain in our understanding of the relationship, particularly regarding causality. There are several proposed mechanisms, but because of the possibility of unmeasured confounders, it is still unclear whether maintaining ETCO₂ at a higher target would reduce mortality, or what approach (reduced ventilation *vs* cardiac output support) to take. We'll eagerly await further research, and until then, if we notice that our patients' ETCO₂ are low, we'll do our best to ensure that our ventilation settings are reasonable and that hemodynamics are well-supported—although that leads us down a whole other unsettled discussion as to what these mean and how to achieve them.

Faible taux peropératoire de dioxyde de carbone télé-expiratoire : une cible prometteuse pour améliorer les issues postopératoires ou un marqueur de l'instabilité physiologique?

Dans leur étude provocante de ce numéro du *Journal*, Dong *et coll.*¹ ont montré une association intéressante entre un faible taux de dioxyde de carbone télé-expiratoire (ETCO₂) peropératoire et la mortalité postopératoire. Un taux de dioxyde de carbone télé-expiratoire < 35 mmHg a été associé à un doublement de la mortalité à 90 jours. L'étude a de nombreuses forces, dont un vaste ensemble de données avec mesure de l'ETCO₂ toutes les 60 secondes, ce qui a permis d'évaluer un effet cumulatif. Les principaux facteurs confondants, notamment la pression artérielle moyenne, ont été identifiés et contrôlés dans le modèle statistique. Il est clair que le résultat est cliniquement pertinent — si quelque chose peut être fait pour réduire la mortalité, nous avons l'obligation de le faire.

Bien que cela ne soit pas définitif, les recherches antérieures rendent biologiquement plausible qu'un ETCO₂ bas puisse avoir une association causale avec la mortalité. Un ETCO₂ bas peut être le témoin d'une hypocapnie systémique, ce qui peut provoquer une vasoconstriction cérébrale et coronaire, une baisse de l'oxygénation tissulaire par un basculement vers la gauche de la courbe d'oxyhémo-globine et — finalement — à un dysfonctionnement des organes cibles et au décès.²

Néanmoins, d'autres explications ne portant pas sur un lien de causalité directe sont aussi possibles et on ne peut encore dire si changer les cibles d'ETCO₂ aurait un effet sur la mortalité considérant que l'ETCO₂ pourrait n'être qu'un simple *marqueur* d'instabilité physiologique, plutôt qu'un *médiateur* de la mortalité.

Comme cela est fréquent dans les études observationnelles, Dong *et coll.* ne prétendent pas que la relation entre l'ETCO₂ et la mortalité est un lien de causalité. En effet, les auteurs sont habituellement encouragés par les réviseurs à éviter toute mention d'un lien causal dans leurs études observationnelles. Quelques épidémiologistes ont suggéré que plutôt de fuir le mot, nous devrions l'adopter pour que les techniques statistiques employées puissent s'aligner sur les questions de recherche au cœur des études.³ Après tout, les cliniciens sont susceptibles de se demander, comme dans le cas de la présente étude, si nous pouvons faire quelque chose dans le cas où un ETCO₂ bas est si fortement associé à la mortalité. Nos actions seraient passablement différentes si un ETCO₂ bas était une cause directe de mortalité, plutôt que si un ETCO₂ bas et la mortalité étaient tous deux des effets courants d'un autre problème sur lequel il serait ou non possible d'agir.

À une époque où il est plus facile d'accéder à de grandes bases de données administratives et, compte tenu de la popularité de l'informatisation des données, il est important de maintenir les principes épidémiologiques d'inférence causale pendant la conception et l'analyse des données.⁴ Pour la plupart des études observationnelles, l'une de nos principales préoccupations est qu'un ajustement incomplet entraîne un facteur confondant résiduel et une estimation faussée ou inexacte de la relation causale entre une exposition et le critère d'évaluation.⁵ Les grandes bases de données administratives sont indiscutablement utiles pour leur accès facile à de grandes quantités de données, mais parfois, elles manquent de fournir les données de qualité pouvant expliquer les relations entre variables, aboutissant à des conclusions trompeuses.⁶ Parmi les suggestions visant à éviter ce sort, on peut imaginer un essai cible pour émuler la base de données comme si elle était faite pour la question ciblée,⁴ développer un modèle conceptuel global,⁷ et employer des stratégies pour éviter des facteurs confondants.⁵ Dong *et coll.* doivent être félicités pour avoir fourni leur modèle conceptuel, incluant un graphique acyclique orienté et détaillé qui souligne tout le mal que les auteurs se sont donné pour ajuster leur modèle et qui indique aussi où des variables clés pourraient manquer.⁸ Dans le cas présent, comme le soulignent les auteurs, on se demande toujours si un ETCO₂ bas représente une hypocapnie secondaire à une hyperventilation (quelque chose relativement facile à cibler comme intervention) ou si l'ETCO₂ bas est le

résultat d'un élargissement du gradient pression partielle de dioxyde de carbone (PaCO_2)– ETCO_2 (quelque chose qui, physiologiquement, est beaucoup plus complexe à définir ou à résoudre). Les auteurs ont tenté de bonne foi de mesurer l'écart PaCO_2 – ETCO_2 , mais l'ensemble de données était limité à la seule première PaCO_2 peropératoire et ne tiennent pas compte des variations au fil du temps. De même, les paramètres de ventilation n'étaient pas disponibles; nous ne sommes donc pas en mesure de savoir si des réglages de ventilateurs manifestement excessifs auraient pu jouer un rôle. Plus préoccupant encore, nous ne pouvons pas discerner, de manière générale, pourquoi l' ETCO_2 était bas et si les anesthésiologistes prenant soin de ces patients avaient des raisons spécifiques de le maintenir bas (ou si même ils cherchaient à le maintenir bas). Un ETCO_2 bas avant l'hospitalisation est un élément prédictif majeur de mortalité en cas de sepsis⁹ et il est possible que la sévérité des comorbidités ne soit pas saisie dans l'ensemble de données, introduisant un facteur confondant.

L'étude actuelle rappelle les études observationnelles liant un score d'indice bispectral (BIS) bas à la mortalité postopératoire. Alors que l'association entre la profondeur de l'anesthésie et la mortalité a été clairement mise en évidence dans de nombreux contextes, y compris ce qui semblait être un effet de dose cumulée, la randomisation de patients avec des cibles de BIS plus élevées n'a pas permis de sauver de vies.¹⁰ Avoir une valeur de BIS basse peut être un marqueur de mauvaise tolérance de l'anesthésique et la fragilité sous-jacente expliquant cette intolérance est probablement la source des mauvaises issues observées plutôt que la profondeur de l'anesthésie elle-même.¹⁰ Il est aussi tout à fait possible que l'instabilité physiologique ou hémodynamique explique le décès dans le groupe à ETCO_2 bas et qu'un ETCO_2 bas ne soit qu'un marqueur de cette fragilité.

Il est intéressant de noter que le cancer a été la principale cause de décès dans plusieurs études sur des valeurs basses de BIS au cours de la chirurgie, y compris une étude dans laquelle, le « BIS bas » n'était plus associé de manière significative avec la mortalité, après avoir ajouté les tumeurs malignes au modèle¹¹. Lorsqu'on revoit les causes de décès dans le groupe exposé à un ETCO_2 bas, l'hémorragie se démarque comme une cause majeure (14 cas/31 ou 45 % des décès dans le groupe ETCO_2 bas comparativement à 7 décès sur 25 ou 28 % dans le groupe ETCO_2 normal). Dans les études sur les traumatismes, un ETCO_2 bas est fortement associé à la mortalité. Néanmoins, un ETCO_2 bas en cas de traumatisme est peu probablement la cause directe de la mortalité; il est plutôt le reflet d'un choc hémorragique plus sévère et d'un débit cardiaque insuffisant pour transférer le CO_2 du sang aux alvéoles, en dépit d'une PaCO_2 systémique élevée.¹² Il est

donc possible qu'une part de l'association entre l' ETCO_2 bas et la mortalité à 90 jours soit liée aux conséquences de l'hémorragie (et à une estimation incorrecte de la perte sanguine) dans le groupe ETCO_2 bas, plutôt qu'à un lien causal.

Il y a plusieurs exemples, à la fois dans la littérature médicale élargie et dans les publications d'anesthésie, où des conclusions et des schémas de pratique ont été basés sur des données probantes issues d'études observationnelles avant d'être ultérieurement réfutés par des essais contrôlés randomisés (ECR).¹³ Ainsi, toute une génération de femmes a utilisé un traitement hormonal de substitution (THM) dans l'espoir de réduire le risque cardiovasculaire sur la base de grandes études de cohortes observationnelles; elles ont brutalement cessé ce traitement quand un grand ECR a montré que le THM augmentait le nombre d'événements cardiovasculaires et la mortalité.¹⁴ Pour finir, la compréhension du calendrier d'administration du THM a été fondamentale pour interpréter les deux types d'études, mais cela n'était pas évident avant la réalisation des ECRs.

Pour toutes les raisons abordées plus haut, il serait probablement prématuré de changer la pratique clinique pour cibler l'extrémité haute de la plage physiologique de l' ETCO_2 . Néanmoins, Dong *et coll.* nous ont certainement fourni une excellente justification pour continuer la recherche dans ce domaine. De grands ensembles de données administratives pourraient ne pas apporter les réponses que nous cherchons. Pour exploiter ce qui a été appris jusqu'à maintenant, les études futures dans ce domaine devraient inclure des facteurs confondants essentiels tels que la durée et la sévérité d'une hypotension (qui représentent une plus forte association avec la mortalité que la pression artérielle moyenne),¹⁵ une comparaison de la ventilation-minute indexée sur le poids corporel et de la ventilation fournie, et une mesure de l'écart PaCO_2 – ETCO_2 au fil du temps. Un tel ensemble idéal de données pourrait ne pas exister et il sera peut-être nécessaire de mener un travail prospectif si nous voulons réellement avoir une réponse sur la question de la causalité.

Traditionnellement, des ECR ne sont entrepris que lorsqu'il existe un « équilibre clinique », bien qu'on ait fait valoir qu'un principe de non-exploitation du patient pourrait être une démarche plus raisonnable.¹⁶ Dans le cas de l' ETCO_2 bas, il est évident qu'il existe une association entre l' ETCO_2 bas et le décès quoique cela soit possiblement le fait d'un facteur confondant résiduel. Supposons que nous continuions à observer ce tableau dans de multiples études observationnelles : serait-il éthique de réaliser un ECR? Nous pensons qu'il pourrait y avoir une base éthique à la planification d'un ECR pour plusieurs raisons : 1) les données actuelles ne montrent pas un lien de causalité évident; 2) un tiers des patients de cet

ensemble de données a été exposé à un ETCO₂ bas si bien qu'il ne s'agit pas d'une exposition rare ou expérimentale; et 3) nous ne savons pas si la modification prématurée des pratiques peut causer du tort aux patients. Peut-être que dans la conception d'un essai potentiel, plutôt que d'avoir un groupe « ETCO₂ bas », une variable instrumentale telle qu'une « alarme d'ETCO₂ bas » réglée à 35 mm Hg pourrait être introduite de façon à ce qu'aucun patient ne soit forcé à endurer un ETCO₂ bas, sauf s'ils devaient néanmoins en avoir un au cours des soins usuels. Indépendamment de cette approche, nous nous devons de générer les données de la plus haute qualité possible à nos patients pour guider notre prise de décision clinique.

En résumé, Dong *et coll.* ont présenté une forte association entre l'ETCO₂ bas peropératoire et la mortalité postopératoire, mais il reste de nombreuses inconnues dans la compréhension de cette relation, en particulier concernant un lien de causalité. Plusieurs mécanismes sont proposés, mais en raison de possibles facteurs confondants non mesurés, nous ne savons toujours pas avec certitude si le maintien de l'ETCO₂ à une valeur cible plus élevée diminuerait la mortalité ou quelle approche (diminution de la ventilation *versus* soutien du débit cardiaque) il faudrait adopter. Nous allons attendre avec impatience d'autres études et d'ici là, si nous constatons que l'ETCO₂ de nos patients est basse, nous ferons de notre mieux pour nous assurer que les paramètres de ventilation sont raisonnables et que l'hémodynamique est bien soutenue, même si cela ouvre la porte à de nouveaux débats non réglés sur ce que cela signifie et sur la façon d'y parvenir.

Acknowledgements The authors appreciate the ongoing support from the Royal Columbian Hospital Foundation Anesthesia Innovation Fund, our clinical research coordinator, Michelle Mozel, and the wisdom of Dr. Richard Merchant.

Disclosures None.

Funding statement This work was supported by the Royal Columbian Hospital Foundation Anesthesia Innovation Fund.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Philip M. Jones, Deputy Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Remerciements Les auteurs tiennent à remercier le soutien constant du Fonds d'innovation en anesthésie de la Royal Columbian Hospital Foundation, notre coordonnatrice en recherche clinique, Michelle Mozel, et la sagesse du docteur Richard Merchant.

Divulgations Aucune.

Déclaration de financement Ce travail a été soutenu par le Fonds d'innovation en anesthésie de la Royal Columbian Hospital Foundation.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Philip M. Jones, rédacteur en chef adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

1. Dong L, Takeda C, Yamazaki H, et al. Intraoperative end-tidal carbon dioxide and postoperative mortality in major abdominal surgery: a historical cohort study. *Can J Anesth* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-021-02086-z>
2. Crystal GJ. Carbon dioxide and the heart: physiology and clinical implications. *Anesth Analg* 2015; 121: 610-23.
3. Hernán MA. The C-word: scientific euphemisms do not improve causal inference from observational data. *Am J Public Health* 2018; 108: 616-9.
4. Hernán MA, Hsu J, Healy B. A second chance to get causal inference right: a classification of data science tasks. *Chance* 2019; 32: 42-9.
5. Williamson EJ, Aitken Z, Lawrie J, Dharmage SC, Burgess JA, Forbes AB. Introduction to causal diagrams for confounder selection. *Respirology* 2014; 19: 303-11.
6. George J, Newman JM, Ramanathan D, Klika AK, Higuera CA, Barsoum WK. Administrative databases can yield false conclusions-an example of obesity in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2017; 32 :S86-90.
7. Brookhart MA, Stürmer T, Glynn RJ, Rassen J, Schneeweiss S. Confounding control in healthcare database research: challenges and potential approaches. *Med Care* 2010; 48: S114-20.
8. Matthay EC, Glymour MM. A graphical catalog of threats to validity: linking social science with epidemiology. *Epidemiology* 2020; 31: 376-84.
9. Hunter CL, Silvestri S, Ralls G, et al. Comparing quick sequential organ failure assessment scores to end-tidal carbon dioxide as mortality predictors in prehospital patients with suspected sepsis. *West J Emerg Med* 2018; 19: 446-51.
10. Leslie K, Short TG. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth Analg* 2011; 113: 660-3. Leslie K, Short TG. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth Analg* 2011; 113: 660-3.
11. Lindholm ML, Träff S, Granath F, et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 508-12.
12. Campion EM, Cralley A, Robinson C, et al. Prehospital end-tidal carbon dioxide predicts massive transfusion and death following trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 89: 703-7.
13. Soni PD, Hartman HE, Dess RT, et al. Comparison of population-based observational studies with randomized trials in oncology. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1209-16.
14. Vandenbroucke JP. The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. *Lancet* 2009; 373: 1233-5.
15. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, et al. Association between intraoperative hypotension and hypertension and 30-day postoperative mortality in noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015; 123: 307-19.
16. Rabinstein AA, Brinjikji W, Kallmes DF. Equipoise in clinical trials: angst and progress. *Circ Res* 2016; 119: 798-800.

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