



ORIGINAL

Asociación de fracción de espacio muerto con la mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19: Un estudio observacional de una cohorte histórica



Carlos Carvajal^{a,*}, Nelson Darío Giraldo Ramirez^a, Andrés David de la Hoz Castro^c, Carlos Guillermo Vidal Vargas^b, Hemel Antonio Pacheco^b, David Fernández Sánchez^c, Laura Vannesa González Salazar^b, Silvia Stella Romero Otta^c, Silvia Vergara Jaimes^b, Juan Fernando Bolívar Ospina^b, Juliana Correa Céspedes^b, Alejandro Narváez Orozco^c, Jorge Hernando Donado^b, Carlos Alberto Cadavid^a y Gisela de la Rosa^a

^a Departamento de Cuidado Crítico de Adulto, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia

^b Departamento de Investigación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

Recibido el 18 de diciembre de 2023; aceptado el 17 de mayo de 2024

Disponible en Internet el 24 de junio de 2024

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
VD/VT (fracción de espacio muerto);
Ventilación mecánica invasiva;
Mortalidad;
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre la fracción del espacio muerto (VD/VT) medida por capnografía de tiempo, el volumen minuto corregido (VMC) y la razón ventilatoria (RV) con los desenlaces clínicos en pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI).

Diseño: Estudio observacional de una cohorte histórica en el ámbito de un hospital universitario en Medellín (Colombia).

Participantes: Pacientes mayores de 15 años con diagnóstico confirmado de COVID-19 que fueron admitidos en la UCI y necesitaron VMI. Intervenciones: medición de VD/VT, VMC y RV en pacientes con COVID-19.

Variables de interés principales: VD/VT, VMC, RV, datos demográficos, índices de oxigenación y parámetros ventilatorios.

Resultados: Durante el período de estudio se analizaron 1.047 pacientes con COVID-19 en VMI, de los cuales fallecieron 446 (42%). En los fallecidos se observó una mayor prevalencia de edad

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccarvajal@hptu.org.co (C. Carvajal).

avanzada y obesidad, un índice de Charlson más elevado, mayor APACHE II y SOFA, así como un aumento en el VD/VT (0,27 en vivos y 0,31 en fallecidos) y del volumen minuto en el primer día de VMI. El análisis multivariado mostró una asociación independiente con la mortalidad hospitalaria, mayor VD/VT (HR: 1,24; IC 95%: 1,003-1,525; $p=0,046$), edad (HR: 1,024; IC 95%: 1,014-1,034; $p<0,001$) y SOFA al inicio (HR: 1,036; IC 95%: 1,001-1,07; $p=0,017$).

Conclusiones: La VD/VT mostró una asociación con la mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 en VMI. Estos hallazgos indican que la medición de la VD/VT puede servir como marcador de gravedad de la enfermedad.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

COVID-19;
VD/VT (dead space fraction);
Invasive mechanical ventilation;
Mortality;
Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Association of dead space fraction to mortality in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: A historical cohort observational study

Abstract

Objective: To assess the association between dead space fraction (VD/VT) measured through time capnography, corrected minute volume (CMV), and ventilation ratio (VR) with clinical outcomes in COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation.

Design: Observational study of a historical cohort in an university hospital in Medellin, Colombia.

Participants: Patients aged 15 and above with confirmed COVID-19 diagnosis admitted to the ICU requiring mechanical ventilation; interventions: measurement of VD/VT, CMV, and VR in COVID-19 patients.

Main variables of interest: VD/VT, CMV, VR, demographic data, oxygenation index, and ventilatory parameters.

Results: During the study period, 1,047 COVID-19 patients on mechanical ventilation were analyzed, of whom 446 (42%) died. Deceased patients exhibited a higher prevalence of advanced age and obesity, elevated Charlson index, higher APACHE II and SOFA scores, as well as an increase in VD/VT ratio (0.27 in survivors and 0.31 in deceased) and minute ventilation volume on the first day of mechanical ventilation. Multivariate analysis revealed independent associations with in-hospital mortality, higher VD/VT (HR: 1.24; 95% CI: 1.003-1.525; $P=0.046$), age (HR: 1.024; 95% CI: 1.014-1.034; $P<0.001$), and SOFA score at onset (HR: 1.036; 95% CI: 1.001-1.07; $P=0.017$).

Conclusions: VD/VT demonstrated an association with mortality in COVID-19 ARDS patients on mechanical ventilation. These findings suggest that VD/VT measurement may serve as a severity marker for the disease.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 fue descrita inicialmente en Wuhan (China) en diciembre de 2019 y declarada como pandemia en marzo de 2020. Si bien la mayoría de los casos son asintomáticos o presentan síntomas leves, el 5% pueden presentar una forma grave y requerir ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en general, por falla respiratoria progresiva secundaria a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfermedad con una alta mortalidad¹⁻³.

El SDRA se caracteriza por inflamación, incremento en la permeabilidad vascular y pérdida del tejido pulmonar aireado⁴. En pacientes con SDRA, el daño alveolar y la alteración vascular pueden aumentar el espacio muerto

(VD) (alvéolos bien ventilados y mal perfundidos)², que se ha asociado con mal pronóstico^{5,6}.

El espacio muerto puede ser estimado con la medición de la fracción del espacio muerto (VD/VT) por medio de la ecuación de Bohr modificada o la de Enghoff: $(VD/VT \text{ fisiológico} = PaCO_2 - PECO_2 / PaCO_2)$ ⁷, donde $PaCO_2$ es la presión de CO_2 obtenida de gases arteriales y $PECO_2$ es un estimado de la presión exhalada de CO_2 obtenida de la capnografía volumétrica. Sin embargo, la disponibilidad de esta última no siempre está garantizada en las UCI⁸. Afortunadamente, algunos estudios han demostrado una correlación significativa entre la medición de VD/VT mediante capnografía volumétrica y la capnografía de tiempo, que es más común en entornos clínicos⁹.

Además del VD/VT, existen otras medidas subrogadas del espacio muerto, como el volumen minuto corregido (VMC)¹⁰ y la razón ventilatoria (RV)¹¹, las cuales también se han asociado con mortalidad en SDRA¹⁰.

$$\text{VMC} = \frac{\text{VE} \times \text{PaCO}_2}{40 \text{ mmHg}}$$

$$\text{RV} = \frac{\text{VE}_{\text{Medido}} \times \text{PaCO}_{2\text{medido}}}{\text{VE}_{\text{Predicho}} \times \text{PaCO}_{2\text{ideal}}} \quad (1)$$

En VMC, VE es la medición de la ventilación minuto (VM) en l/min, la PaCO₂ es obtenida de los gases arteriales, el valor ideal de PaCO₂ es 40 mmHg. En RV, el VE predicho se obtiene de multiplicar la VM en ml/min por 100, el peso corporal predicho y la PaCO₂ predicha, que corresponde a 37,5 mmHg.

El objetivo de este estudio fue evaluar, en una cohorte de pacientes con COVID-19 que necesitaron ventilación mecánica invasiva (VMI), la asociación entre la VD/VT medida con capnografía de tiempo, el VMC y la RV, con desenlaces clínicos.

Pacientes y métodos

Este estudio observacional de cohorte histórica se realizó en un hospital universitario en la ciudad de Medellín entre marzo de 2020 y junio de 2021. Se incluyó a pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico confirmado por COVID-19, admitidos en la UCI en VMI. Se excluyeron los pacientes que requirieron VMI por menos de 48 h, pacientes sin al menos una medición de presión arterial de CO₂ (PaCO₂) y CO₂ espirado (PECO₂), pacientes remitidos a otra institución y pacientes que no autorizaron el uso de sus datos, según la ley estatutaria 1581 de 2012 (de 17 de octubre) de protección de datos personales.

A la cohorte se le hizo medición del VD/VT, VMC y RV. La hipótesis del presente estudio es que la relación VD/VT está asociada con la mortalidad. Para el tamaño muestral, se incluyeron todos los pacientes que cumplían con los criterios en el período de estudio. No se realizó muestreo, dado que se incluyó todo el marco muestral, no obstante, se realizó un cálculo de la estimación del poder *post hoc* para un tamaño de muestra de 1.047 pacientes, con un α de 0,05 y un HR de 1,24; el estimado fue 0,93.

Se recogieron los datos de la historia clínica electrónica en un formulario diseñado en la base de datos REDCAP del hospital. Se recolectaron variables demográficas, como edad, sexo, peso, APACHE-II al ingreso; variables ventilatorias, como la presión positiva al final de la espiración (PEEP) inicial, presión meseta, presión de conducción, volumen corriente (VT), necesidad de ventilación en pronó, VMC y RV medidas al inicio de la ventilación mecánica, la VD/VT definida como la ventilación que no participa en el intercambio gaseoso y que fue medida el primer día de la VMI utilizando la ecuación de Enghoff⁷ a partir de las variables medidas de la capnografía de tiempo. Esta última, si bien no cuantifica directamente la cantidad total de CO₂ exhalado y, por ende, no brinda una medida absoluta de la producción de CO₂, es bastante más accesible que su contraparte, la capnografía volumétrica, que, a pesar de ofrecer información

más precisa sobre la producción total de CO₂, resulta menos práctica en términos de accesibilidad y aplicación directa.

Además, se tomaron variables de desenlace, como mortalidad en el hospital, días libres de UCI y del ventilador a 28 días.

Se utilizó un adaptador capnógrafo de tiempo Nihon Kohden®, sensor CO₂ Mainstream Capnomed marca Nihon Kohden® REF: CMZ70 (sensor EtCO₂ y adaptador de vía aérea).

Se armonizó la forma en que se midió el VD/VT para el control de sesgos.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo para las variables categóricas, utilizando frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se presentaron con la media y la desviación estándar (DE) o con la mediana P (50) y el rango intercuartílico P (25-75), según su distribución normal o no, respectivamente, determinada con la prueba de Shapiro-Wilk.

La variable continua de la VD/VT no fue categorizada para no perder capacidad discriminativa.

Los datos descriptivos se presentaron según el estado vital al egreso hospitalario (vivo/muerto) y los 2 grupos se compararon mediante la prueba de U Mann Whitney o la t de Student para variables continuas y la prueba χ^2 o exacta de Fisher para las variables categóricas.

Se estimó la diferencia de medianas con la prueba de rangos de Wilcoxon por tener una distribución no normal para las variables independientes (edad, APACHE-II, SOFA, índice Charlson, PAFI antes de la intubación, VT, frecuencia respiratoria, VM, PEEP y días de estancia) entre los pacientes con VD/VT inicial baja y alta.

Se realizó análisis multivariable del tipo de regresión de Cox, donde la variable dependiente era el estado vital al egreso hospitalario (vivo/muerto), el fracaso era la muerte hospitalaria y el censurado a la izquierda era el que egresaba vivo del hospital.

Las variables independientes fueron el factor de riesgo de exposición y la VD/VT. Las otras variables que se incluyeron en el modelo fueron las previamente identificadas en la literatura médica^{1,6,12,13}.

No hubo datos perdidos y, por lo tanto, no fue necesario la imputación de datos.

A modo exploratorio, se calculó la capacidad discriminativa del modelo con curva ROC para predecir el desenlace.

También se hizo una estimación *post hoc* de la potencia que tuvo el estudio para encontrar una diferencia de medias del espacio muerto y la supervivencia.

Todos los análisis fueron realizados con Stata/ICTM (Stata Co., College Station, TX, EE. UU.), Microsoft Windows® versión 16.

Resultados

Durante el período de estudio, que abarcó desde el 7 de marzo de 2020 hasta el 19 de agosto de 2022, ingresaron a la UCI un total de 1.370 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. De estos, 1.114 necesitaron VMI y a 1.047 se les midió la PECO₂ a través de la capnografía de tiempo. De

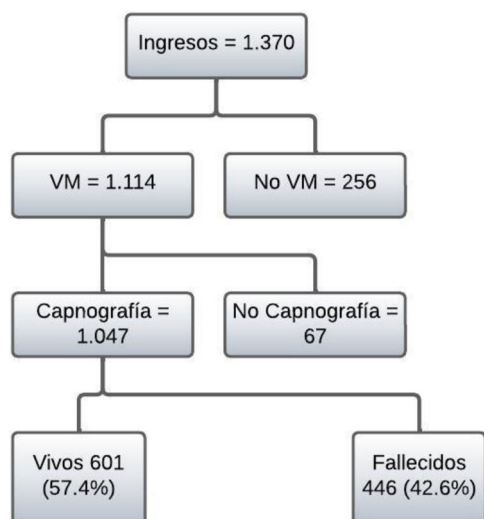


Figura 1 Flujograma de ingreso.
VM: ventilación mecánica.

los 1.047 pacientes ingresados, fallecieron 446 (42%) en el hospital (fig. 1).

El análisis bivalente se aprecia en la tabla 1. La exploración de la relación del VD/VT como variable numérica y supervivencia tuvo una distribución no normal. En los pacientes vivos la distribución (mediana y rangos intercuartílicos 25-75) fue 0,27 (0,2-0,35), mientras que en los fallecidos fue 0,31 (0,21-0,4; $p=0,0003$). Así mismo, un mayor VM medido el primer día de VMI estuvo presente entre los pacientes fallecidos, tal y como se observa en la tabla 2.

En cuanto a los desenlaces clínicos, los días libres de ventilación mecánica y de UCI al día 28 fueron de 12 ($p < 0,001$) y de 7 ($p < 0,001$), respectivamente.

El análisis multivariado del tipo regresión de Cox incluyó las siguientes variables: VD/VT inicial, edad, sexo, IMC, APACHE II, índice de Charlson, SOFA, insuficiencia renal crónica, choque, tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, PAFI antes de intubación, presión meseta inicial y PEEP inicial. Las variables que demostraron estar significativamente asociadas se muestran en la tabla 2.

En una curva ROC del desempeño pronóstico del modelo sobre su capacidad discriminativa para fallecer, el resultado fue 0,72, tal y como se muestra en la figura 2.

Discusión

La VD/VT inicial, así como la edad mayor y el SOFA inicial, se asociaron con una mayor mortalidad hospitalaria en los pacientes con SDRA por COVID-19 que requirieron VMI. De tal forma, que el VD/VT medido al inicio de la VMI fue diferente entre las 2 cohortes (0,27 vs. 0,31; $p < 0,001$) (HR: 1,24; IC 95%: 1,003-1,525; $p=0,046$), lo cual indica que la relación VD/VT puede ser un indicador importante de la gravedad y los desenlaces clínicos en pacientes con SDRA por COVID-19 en VMI.

En la cohorte con mayor mortalidad había pacientes más viejos, con mayor puntaje de gravedad por APACHE II y tenían más disfunción orgánica y un mayor índice de Charlson, hallazgos similares a los encontrados en diferentes estudios observacionales en Estados Unidos¹⁴⁻¹⁶. De la misma

forma, en la cohorte de fallecidos, se encontró un mayor VD/VT y volumen minuto inicial, datos similares a los encontrados por Xia et al.⁵, quienes investigaron la presencia de cambios fisiopatológicos en fases tardías de SDRA grave en pacientes con COVID-19 y que relacionaron con heterogeneidad regional en la ventilación/perfusión⁷, pérdida de la regulación de la perfusión pulmonar y la vasoconstricción hipóxica¹⁷, microtrombosis pulmonar¹⁸ o con un aumento del espacio muerto anatómico debido a cambios pulmonares estructurales⁵.

Kallet et al.¹⁹, en una cohorte de 59 pacientes con SDRA de diferentes causas, encontraron que una VD/VT $> 0,6$ estaba presente en todos los pacientes que fallecieron, mientras que, entre los sobrevivientes, generalmente la VD/VT estuvo entre 0,46 y 0,53. Por tanto, ellos establecieron una VD/VT de 0,55 como valor pronóstico.

A pesar de que en esta investigación se encontró una media de VD/VT de 0,27 entre los vivos y de 0,31 entre los muertos, concordante con otros trabajos^{18,19}, el valor fue mucho menor, lo cual puede deberse a que se recogió la VD/VT al inicio de la VMI y no se tomaron registros sucesivos, como hicieron Kallet et al.¹⁹, lo cual pudo evidenciar un mayor compromiso ventilatorio a lo largo del tiempo.

En un metaanálisis, Jayasimhan et al.¹² encontraron que el espacio muerto estaba vinculado de manera autónoma con la mortalidad en pacientes con SDRA, independientemente de su etiología. Nuckton et al.¹⁸, en un estudio prospectivo observacional con 179 pacientes intubados con SDRA, encontraron una VD/VT, calculada según la adaptación de Enghoff de la ecuación de Bohr, significativamente más alta en los pacientes fallecidos ($0,63 \pm 0,10$ vs. $0,54 \pm 0,09$; $p < 0,001$), siguiendo la línea de los resultados encontrados en esta investigación. De manera similar, Kallet et al.²⁰, en un estudio retrospectivo basado en capnografía volumétrica al inicio del diagnóstico del SDRA, demostraron una asociación entre la VD/VT y la mortalidad en pacientes con SDRA moderado y grave, con un aumento del 22% en la mortalidad por cada incremento de 0,05 en la VD/VT.

En esta investigación no se hallaron diferencias significativas al comparar la RV y el VMC entre los 2 grupos, lo cual se podría atribuir a la posible disonancia temporal entre la toma de los gases y el registro de los datos ventilatorios.

En el análisis multivariado, la edad, el SOFA inicial, así como un mayor VD/VT, se asociaron de forma independiente con aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes, lo que concuerda con la literatura existente^{14,15}. Aunque en el análisis univariado la hipertensión arterial mostró una asociación con la mortalidad, en el análisis multivariado se reveló como un factor protector. Este hallazgo puede deberse a la participación del sistema enzimático renina-angiotensina (RAS) con la disfunción endotelial, la tormenta de citocinas inflamatorias y el estado protrombótico observado en casos graves de COVID-19, lo cual podría modularse con el uso crónico de RASi²¹.

Aunque la evidencia respalda la medición del espacio muerto en la práctica de cuidado crítico, su aplicación en la cabecera del paciente es limitada debido a la falta de elementos de medición, como capnógrafos o capnografía volumétrica en muchas unidades²², así como a la dificultad para interpretar fisiológicamente esta información y a la carencia de estudios rigurosos desde el punto de vista meto-

Tabla 1 Características demográficas, clínicas y ventilatorias el primer día de ventilación mecánica en pacientes con SDRA por COVID-19

Variables clínicas				
Variable	Total = 1.047	Vivos (601)	Muertos (446)	Valor p
Edad, mediana (RIC)	62 (51-72)	58 (47-68)	68 (58-76)	<0,001
Sexo masculino, n, (%)	642 (61,32)	351 (33,52)	291 (27,79)	0,025
APACHE-II, mediana (RIC)	15 (12-20)	15 (11-19)	17 (12-21)	<0,001
SOFA al ingreso a UCI, mediana (RIC)	5 (3-7)	4 (3-7)	5 (4-8)	<0,001
Índice de Charlson, mediana (RIC)	2 (1-4)	2 (1-3)	3 (2-4)	<0,001
Diabetes mellitus, n, (%)	269 (25,69)	153 (14,61)	116 (11,08)	0,84
Falla renal crónica, n, (%)	81 (7,74)	29 (2,77)	52 (4,97)	<0,001
Neoplasias, n, (%)	40 (5,03)	22 (2,77)	18 (2,26)	0,816
IMC, mediana (RIC)	27,8 (24,5-32,4)	28,4 (24,8-33,2)	27,2 (24,4-31,2)	0,005
Tabaquismo	122 (11,65)	60 (5,63)	62 (5,92)	0,091
Obesidad	412 (39,35)	264 (25,21)	148 (14,14)	<0,001
HTA	499 (47,66)	269 (25,69)	230 (21,97)	0,029
Falla cardíaca	39 (3,72)	15 (2,49)	24 (5,38)	0,015
Choque	884 (84,43)	477 (79,36)	407 (91,25)	0,032
Variables ventilatorias				
Variable	Total = 1.047	Vivos (601)	Muertos (446)	Valor p
VD/VT inicial, mediana (RIC)	0,28 (0,21-0,37)	0,27 (0,2-0,35)	0,31 (0,21-0,4)	<0,001
VMC, mediana (RIC)	11,7 (9,4-15)	11,5 (9,4-14,7)	11,9 (9,4-15,3)	0,218
RV, mediana (RIC)	2,1 (1,7-2,7)	2 (1,7-2,6)	2,1 (1,7-2,8)	0,532
FR inicial, mediana (RIC)	27 (22-28)	25 (22-28)	25 (22-28)	0,592
VM inicial, mediana (RIC)	11,7 (9,4-15)	10,95 (9-13,5)	12,7 (9,9-16,5)	<0,001
Pplat inicial, mediana (RIC)	27 (25-29)	27 (25-28)	27 (25-29)	0,077
PEEP inicial, mediana (RIC)	12 (12-14)	12 (12-14)	12 (12-14)	0,02
Presión de conducción inicial, mediana (RIC)	14 (12-16)	14 (12-16)	14 (12-16)	0,002
PAFI antes de intubar, mediana (RIC)	78 (65-100)	78 (65-106)	77,5 (63-98)	0,099
PCO ₂	45 (38-53)	44 (37-52)	45 (38-55)	0,14
Pronación, n (%)	871 (83,19)	490 (81,5)	381 (85,42)	0,096

FR: frecuencia respiratoria; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAFI: índice de oxigenación PaO₂/FiO₂; PEEP: presión positiva al final de la espiración; Pplat: presión *plateau* o presión meseta; RIC: rango intercuartílico; RV: razón ventilatoria; VD/VT: fracción de espacio muerto; VMC: volumen minuto corregido; VT: volumen tidal o corriente.

Tabla 2 Análisis multivariable tipo regresión de Cox

Mortalidad al egreso del hospital			
Variable	HR	IC 95%	Valor p
VD/VT inicial	1,24	1,003-1,525	0,046
Edad	1,024	1,014-1,034	<0,001
SOFA	1,036	1,001-1,07	0,017
HTA	0,76	0,62-0,94	0,014
DM	0,72	0,57-0,92	0,009

Las variables del modelo son las clínicamente relevantes de acuerdo con la revisión de la literatura y las que tuvieron una asociación con la supervivencia con un valor $p \leq 0,1$.

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; VD/VT: fracción de espacio muerto.

dológico que respalden mejores desenlaces con estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir el espacio muerto²³. En cirugía cardíaca²⁴, la medición del espacio muerto ofrece información valiosa sobre la función pulmonar y facilita el monitoreo del reclutamiento pulmonar y el ajuste de la PEEP, evitando la sobredistensión regional^{22,25}. También

puede ayudar a identificar a pacientes que podrían beneficiarse de intervenciones específicas, como la remoción extracorpórea de CO₂²⁵.

Este estudio tiene varias fortalezas, como la inclusión de un gran número de pacientes, que si bien tenían como diagnóstico principal SDRA por COVID-19, la evidencia^{12,19}

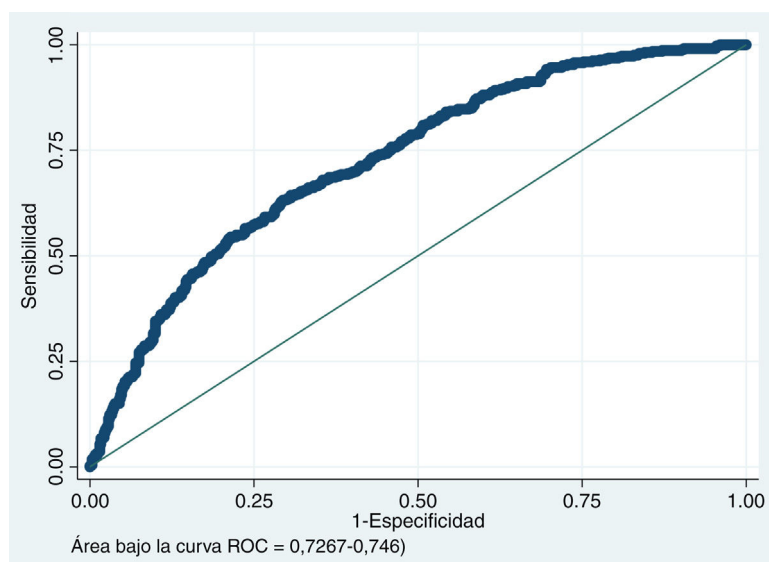


Figura 2 Estimación *post hoc* de la potencia del modelo. Se observa una curva ROC del desempeño pronóstico del modelo sobre su capacidad discriminatoria.

respalda la asociación entre espacio muerto y mortalidad en diversos tipos de SDRA, incluyendo el causado por COVID-19. Además, se empleó una estrategia de medición ampliamente disponible en la mayoría de las unidades, lo que facilita su implementación en la práctica diaria.

La investigación también tiene algunas limitaciones. Se realizó en un solo centro, lo cual podría comprometer la generalización de los resultados, aunque estos son consistentes con lo encontrado en la literatura^{18,26}. Aunque la fórmula ideal de calcular el espacio muerto es la de la capnografía volumétrica, en la práctica no se utiliza, lo cual hace que nuestros resultados sean más aplicables en el día a día. Si bien el enfoque de Enghoff para el cálculo de la VD/VT puede estar contaminado por grandes fracciones de *shunt* presentes en el SDRA, esta variable nos permite evaluar globalmente la eficiencia pulmonar del intercambio gaseoso⁸ y existe evidencia de este cálculo con desenlaces. Por último, al ser un estudio retrospectivo, pueden existir potenciales problemas de calidad y precisión de los datos, como la disonancia temporal entre la toma de gases y el registro de datos ventilatorios. Algunos factores, como procedimientos de enfermería, fisioterapia y ajustes de ventilación, pueden afectar a la precisión de los datos al aumentar la producción de CO₂ en más del 20% durante hasta 45 min²⁷. La falta de control sobre las variables de confusión se minimiza con el análisis multivariable y, al incluirse la cohorte completa de pacientes, se pudo minimizar el sesgo de selección. Por estas limitaciones se hace evidente la necesidad de estudios prospectivos para enriquecer el conocimiento acerca de las variables relacionadas con la ventilación en SDRA.

Pese a esta evidencia, si guiar el tratamiento del SDRA con el objetivo de reducir la ventilación del espacio muerto mejora los desenlaces clínicos aún es materia de investigación y no podría ser concluido en nuestro trabajo de investigación.

En conclusión, la VD/VT medida a través de datos tomados de la capnografía de tiempo se asoció de manera independiente con la mortalidad en pacientes con SDRA por

COVID-19, lo cual puede dar más herramientas a los médicos que atienden este tipo de pacientes y sirve para establecer nuevas hipótesis de investigación.

Contribución de los autores

Conceptualización y diseño del estudio: Carlos Carvajal, Nelson Giraldo, Andrés David de la Hoz, Carlos Vidal, Hemel Pacheco, David Fernández, Laura González, Silvia Romero, Silvia Vergara, Juan Bolívar, Juliana Correa, Jorge Donado, Alejandro Narváez, Carlos Cadavid, Gisela de la Rosa.

Metodología: Carlos Carvajal, Nelson Giraldo, Andrés David de la Hoz, Gisela de la Rosa.

Análisis formal y recogida de la información: Carlos Carvajal, Nelson Giraldo, Carlos Vidal, Hemel Pacheco, David Fernández, Laura González, Silvia Romero, Silvia Vergara, Juan Bolívar, Juliana Correa, Alejandro Narváez, Carlos Cadavid.

Redacción del manuscrito original: Carlos Carvajal, Nelson Giraldo, Andrés David de la Hoz, Carlos Vidal, Hemel Pacheco, David Fernández, Laura González, Silvia Romero, Silvia Vergara, Juan Bolívar, Juliana Correa, Jorge Donado, Alejandro Narváez, Carlos Cadavid, Gisela de la Rosa.

Revisión del manuscrito y edición: Carlos Carvajal, Nelson Giraldo, Andrés David de la Hoz, Carlos Vidal, Hemel Pacheco, David Fernández, Laura González, Silvia Romero, Silvia Vergara, Juan Bolívar, Juliana Correa, Jorge Donado, Alejandro Narváez, Carlos Cadavid, Gisela de la Rosa.

Supervisión: Carlos Carvajal, Nelson Giraldo, Jorge Donado, Alejandro Narváez, Gisela de la Rosa.

Financiación

No.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475–81.
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120–8.
3. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: Different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46:1099–102.
4. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: A multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:1201–8.
5. Xia J, Feng Y, Li M, Yu X, Zhang Y, Duan J, et al. Increased physiological dead space in mechanically ventilated COVID-19 patients recovering from severe acute respiratory distress syndrome: A case report. *BMC Infect Dis.* 2020;20:637–40.
6. Morales-Quinteros L, Neto AS, Artigas A, Blanch L, Botta M, Kaufman DA, et al. Dead space estimates may not be independently associated with 28-day mortality in COVID-19 ARDS. *Crit Care.* 2021;25:171–83.
7. Robertson HT. Dead space: The physiology of wasted ventilation. *Eur Respir J.* 2015;45:1704–16.
8. Suarez-Sipmann F, Böhm SH, Tusman G. Volumetric capnography: The time has come. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:333–9.
9. Hardman JG, Aitkenhead AR. Estimating alveolar dead space from the arterial to end-tidal CO(2) gradient: A modeling analysis. *Anesth Analg.* 2003;97:1846–51.
10. Fusina F, Albani F, Bertelli M, Cavallo E, Crisci S, Caserta R, et al. Corrected minute ventilation is associated with mortality in ARDS caused by COVID-19. *Respir Care.* 2021;66:619–25.
11. Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, Soni N, Ho K, Matthay MA, et al. Physiologic analysis and clinical performance of the ventilatory ratio in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:333–41.
12. Jayasimhan D, Chieng J, Kolbe J, Sidebotham DA. Dead-space ventilation indices and mortality in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2023;51:1363–72.
13. Sinha P, Sanders RD, Soni N, Vukoja MK, Gajic O. Acute respiratory distress syndrome: the prognostic value of ventilatory ratio—a simple bedside tool to monitor ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1150–3.
14. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1436–47.
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052–9.
16. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan. United States. *J Intern Med.* 2020;288:469–76.
17. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1299–300.
18. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet J-F, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:1281–6.
19. Kallet RH, Alonso JA, Pittet J-F, Matthay MA. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the first 6 days of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2004;49:1008–14.
20. Kallet RH, Zhuo H, Ho K, Lipnick MS, Gomez A, Matthay MA. Lung Injury Etiology and Other Factors Influencing the Relationship Between Dead-Space Fraction and Mortality in ARDS. *Respir Care.* 2017;62:1241–8.
21. Landolfo M, Maino A, Di Salvo E, Fiorini G, Peterlana D, Borghi C. Renin-angiotensin system modulation and outcomes in patients hospitalized for interstitial SARS-CoV-2 pneumonia: A cohort study. *Intern Emerg Med.* 2022;17:1335–41.
22. Ferluga M, Lucangelo U, Blanch L. Dead space in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2018;6:388–92.
23. Blanch L, López-Aguilar J, Lucangelo U. Dead space in acute respiratory distress syndrome: More than a feeling! *Crit Care.* 2016;20:214.
24. Tusman G, Böhm SH, Suarez-Sipmann F, Turchetto E. Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anesthesia. *Can J Anaesth.* 2004;51:723–7.
25. Goligher EC, Combes A, Brodie D, Ferguson ND, Pesenti AM, Ranieri VM, et al. Determinants of the effect of extracorporeal carbon dioxide removal in the SUPERNOVA trial: Implications for trial design. *Intensive Care Med.* 2019;45:1219–30.
26. Lucangelo U, Bernabè F, Vatua S, Degraffi G, Villagrà A, Fernandez R, et al. Prognostic value of different dead space indices in mechanically ventilated patients with acute lung injury and ARDS. *Chest.* 2008;133:62–71.
27. Weissman C, Kemper M, Damask MC, Askanazi J, Hyman AI, Kinney JM. Effect of routine intensive care interactions on metabolic rate. *Chest.* 1984;86:815–8.