

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CAROL DAVILA, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

*ROLUL ENTROPIEI ÎN CONDUCEREA ANESTEZIEI ÎN
INTERVENȚIILE CHIRURGICALE DE URGENȚĂ ȘI ÎN
MONITORIZAREA POSTOPERATORIE IMEDIATĂ A FUNCȚIEI
COGNITIVE*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Coordonator științific

PROF.UNIV.DR. IOANA MARINA GRINȚESCU

Student-doctorand

ANA MARIA COTAE (căs. DUMITRIU)

2024

Cuprins

Lista cu lucrări științifice publicate

Lista cu abrevieri

Introducere

PARTEA I STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1. EVOLUȚIA MIJLOACELOR DE MONITORIZARE ALE PROFUNZIMII ANESTEZIEI GENERALE

CAPITOLUL 2. SISTEME ACTUALE DE MONITORIZARE ALE PROFUNZIMII ANESTEZIEI

2.1 Electroencefalograma

2.1.1 Noțiuni de bază

2.1.2 Aspectul intraanestezic al EEG

2.1.3 Elemente de analiză spectrală în EEG

2.2 Indexul Bispectral (BIS)

2.2.1 Noțiuni de bază

2.2.2 Monitorizarea indexului bispectral în timpul anesteziei generale

2.2.3 Impactul clinic al monitorizării indexului bispectral

2.2.4 Utilizarea BIS pentru reducerea riscului de awareness

2.2.5 Limitele utilizării BIS

2.3 Narcotrend

2.3.1 Noțiuni de bază

2.3.2 Monitorizarea Narcotrend în timpul anesteziei generale

2.4 Entropia spectral

2.4.1 Noțiuni de bază

2.4.2 Monitorizarea Entropiei spectrale în timpul anesteziei generale

2.4.3 Impactul clinic al monitorizării Entropiei

CAPITOLUL 3. DISFUNȚIILE COGNITIVE PERIOPERATORII

- 3.1 Definiție și diagnostic diferențial
- 3.2 Epidemiologie. Importanța diagnosticării disfuncțiilor cognitive perioperatorii
- 3.3 Fiziopatologie
- 3.4 Factori de risc
- 3.5 Diagnosticul tulburărilor neurocognitive
- 3.6 Strategii de prevenție ale tulburărilor neurocognitive în perioada perioperatorie
 - 3.6.1 Indicația de intervenție chirurgicală
 - 3.6.2 Tehnica anestezică
 - 3.6.3 Tehnica operatorie
 - 3.6.4 Terapia profilactică
- 3.7 Managementul în terapie intensivă
- 3.8 Tratament

PARTEA a II-a CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

CAPITOLUL 4. ROLUL ENTROPIEI ÎN MANAGEMENTUL ANESTEZIC AL PACIENTULUI CHIRURGICAL CU INDICAȚIE CHIRURGICALĂ ÎN URGENȚĂ ȘI ASUPRA EVOLUȚIEI COGNITIVE ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE IMEDIATĂ

- 4.1 Ipoteză de lucru și obiective principale
- 4.2 Materiale și metode
- 4.3 Analiza statistică
- 4.4 Rezultate
 - 4.4.1 Descrierea populației studiate
 - 4.4.2 Analiza factorilor independenți
 - 4.4.3 Analiza duratei anesteziei și a principalelor substanțe utilizate intraanestezic
 - 4.4.4 Analiza evenimentelor hemodinamice, hipoxice și metabolice intraanestezic
 - 4.4.5 Analiza principalelor date paraclinice în perioada perioperatorie
 - 4.4.6 Evoluția pacienților din punct de vedere al scorului Neecham
 - a. Evoluția scorului Neecham la 24, 48 și 72 de ore
 - b. Analiza evoluției scorului Neecham în perioada postoperatorie în funcție de tipul intervenției chirurgicale și monitorizarea entropiei

- c. Analiza evoluției scorului Neecham în perioada postoperatorie în funcție de nivelul electroliților și valoarea glicemiei perioperator
- d. Evoluția scorului Neecham în cazul pacienților neuromonitorizați în funcție de prezența episoadelor de burst suppression
- e. Evoluția scorului Neecham în funcție de tensiunea arterială medie înregistrată intraoperator
- f. Evoluția scorului Neecham în funcție de scorul VAS
- g. Evoluția scorului Neecham în funcție de factorii independenți
- h. Evoluția scorului Neecham în funcție de principalele substanțe anestezice
- i. Evoluția scorului Neecham în funcție de evenimentele hemodinamice, hipoxemie și acidoza metabolică perioperatorie
- j. Evoluția scorului Neecham în funcție de principalii predictor
- k. Model de predicție al scorului Neecham ≤ 24 puncte la 24h și 48h

4.4.7 Durata spitalizării

CAPITOLUL 5. DISCUȚII

CAPITOLUL 6. CONCLUZII GENERALE

Importanța și originalitatea rezultatelor tezei

Bibliografie

Anexe

Lista cu lucrări științifice publicate

Articole

- **Cotae, A.-M.**; Grințescu, I.M. Entropy—The Need of an Ally for Depth of Anesthesia Monitoring in Emergency Surgery. *CEACR* **2019**, *1*, 1. doi: 10.35995/ceacr1010001. (ANEXA 2)

Capitolul 2, *Subcapitol 2.4, Subpunctul 2.4.2, pagina 49*

- **Cotae AM**, Țigliș M, Cobilinschi C, Băetu AE, Iacob DM, Grințescu IM. The Impact of Monitoring Depth of Anesthesia and Nociception on Postoperative Cognitive Function in Adult Multiple Trauma Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 23;57(5):408. doi: 10.3390/medicina57050408. PMID: 33922552; PMCID: PMC8146673. (ANEXA 3)

Capitolul 5, paginile 202,203, 206

- **Ana-Maria Cotae**, Liliana Mirea, Cristian Cobilinschi, Raluca Ungureanu, Ioana Marina Grințescu. Early postoperative cognitive decline—are there any preventive strategies for surgical patients in the emergency setting?. *Signa Vitae*. 2024. 20(1);1-7. doi: 10.22514/sv.2024.001 (ANEXA 4)

Capitolul 3, *Subcapitol 3.8, pagina 75*

Prezentări/Comunicări orale

- Cotae A.-M., Monitorizarea profunzimii anesteziei în intervențiile chirurgicale majore în urgență și disfuncțiile cognitive postoperatorii imediate, SRATI 2018 (ANEXA 5)
- Dumitriu A.-M., Postoperative cognitive dysfunctions after regional anesthesia, ARAR 2024 (ANEXA6)

INTRODUCERE

Importanța temei de cercetare și încadrarea acesteia în preocupările actuale

Optimizarea perioperatorie a pacienților chirurgicali reprezintă o prioritate permanentă pentru echipa anestezico-chirurgicală, iar tendința actuală este de a extinde implementarea seturilor de intervenții, așa numitele *care bundles*, care pot îmbunătăți semnificativ evoluția postoperatorie a pacienților.

Evaluarea pacientului chirurgical prin consultul preanestezic reprezintă primul pas pentru determinarea condiției medicale actuale, a istoricului medical și tratamentului cronic, pentru evaluarea riscului perioperator și anticiparea posibilelor complicații perioperatorii, și are ca principal scop elaborarea unui plan intervențional care să asigure cea mai bună evoluție și recuperare a pacientului în perioada postoperatorie.

Majoritatea recomandărilor de bună practică publicate până în prezent ne orientează cu precădere în managementul perioperator al pacienților programați pentru intervenții chirurgicale electivă. Literatura de specialitate abundă în recomandări privind stratificarea și gestionarea evenimentelor cardiovasculare și trombotice, deși există o serie de complicații mult mai frecvente în perioada postoperatorie ce contribuie la creșterea duratei de spitalizare și implicit a costurilor asociate îngrijirii pacienților. Dintre acestea, disfuncțiile neurocognitive postoperatorii reprezintă un procent semnificativ al complicațiilor postoperatorii imediate sau tardive în populația chirurgicală generală, cu o prevalență covârșitoare la vârstnic. Se consideră că declinul cognitiv debutat în perioada perioperatorie crește probabilitatea evoluției nefavorabile nu doar pe parcursul internării, dar și după momentul externării, având consecințe nefaste asupra calității vieții pacientului.

În scenariul intervențiilor chirurgicale efectuate în urgență, timpul limitat pentru evaluarea și optimizarea pacienților reduce semnificativ posibilitatea de a institui măsuri terapeutice generale sau specifice cu rol profilactic, crescând astfel riscul de a dezvolta complicații perioperatorii.

În ceea ce privește prevenția disfuncțiilor cognitive postoperatorii, puținele strategii descrise până în prezent au aplicabilitate cu precădere în contextul intervențiilor chirurgicale programate.

Rămâne astfel deschis cercetării subiectul măsurilor terapeutice cu aplicabilitate clinică, care pot preveni disfuncțiile cognitive postoperatorii, pot fi implementate atunci când timpul pentru optimizarea preoperatorie este redus și care, ideal, nu împietează celelalte pregătiri preoperatorii esențiale.

Deși etiologia și fiziopatologia tulburărilor neurocognitive în perioada postoperatorie este în continuare studiată, există o serie de factori de risc recunoscuți de către anesteziști asupra cărora se poate interveni perioperator pentru a minimaliza apariția acestor disfuncții. Cel mai frecvent în literatura de specialitate vom regăsi citați următorii factorii de risc cu potențial modificabil și impact major în dezvoltarea acestui tip de tulburări neurocognitive: durerea postoperatorie necontrolată terapeutic și utilizarea excesivă a sedativelor, în special a benzodiazepinelor.

Introducerea neuromonitorizării în practica clinică a permis însă deschiderea unui nou orizont asupra posibilității de modulare a unui alt presupus factor de risc în perioada intraoperatorie și anume controlul inadecvat al profunzimii anesteziei. Chiar dacă obiectivul principal al neuromonitorizării intraanestezic este de evitare a *awareness-ului*, dată fiind incidența redusă a acestui eveniment în populația generală, utilizarea de rutină a neuromonitorizării rămâne justificată mai curând pentru evitarea unui nivel prea profund al anesteziei sau sedării și pentru o recuperare mai rapidă din anestezie la finalul intervenției chirurgicale.

În prezent există un număr important de dispozitive validate pentru monitorizarea profunzimii anesteziei la nivel european, dintre care Entropia statică și de răspuns derivate din entropia spectrală a electroencefalografiei (M-Entropy module, GE Healthcare, Helsinki, Finlanda). Un alt avantaj al acestui tip de neuromonitorizare este de a indica analgezia insuficientă, dar și de ameliorare a profilului hemodinamic intraoperator, secundar reducerii consumului de sedativ-hipnotice.

În perioada postoperatorie, tulburările neurocognitive pot fi diferențiate în funcție de debut, în formă precoce, cum este cazul delirului postoperator care poate să apară oricând după 24 de ore postoperator, dar întotdeauna nu mai târziu de primele 72 de ore, sau în formă

tardivă, așa numitul declinul cognitiv postoperator, care este descris la săptămâni sau luni după intervenția chirurgicală. În practica de zi cu zi suntem mai familiarizați cu alterările cognitive asociate delirului, tabloul clinic al disfuncțiilor cognitive tardive fiind adesea greu de surprins pe perioada internării. Majoritatea clinicienilor pot identifica prezența delirului postoperator fără efectuarea unui test diagnostic atunci când tabloul clinic este suficient de expresiv. Există însă o serie de teste neurocognitive care pot facilita diagnosticul precoce atunci când modificările clinice sunt subtile, pot diferenția tipul de delir sau clasifica severitatea simptomelor. Pe lângă testul consacrat pentru evaluarea pacientului în terapie intensivă, Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), un alt test confirmat este scala confuziei NEECHAM (Neelon și Champagne confusion scale). Acesta are ca principal atu factul că permite evaluarea facilă a pacientului și de către asistenții medicali. Totodată, scala încorporează nu doar elemente de procesare a informației sau comportament, dar și date despre statusul fiziologic al pacientului.

Motivația alegerii temei

Recomandările și protocoalele de specialitate actuale se adresează în special optimizării perioperatorii ale pacientului în contextul intervențiilor chirurgicale electivă. Este cunoscut însă că intervențiile chirurgicale efectuate în urgență comportă complexitate crescută, asociată cu un risc crescut al complicațiilor severe în perioada perioperatorie și reprezintă o provocare continuă pentru întreaga echipă anestezico-chirurgicală.

Alături de șocul traumatic, șocul hemoragic, tulburările de echilibru fluido-coagulant sau infecțiile de plagă chirurgicală, disfuncțiile cognitive perioperatorii constituie un procent semnificativ al complicațiilor în perioada postoperatorie imediată sau tardivă secundar unui declin cognitiv progresiv și funcțional. În scenariul intervențiilor chirurgicale efectuate în urgență există un număr limitat de factori asupra cărora se poate interveni pentru prevenirea evoluției cognitive nefavorabile. Deși monitorizarea standard nu include monitorizarea profunzimii anesteziei, aceasta poate constitui un pilon central în managementul prevenției declinului cognitiv din moment ce principala țintă a anestezielor este creierul, iar prin acest tip de monitorizare anesteziul hipnotic poate fi titrat.

În prezent, rezultatele raportate în literatură vis-a-vis de rolul neuromonitorizării intraoperatorii prin entropie în timpul intervențiilor chirurgicale majore efectuate în urgență sunt limitate.

Cercetarea prezentă dorește să contribuie la completarea abordării anesteziei intraoperatorii, precum și la îmbunătățirea strategiilor de prevenție a disfuncțiilor cognitive perioperatorii prin utilizarea intraanestezică a entropiei în cazul pacientului cu indicație chirurgicală în urgență.

Ipoteza de cercetare și obiectivele lucrării

Lucrarea prezentă își propune identificarea rolurilor pe care neuromonitorizarea profunzimii anesteziei prin entropie îl ocupă în managementul anestezic al pacientului cu indicație chirurgicală în urgență și în evoluția cognitivă imediată în perioada postoperatorie.

În scenariul patologiilor chirurgicale cu viză terapeutică în urgență intervențiile echipei anestezico chirurgicale au ca scopuri principale atât supraviețuirea pacientului, cât și prevenția secundară de complicații. Chiar dacă evoluția cognitivă nefavorabilă este rezultatul unui cumul factorial, cercetarea de față își propune să ofere rezultate clare asupra modului în care evoluția pacienților în perioada postoperatorie imediată poate fi ameliorată. Pentru urmărirea evoluției cognitive în primele 72 de ore postoperator am optat pentru monitorizarea scalei de confuzie Neecham. Acest scor include elemente de atenție, evaluează funcția executivă, memoria, limbajul și, de asemenea, înregistrează date fizologice și date despre stabilitatea funcțiilor vitale în perioada postoperatorie.

Conținutul lucrării și metodologia cercetării

Cercetarea de față este structurată în 6 capitole și conchide prin sintetizarea principalelor concluzii, precum și cu rezumarea contribuțiilor personale.

Partea generală a lucrării cuprinde noțiuni despre sistemele validate de monitorizare a profunzimii anesteziei generale, impactul clinic și limitele principalelor mijloace de

neuromonitorizare. Ulterior sunt prezentate elemente de definiție, diagnostic și fiziopatologie ale disfuncțiilor cognitive perioperatorii, precum și strategii actuale de prevenție și tratament.

Partea originală a cercetării include un studiu prospectiv randomizat care a urmărit evoluția unor pacienți cu diferite comorbidități și scoruri de severitate ASA, supuși unor intervenții chirurgicale majore abdominale și ortopedice în urgență și care intraanestezic, fie au fost monitorizat standard, fie au beneficiat în plus de entropie.

Rezultatele au relevat posibilitatea unei mai bune optimizări intraanestezice în cazul pacienților care au fost neuromonitorizați, în principal datorită reducerii cantității de anestezic volatil, volumului de cristaloid și a suportului vasopresor. Cât privește evoluția cognitivă în perioada postoperatorie imediată, se poate afirma că incidența sindromului confuzional a fost mai redusă în primele 48 de ore în cazul pacienților monitorizați intraoperator prin entropie, chiar și în prezența anumitor factori de risc.

Caracteristici interdisciplinare ale tezei

Îmbunătățirea îngrijilor perioperatorii în chirurgia de urgență rămâne un subiect în curs de cercetare, iar reducerea complicațiilor prevenibile și facilitarea recuperării constituie măsuri prioritare atât pentru medicul anestezist, cât și pentru orice altă specialitate chirurgicală. Rezultatele cercetării prezente demonstrează că implementarea intraanestezică a neuromonitorizării prin entropie poate aduce beneficii atât intraoperator, cât și în perioada postoperatorie imediată, cel puțin prin prisma evoluției cognitive. Disfuncțiile cognitive care debutează în perioada perioperatorie interferă cu îngrijirea adecvată a pacienților chirurgicali, reduc participarea și complianța acestora la îngrijiri și tratament, și, implicit, reduc gradul de independență și activitatea acestora.

Materiale și metode

Lucrarea de cercetare prezentă se bazează pe un studiu prospectiv randomizat desfășurat în cadrul Clinicii ATI I a Spitalului Clinic de Urgență București, în perioada 01.10.2018 – 01.10.2022.

Studiul a inclus pacienți status fizic ASA I-IV, vârstă ≥ 18 ani, supuși intervențiilor chirurgicale majore abdominale și ortopedice efectuate în urgență în cadrul Spitalului Clinic de Urgență București. Intervențiile chirurgicale s-au desfășurat sub anestezie generală cu intubație oro-traheală, balansată pe pivot volatil cu Sevofluran.

Studiul a presupus următoarele criterii de excludere:

- trauma craniocerebrală severă,
- disfuncția cognitivă preoperatorie neglijată terapeutic sau simptomatologia de tip psihopatologic în evoluție,
- pacienți pentru care s-a optat intraanestezic pentru administrarea de ketamină,
- durata intervențiilor chirurgicale limitată la mai puțin de 60 de minute,
- necesitatea reintervenției chirurgicale în primele 72 de ore de la intervenția inițială,
- prezența de complicații perioperatorii majore de tip neurologice, cardiovasculare sau metabolice,
- imposibilitatea de extubare în perioada postoperatorie imediată pentru evaluarea neurologică adecvată.

În cadrul studiului prospectiv randomizat, pacienții au fost distribuiți consecutiv 1:1 în două grupuri.

Pentru ambele grupuri s-au colectat date legate de vârstă, gen, statusul nutrițional, comorbidități și tipul acestora, date paraclinice: nivelul hemoglobinei, lactat, Na și K serice, nivelul glicemiei, precum și al proteinei C reactive (PCR).

Pentru unul dintre grupuri, anestezia generală s-a desfășurat sub monitorizare standard: electrocardiografie, presiune arterială non-invazivă, puls-oximetrie, concentrația în expir a dioxidului de carbon (etCO₂) și monitorizarea blocului neuromuscular rezidual, pe când pentru al doilea grup, în plus față de monitorizarea standard, a fost înregistrată constant profunzimea anesteziei prin monitorizarea non-invazivă a valorii entropiei în timpul anesteziei generală. Monitorizarea entropiei a fost posibilă prin utilizarea de senzori specifici cu trei electrozi conectați la modulul de entropie GE Entropy™ Module și a fost inițiată după securizarea accesului venos. Premedicația a constat în administrare de 1-2 mg de midazolam în cazul pacienților <65 ani. În cazul tuturor pacienților s-a inițiat preoxigenarea cu oxigen 100%, cu un flux de 8l/minut pentru 3 minute și ulterior s-a inițiat inducția în secvență rapidă. S-a administrat Fentanyl 2μg/kgc, Propofol titrat 1-2 mg/kgc în funcție de răspunsul

pacientului și Succinilcolină 1mg/kgc. Calea aeriană a fost securizată prin sondă endotraheală. Pentru menținerea relaxării musculare s-a administrat rocuronium 0,4-0,5 mg/kgc. Toți pacienții au fost ventilați mecanici pentru a menține un ETCO₂ între 35 și 45 mmHg. Menținerea anesteziei s-a realizat prin administrarea de amestec de aer-oxigen-sevoflurane cu un FiO₂ de 0.5-0.6, cu reducerea fluxului de gaz la 2 l/min. Concentrația de sevoflurane a fost ajustată prin utilizarea parametrilor clinici de rutină (valori MAC și constante hemodinamice) în grupul control, iar în grupul monitorizat prin entropie prin menținerea unei valori a entropiei între 40 și 60.

Pentru analiza statistică au fost colectate valorile oferite prin entropia statică (valoarea medie pe parcursul monitorizării), considerată un parametru mai stabil, care poate estima efectul hipnotic al anesteziilor la nivel cerebral și nu este influențată de activitatea musculară frontală sau de administrarea de blocați neuromusculari. De asemenea s-au înregistrat evenimentele de tip burst suppression dacă durata evenimentului a fost de minim 1 minut, înregistrându-se totodată durata, numărul de evenimente, precum și reprezentarea procentuală din activitatea înregistrată.

Pentru ambele grupuri s-au colectat perioperator date despre cantitatea de cristaloid, coloid, transfuzia de sânge, suportul vasopresor, iar la finalul intervenției chirurgicale: cantitatea de agent volatil, curară și opioid utilizate intraoperator. Totodată intraoperator s-au colectat date despre evenimentele hemodinamice definite astfel:

- Hipotensiune arterială: scăderea și menținerea tensiunii arteriale medii sub 65 mmHg pentru două cicluri de măsurare consecutivă
- Hipertensiunea arterială: creșterea tensiunii arteriale sistolice peste 140-160 mmHg și/sau a tensiunii arteriale diastolice peste 90-95 mmHg pentru două cicluri de măsurare consecutivă
- Bradicardie: alură ventriculară <60 bpm
- Tahicardie: alură ventriculară >90 bpm

S-au colectat date despre tensiunea arterială medie (TAm) și alura ventriculară (AV) la momentul inițial al monitorizării, inducție, incizie, finalizarea intervenției și extubare. Scăderea persistentă a TAm sub 65 mmHg (după două cicluri de măsurare consecutivă) a fost amendată în următoarea ordine: repleție volemică cu cristaloid (200ml), simpatomimetic cu durată scurtă de acțiune, coloid (200ml) și vasopresor în infuzie continuă (noradrenalină).

De asemenea s-a cuantificat dacă pentru controlul analgeziei în perioada postoperatorie s-a optat pentru analgezie loco-regională sau doar opioid major, precum și nivelul analgeziei obținute prin evaluarea Scalei Analog Vizuale sau VAS (Visual Analog Scale).

Evaluarea funcției cognitive în perioada postoperatorie s-a realizat prin utilizarea scalei de confuzie NEECHAM (Neelon and Champagne Confusion Scale) la 24, 48, respectiv 72 de ore postoperator. S-au colectat date legate de capacitatea de procesare a informației cuantificată prin atenție, posibilitatea de efectuare a comenzilor, orientare, comportament, control și măsurători fiziologice.

În funcție de scorul obținut, disfuncția cognitivă postoperatorie a fost interpretată astfel:

- 0-19 puncte: confuzie moderată până la severă, delirium
- 20-24 puncte: sindrom confuzional,
- 25-26 puncte: la risc pentru dezvoltarea confuziei,
- 27-30 puncte: absența statusului confuzional.

Rezultate

Analiza factorilor independenți

Analiza finală a inclus 168 de pacienți chirurgicali, bărbați și femei, care au necesitat intervenții chirurgicale majore, în urgență, atât din sfera chirurgiei generale, cât și din cea a ortopediei-traumatologice, sub anestezie generală cu și fără evaluarea profunzimii anesteziei prin monitorizarea valorii entropiei. Din punct de vedere al ponderii pacienților care au beneficiat de monitorizarea profunzimii anesteziei prin entropie (52.4%), s-a observat o diferență redusă față de ponderea celor pentru care nu s-a aplicat acest tip de control (47.6%), diferența fiind ne semnificativă statistic. S-a observat o pondere mai ridicată a neuromonitorizării în cazul pacienților cu intervenții chirurgicale abdominale (63.9%) decât în cazul celor cu intervenții chirurgicale ortopedice (41.9%).

Analiza factorilor independenți a inclus următoarele date despre pacienți: vârstă, statusul nutrițional exprimat prin index de masă corporală (BMI), scorul ASA, comorbidități (tip și număr). Vârstele pacienților din studiu au variat între 21 și 92 de ani, cu o valoare mediană de aproximativ 60. Pacienții mai în vârstă au necesitat o intervenție chirurgicală abdominală într-

o pondere de de 1.5 ori mai mare decât ortopedică. Statusul nutrițional cuantificat prin indicele de masă corporală (BMI) al pacienților a variat între 18.7 și 33.5 kg/m², cu o valoare mediană aparținând statusului nutrițional supraponderal și a fost distribuit aproape uniform între pacienți, indiferent de tipul de intervenție. Cele două categorii de gen au prezentat ponderi aproximativ egale: feminin (46.4%) și masculin (53.6%), fără diferență de gen între pacienți în funcție de tipul de intervenție. Pacienții incluși în grupele de studiu au prezentat scor ASA I în procent de 3.6%, scor ASA II în procent de 36.1%, scor ASA III în procent majoritar de 46.7 % și scor ASA IV în procent de 13.6%, fără posibilitatea de diferențiere a severității scorurilor ASA în funcție de tipul de intervenția chirurgicală. Din analiza distribuțiilor comorbidităților se observă o pondere ridicată a prezenței acestora (83%), reprezentate în principal de comorbidități cardiovasculare (54%), metabolice (28%), neurologice (16%) și, în cazul pacienților ce au impus intervenție chirurgicală ortopedică, traumatisme asociate ce nu au impus sancțiune chirurgicală (27%). Ponderi foarte reduse au prezentat comorbiditățile pulmonare (6%), renale (3%) și etilism (6%). Traumatismele (care nu au impus sancțiune chirurgicală) au fost asociate într-o foarte mare măsură pacienților care au necesitat intervenții chirurgicale ortopedice. Pentru celelalte tipuri de comorbidități luate în calcul nu s-au identificat diferențieri semnificative statistic a tipului de intervenție. Comorbiditățile metabolice au deținut o pondere mai ridicată atât în cazul intervenției chirurgicale abdominale, cât și în cazul pacienților monitorizați prin entropie de aproximativ 2 ori mai mare decât în cazul pacienților nemonitorizați prin entropie și decât în cazul intervenției chirurgicale ortopedice. 83% din totalul pacienților au prezentat comorbidități, iar ponderile cele mai mari revin cazurilor cu o singură comorbiditate (47%) și cu două comorbidități (38.06%), în timp ce doar 14.93% au prezentat cel puțin trei comorbidități. În cazul pacienților cu intervenție chirurgicală prezența unui număr de cel puțin două comorbidități a fost de aproximativ 0.63 de ori mai mica decât în cazul pacienților cu intervenție de tip ortopedică.

Analiza duratei anesteziei și a principalelor substanțe utilizate intraanesteziec

Durata anesteziei a variat între 75 și 260 de minute, distribuția prezentând o asimetrie pozitivă importantă exprimată printr-o durată medie de 144.63±41.44 minute și una mediană de 135. S-a observat o diferență medie semnificativă, între duratele anesteziei grupate în funcție de tipul de intervenție, diferență de 43 de minut în cazul pacienților care au necesitat

intervenție chirurgicală de tip abdominal. Prezența sau absența controlului entropiei a determinat doar o diferență medie de aproximativ 3 minute. Cantitatea de Fentanyl (μg) a variat între 250 și 750 de μg , distribuită aproximativ simetric, exprimată printr-o cantitate medie de $450.89 \pm 97.66 \mu\text{g}$ și una mediană de 450. S-a identificat o diferență de $85 \mu\text{g}$ de Fentanyl mai mare în cazul pacienților cu intervenție de tip chirurgie abdominală. Doza de Fentanyl a fost mai redusă în cazul celor care au beneficiat de controlul entropiei indiferent de tipul de intervenție chirurgicală aproximativ $68 \mu\text{g}$. Cantitatea de Sevofluran (ml/h) a variat între 6.2 și 13.5 ml/h , exprimată printr-o cantitate medie de $9.53 \pm 1.76 \text{ ml/h}$ și una mediană de 9.30. Prezența neuromonitorizării determină o diferență medie de aproximativ 2.3 ml/h , cantitatea fiind mai redusă în cazul celor care au beneficiat de controlul profunzimii anesteziei prin entropie pentru oricare dintre tipurile de intervenție chirurgicală. Cantitatea de Rocuronium intraanestezică a variat între 35 și 130 mg , prezentând o mediană de 70 mg . S-a identificat o diferență medie semnificativă, între cantitățile de Rocuronium (mg) grupate în funcție de tipul de intervenție, diferență de 38 mg , mai importantă în cazul pacienților ce au necesitat intervenție de tip chirurgie abdominală. Un efect semnificativ l-a prezentat și controlul entropiei care a determinat o diferență medie de aproximativ 5 mg , cantitatea fiind mai redusă în cazul celor cu intervenție chirurgicală care au beneficiat de control entropiei și nediferențiată în cazul celor cu intervenție ortopedie. Volumul de Cristaloid (ml) a variat între 1000 și 6000 ml distribuit cu o asimetrie pozitivă, exprimat printr-o medie de 2869.82 ± 935.85 și o mediană de 3000. Analiza a demonstrat o diferență medie semnificativă, între volumele de Cristaloid (ml) grupate în funcție de tipul de intervenție, diferență de 546 ml în plus în cazul pacienților cu intervenție chirurgicală abdominală. Implementarea entropiei a determinat o diminuare a volumului de cristaloid cu aproximativ -310 ml indiferent dacă s-a impus intervenție chirurgicală ortopedică sau abdominală. Suportul vasopresor cu Noradrenalina a fost utilizat în 72 ($\cong 43\%$) dintre cazuri. Pacienții cu intervenție chirurgicală abdominală au necesitat Noradrenalină într-o pondere de aproximativ 3.6 ori mai mare. Doza medie de Noradrenalină a fost de 0.35 ± 0.30 , cu o valoare mediană de 0.30, iar cantitatea a fost mai redusă în medie cu $-0.14 \mu\text{g/kgc/min}$ în cazul pacienților pentru care s-a utilizat controlul entropiei. În ceea ce privește modalitățile analgetice, s-a identificat efectuarea de tehnici analgetice locoregionale în 44% dintre cazuri, iar pacienții pacienții cu intervenție ortopedică

au beneficiat de aceasta într-o proporție mai mare comparativ cu cei supuși intervențiilor abdominale.

Analiza evenimentelor hemodinamice, hipoxice și metabolice intraanestezic

Ponderea pacienților ce au prezentat inițial hipotensiune a fost de 46%. Pacienții care au necesitat intervenție chirurgicală abdominală au prezentat hipotensiune arterială inițială într-o proporție de 2.36 de ori mai mare decât cei cu intervenție ortopedie. Ponderea cazurilor fără hipotensiune arterială intraoperatorie a fost de aproximativ 29% (28.8%). Majoritatea pacienților au prezentat 2 evenimente de tip hipotensiune arterială (33.3%), în timp ce 22% dintre pacienți au prezentat 1 singur eveniment, 16.1% au prezentat 3 sau mai multe evenimente de hipotensiune arterială intraanestezic. Absența neuromonitorizării determină un număr mai mare de evenimente, cu o probabilitate de aproximativ 5 ori mai mare, iar pacienții cu intervenție chirurgicală de tip ortopedie au prezentat un număr de 0.4 ori mai redus de evenimente de tip hipotensiune intraoperatorie. Evenimentele de tip bradicardie au fost obiectivate într-o pondere redusă de 32.7%. În 17.3% de cazuri s-a înregistrat 1 caz de bradicardie intraanestezică și în 13.7% cazuri s-au înregistrat un număr mai ridicat de 2 evenimente. Absența neuromonitorizării determină un număr mai mare de evenimente cu o probabilitate de aproximativ 2.3 ori mai mare decât cei care au beneficiat de acest tip de control, iar pacienții cu intervenție de tip ortopedie au prezentat un număr de 0.49 de ori mai redus de evenimente. Evenimentele de tip tahicardie au fost înregistrate într-o proporție de aproximativ 29% în populația studiată, ponderi mai ridicate prezentând cazurile cu maxim 2 evenimente, aproximativ 23%. Ponderea evenimentelor de hipoxie în cele două grupuri de studiu a fost foarte redusă, de aproximativ 12%, numărul maxim de evenimente fiind două cu o pondere de aproximativ 4% (3.6%). În cazul ultimelor două tipuri de evenimente nu s-au identificat diferențieri determinate de prezența sau absența monitorizării prin entropie sau de tipul intervenției.

Acidoza metabolică a fost prezentă intraoperator în 43% dintre cazuri. Ponderea cazurilor de acidoză metabolică perioperator este mai redusă în cazul pacienților pentru care s-a realizat controlul entropiei în timpul anesteziei, în sensul că pacienții care au beneficiat de control au prezentat acidoză metabolică într-o proporție de 0.33 de ori mai mică decât cei care

nu au beneficiat de acest tip suplimentar de monitorizare. Pacienții cu intervenție chirurgicală abdominală au prezentat într-o proporție de aproximativ 2 ori mai mare acidoză metabolică decât cei cu intervenție ortopedică.

Analiza principalelor date paraclinice în perioada perioperatorie

Nivelul pre-operator al hemoglobinei a variat între 6.0 și 14.0 g /dl., cu o medie de 9.97 ± 1.54 g/dl și o mediană de 10.0. Necesarul transfuzional nu a atins pragul semnificației statistice. S-a observat o diferență semnificativă între mediile valorilor hemoglobinei preoperator de 0.55 mg/dl, valorile fiind mai scăzute în cazul pacienților cu intervenție chirurgicală abdominală. Indiferent de tipul intervenției chirurgicale, a existat o diferență medie a nivelului hemoglobinei de aproximativ 0.67 g/dl în cazul pacienților care au beneficiat de monitorizare prin entropie. S-a identificat o diferență medie de de 0.63 g/dl între mediile valorilor hemoglobinei postoperator pe tipurile de intervenție chirurgicală. Astfel, valorile sunt mai scăzute în cazul pacienților cu intervenție de tip chirurgie abdominală. Indiferent de tipul intervenției chirurgicale, a existat o diferență medie a nivelului hemoglobinei de aproximativ 0.58 g/dl în cazul grupului neuromonitorizat, diferență semnificativă statistic.

Valorile PCR au variat între 60 și 128.30 mg/l, distribuția prezentând o medie de 32.06 ± 28.59 și o valoare mediană de 23.40. Indiferent de tipul intervenției chirurgicale, a existat o diferență medie a nivelului PCR de 20.72 mg/l, nivelurile PCR fiind mai reduse în cazul pacienților care au beneficiat de monitorizare prin entropie.

Nivelul Na perioperator a variat între 124 și 147 mEq/L, cu valori medii între: 135.35 ± 5.00 în cazul Na preoperator, 136.17 ± 3.88 pentru Na intraoperator, respectiv 137.70 ± 3.32 în cazul Na postoperator. Valoarea glicemiei în perioada perioperatorie a variat între 75 – 310 mg/dl, cu valori medii între: 154.33 ± 49.50 preoperator, 143.85 ± 43.26 intraoperator și 131.21 ± 31.07 postoperator.

Evoluția pacienților din punct de vedere al scorului confuzional Neecham 24, 48 și 72 de ore.

Scorul Neecham la 24 de ore a variat între 17 și 30 de puncte, cu un scor mediu de 24.51 ± 2.78 și o valoare mediană de 25, indicând valoarea numerică la limită între riscul de a evolua cu sindrom confuzional precoce sau de a evolua cu delirium. 43.2% dintre pacienți au prezentat scoruri Neecham ≤ 24 puncte.

La 48 de ore scorul Neecham a variat între 18 și 30 de puncte, cu un scor mediu de 25.56 ± 2.86 și o valoare mediană de 26, indicând valoarea numerică la limită pentru a evolua cu sindrom confuzional. 32.5% dintre pacienți au prezentat scoruri Neecham ≤ 24 puncte.

Variația scorului Neecham la 72 de ore a fost între 21 și 30 de puncte, cu un scor mediu de 27.9 ± 2.1 și o valoare mediană de 28, indicând absența sindromului confuzional pentru majoritatea pacienților, astfel că doar 8% dintre pacienți au prezentat scoruri Neecham ≤ 24 puncte.

În primele 48 de ore principalele depunctări din calculul final al scorului au provenit din deficiența minoră sau inadecvată de procesare a informației (46,3%), răspunsul încetinit în efectuarea unor comenzi (15,2%), comportament motor inadecvat, dezorientare și orientarea inconsecventă (21,3%) dar și de instabilitatea funcțiilor vitale (17,2%). La 72 de ore depunctările s-au datorat în principal tot procesării inadecvate a informației primite sau comportamentului motor inadecvat, în timp ce instabilitatea funcțiilor vitale a prezentat un rol limitat în componența scorului.

Monitorizarea entropiei reprezintă un predictor semnificativ statistic în predicția apariției unui scor Neecham ≤ 24 puncte, cu o capacitate de predicție care a variat între 15.7% și 24% până la 48h, fiind redusă semnificativ la 72 de ore, la doar 5.2%.

Monitorizarea entropiei a reprezentat un predictor negativ la 24h în sensul reducerii șansei ca pacienții să evolueze cu scor Neecham ≤ 24 puncte de 0.18 ori la 24h și 0.16 ori la 48h. Pentru scorul Neecham măsurat la 72h monitorizarea entropiei reprezintă un predictor marginal.

La 24h valorile TAs au variat între 92 – 189 mmHg, cu o valoare medie de 126.67 ± 20.51 mmHg și o valoare mediană de 124 mmHg. TAd a variat între 44 – 110 mmHg cu o valoare medie de 67.98 ± 13.91 mmHg și o valoare mediană de 65mmHg. Pentru 27 % dintre pacienți a fost necesar continuarea suportului vasopresor în această perioadă postoperatorie, cu o

valoare medie de 0.3 ± 0.05 $\mu\text{g/kgc/min}$. Alura ventriculară (AV) în primele 24 de ore a variat între 60 – 123 bpm, cu o valoare medie de 88.72 ± 16.07 bpm și o valoare mediană de 89.

La 48h valorile TAs au variat între 101-176 mmHg, cu o valoare medie de 126.89 ± 16.73 mmHg și o valoare mediană de 124 mmHg. TAd a variat între 51 – 99 mmHg, cu o valoare medie de 70.83 ± 9.66 mmHg și o valoare mediană de 69 mmHg. Pentru 21 % dintre pacienți a fost necesar continuarea suportului vasopresor în această perioadă postoperatorie, cu o valoare medie de 0.15 ± 0.025 $\mu\text{g/kgc/min}$. AV la 48 de ore a variat între 62 – 121 bpm, cu o valoare medie de 82.00 ± 12.96 bpm și o valoare mediană de 79 bpm.

Variația TAs la 72 de ore a fost între 105-164 mmHg, cu un scor mediu de 128.46 ± 10.02 și o valoare mediană de 128. TAd a variat între 53 – 92 mmHg, cu o valoare medie de 69.45 ± 7.64 mmHg și o valoare mediană de 69 mmHg. Pentru 11,6 % dintre pacienți a fost necesar continuarea suportului vasopresor în această perioadă postoperatorie, cu o valoare medie de 0.1 ± 0.02 $\mu\text{g/kgc/min}$. AV la 72 de ore a variat între 62 – 114 bpm, cu o valoare medie de 79.14 ± 10.83 bpm și o valoare mediană de 78 bpm.

În ceea ce privește evoluția Tas în primele 72 de ore nu s-au identificat diferențe semnificative statistic. Pentru evoluția TAd diferențele identificate sunt semnificative statistic, dar la un nivel redus. Doar diferența dintre 24 și 48h este semnificativă statistic pentru, în sensul creșterii valorii TAd la 48 de ore. Evoluția alurilor ventriculare înregistrare prezintă semnificație statistică cu un efect ridicat, valorile medii în primele 72 de ore fiind semnificativ diferite între ele.

Pentru 43,6% dintre pacienți a fost necesară continuarea oxigenoterapiei pe mască sau narine, cu un flux de 4-6l/min în primele 48 de ore, iar la 72 de ore procentul s-a diminuat la 27,4%.

Principalele complicații notabile în primele 72 de ore în grupele de studiu au fost reprezentate de sindromul emetic, fibrilația atrială și incontinența urinară, însă evenimentele au fost izolate și fără semnificație statistică.

Tipul intervenției chirurgicale nu a influențat evoluția cognitive a pacienților în primele 72 de ore.

Analiza evoluției scorului Neecham în perioada postoperatorie în funcție de nivelul electroliților și valoarea glicemiei perioperator

Valorile Na s-au menținut constant mai mari, indiferent de momentul definit pentru monitorizarea perioperatorie în cazul pacienților care au evoluat cu scor postoperator Neecham mai mare de 24 puncte. În cazul pacienților cu scor Neecham la 24 de ore ≤ 24 puncte, valorile Na perioperator s-au menținut constant mai mici, cu valori medii de 132.99 ± 5.59 , 134.27 ± 4.05 , respectiv 136.26 ± 3.30 . Totodată, putem aprecia că valorile glicemiei s-au menținut constant mai mari, indiferent de momentul definit pentru monitorizarea perioperatorie în cazul pacienților care au evoluat cu scor postoperator Neecham ≤ 24 puncte. În cazul pacienților cu scor Neecham la 24 de ore ≤ 24 puncte, valorile glicemiei perioperator s-au menținut constant mai mari, fără variabilitate a valorii intragrup, cu valori ale medii de 197.85 ± 33.83 , 177.79 ± 32.75 , respectiv 153.79 ± 26.80 .

Modelul final obținut pentru scorul Neecham la 24h, respectiv la 48h ≤ 24 puncte este format din factorul Na intra-operator și glicemie (pre, intra și post-operator). Modelul final obținut pentru Neecham 72h este format din factorul Na intra-operator și glicemie post-operator cu o capacitate de predicție bună.

În acest context, neuromonitorizarea nu reprezintă factor predictiv pentru Neecham ≤ 24 puncte pentru nici unul dintre momente (24h, 48h, 72h).

Evoluția scorului Neecham în cazul pacienților neuromonitorizați în funcție de prezența episoadelor de burst supression

Dintre cei 87 de pacienți monitorizați prin entropie, doar 39 de pacienți au prezentat cel puțin un episod de burst supression pentru cel puțin 1 minut. Cei 49 de pacienți care nu au prezentat nici un episod de burst supression (BS) și cu o valoare a burst supression ratio (BSR) de 0, nu au prezentat în nici un moment al evaluării în postoperator (24h, 48h sau 72h) un scor Neecham în postoperator ≤ 24 puncte.

Conform analizei descriptive a evenimentelor de tip burst supression reiese că distribuția procentului de BS (BSR%) și a duratei (timpului) în care semnalele de burst supression au fost înregistrate a fost aproape uniformă, cu o variabilitate redusă cu un procent BS de 18 și o durată medie de burst supression de 6 minute.

În urma analizei de comparație a nivelului BSR(%) și a duratei episodului de BS asupra prezenței sau absenței a cel puțin unui grad de confuzie (Neecham \leq 24 puncte), s-a identificat un nivel ridicat de BSR % intraoperator (m=27.05 – 30.38) sau o durată prelungită a BS (m=8.70 – 10.31) în cazul celor care au evoluat ulterior cu confuzie, comparativ cu cei care nu au prezentat modificări cognitive nefavorabile.

Evoluția scorului Neecham în funcție de tensiunea arterială medie înregistrată intraoperator

Analiza tensiunii arteriale medii (TAm) în cele cinci momente intraoperator definite: momentul inițial al monitorizării, etapa de inducție anestezică, incizie chirurgicală, finalul intervenției chirurgicale și extubare identifică diferențe între grupul cu scor postoperator Neecham la 24 de ore, 48 de ore, respectiv 72 de ore $>$ 24 puncte, și cel cu scor Neecham la 24 de ore, 48 de ore, respectiv 72 de ore \leq 24 puncte. Totodată, putem aprecia că valorile TAm s-au menținut constant mai mari, indiferent de momentul definit pentru măsurarea TAm, în cazul pacienților neuromonitorizați care au evoluat cu scor postoperator Neecham mai mare de 24 puncte, fără diferențe semnificative însă ale valorilor TAm în cadrul grupului cu scor Neecham $>$ 24 puncte. În cazul pacienților cu scor Neecham în primele 72 de ore \leq 24 puncte, valorile TAm s-au menținut constant mai mici, fără variabilitate a valorii TAm intragrup și au corespuns majoritar pacienților care nu au beneficiat de neuromonitorizare.

Evoluția scorului Neecham în funcție de scorul VAS (Visual Analogue Scale)

Conform analizei descriptive scorul VAS a variat între 2-10 puncte, cu o valoare medie de 5.38 ± 2.3 și o valoare mediană de 5.

În primele 48 de ore un scor VAS mare împreună cu monitorizarea intraoperatorie a entropiei au redus șansa ca pacienții să evolueze cu sindrom confuzional.

În ceea ce privește capacitatea de predicție a scorului VAS pentru evoluția pacienților cu un scor Neecham $>$ 24 sau \leq 24 puncte la 72 h postoperator, capacitatea de predicție este foarte redusă.

Evoluția scorului Neecham în funcție de factorii independenți

Ponderea cazurilor care au evoluat cu un scor Neecham ≤ 24 la 24h poate fi determinată în funcție de factorii independenți. Dintre aceștia, au prezentat un efect semnificativ statistic următorii: genul, în sensul unei șanse de 0.44 ori mai reduse în cazul femeilor de a dezvolta scor Neecham ≤ 24 ; scorul ASA în sensul unei șanse de 4.40 ori mai ridicate în cazul scorurilor ASA crescute de a evolua cu scor Neecham ≤ 24 ; monitorizarea entropiei) în sensul unei șanse de .10 ori mai mici de a prezenta Neecham ≤ 24 în cazul celor care au beneficiat de monitorizarea entropiei. De asemenea au reprezentat predictorii marginali: statusul nutrițional cu efect de reducere a prezenței Neecham ≤ 24 de 0.60 de ori în cazul supraponderabilității și comorbiditățile metabolice care cresc de 2.44 ori șansa de a prezenta scor Neecham ≤ 24 puncte.

Ponderea cazurilor care au evoluat cu un scor Neecham ≤ 24 la 48h în funcție de factorii independenți a identificat următorii factori independenți: scorul ASA în sensul unei șanse de 3.68 ori mai mari în cazul pacienților cu scoruri mari ASA de a evolua cu scor Neecham ≤ 24 puncte; precum și monitorizarea entropiei sensul unei șanse de 10 ori mai mici de a prezenta scor Neecham ≤ 24 puncte în cazul celor care au beneficiat de monitorizarea entropiei. Prezența în modelul predictiv a celorlalți factori nu a atins pragul de semnificație statistică.

Pentru cazurile care au prezentat un scor Neecham ≤ 24 la 72h, scorurile mari ASA a crescut șansa de 3.59 ori. Genul a redus de .21 de ori șansa de a prezenta scor Neecham ≤ 24 în cazul femeilor, iar monitorizarea entropiei a redus șansa de 0.18 ori în a prezenta scor confuzional ≤ 24 puncte în cazul celor care au beneficiat de monitorizarea entropiei

Evoluția scorului Neecham în funcție de principalele substanțe anestezice

Ponderea cazurilor care au evoluat cu scor Neecham ≤ 24 la 24h, respective 48h poate fi determinată în funcție de cantitățile de substanțe anestezice. Dintre acestea, au prezentat un efect semnificativ statistic Fentanyl în sensul unei șanse de 1.59, respectiv 1,56 ori mai mari în cazul cantităților ridicate și Sevofluran în sensul unei șanse de 1.67, respectiv 1,38 ori mai mare de a prezenta Neecham ≤ 24 în cazul celor care au primit cantități ridicate.

Pentru evoluția la 72h modelul nu permite predicția unui scor Neecham ≤ 24 puncte.

Evoluția scorului Neecham în funcție de evenimentele hemodinamice, hipoxemie și acidoza metabolică perioperatorie

Pentru primele 24 de ore, au prezentat un efect semnificativ statistic hipotensiunea intranstezică în sensul unei șanse de 1.74 ori mai mari în cazul unui număr ridicat de evenimente, bradicardia în sensul unei șanse de 1.66 ori mai ridicată de a prezenta scor Neecham ≤ 24 puncte în cazul celor care au avut un număr ridicat de evenimente, acidoza metabolică perioperator în sensul unei șanse de aproximativ 5 ori mai mare de a prezenta Neecham ≤ 24 puncte în cazul celor care au prezentat acest eveniment advers.

La 48 de ore, prezența hipotensiunii intraanestezic a crescut șansa de sindrom confuzional de 1.95 ori în cazul unui număr ridicat de evenimente, iar acidoza metabolică perioperator a crescut șansa de aproximativ 3.88 ori ca pacienții să evolueze cu scor Neecham ≤ 24 puncte.

Pentru evoluția la 72h modelul nu permite predicția unui scor confuzional Neecham ≤ 24 puncte.

Evoluția scorului Neecham în funcție de principalii predictor

Ponderea cazurilor care au evoluat cu sindrom confuzional la 24h poate fi determinată în funcție de numărul de evenimente BSR, în sensul unei șanse de 269.5 ori mai mari în cazul unui număr ridicat de evenimente BSR, PCR, cu o șansă de 1.10 ori mai ridicată de a prezenta Neecham ≤ 24 în cazul celor cu nivel ridicat de PCR. Acidoza metabolică perioperatorie reprezintă un predictor margina în sensul unei șanse de aproximativ aproximativ 13 ori mai mare de a prezenta Neecham ≤ 24 în cazul celor care au prezentat acidoză metabolică perioperator.

La 48 de ore durata evenimentelor BSR a crescut șansa sindromului de confuzional de 1.65 ori în cazul unei durate ridicate, PCR a crescut șansa de aproximativ 1.10 ori de a prezenta un scor confuzional în cazul celor cu nivel ridicat de PCR. De asemenea, Hb preoperator reprezintă un predictor pozitiv în sensul unei șanse de aproximativ 10 ori mai

mare de a prezenta un scor Neecham ≤ 24 în cazul celor cu valori reduse ale Hb preoperator, iar Hb postoperator reprezintă un predictor negativ în sensul unei șanse de aproximativ 0.07 ori mai mică de a prezenta Neecham ≤ 24 în cazul celor cu valori ridicate ale Hb postoperator.

Model de predicție al scorului Neecham ≤ 24 puncte la 24h și 48h

Ponderea cazurilor care au evoluat cu scor Neecham ≤ 24 la 24h poate fi determinată în funcție: administrarea noradrenalinei în sensul unei șanse de 3.37 ori mai mari în cazul utilizării acesteia și monitorizarea entropiei, în sensul unei șanse de aproximativ 5 ori mai mică de a prezenta Neecham ≤ 24 în cazul celor care au beneficiat de monitorizare entropie.

La 48 de ore administrarea noradrenalinei a crescut șansa de evoluție cu sindrom confuzional de 4.95 ori, monitorizarea entropiei a redus șansa de aproximativ 3 ori ca pacienți să prezinte scor confuzional Neecham ≤ 24 , cantitatea de cristaloid reprezintă un predictor pozitiv în sensul creșterii șansei de a prezenta Neecham ≤ 24 de 1.7 ori odată cu creșterea cantității de cristaloid.

Durata spitalizării

Durata spitalizării în STI a fost redusă în medie cu -3.45 zile în cazul pacienților pentru care s-a utilizat controlul entropiei. Tipul de intervenție determină în cazul pacienților cu intervenție chirurgicală abdominală un timp de spitalizare mai lungă în medie cu 2.7 zile.

Durata totală de spitalizare indică o durată mai redusă în medie cu -2.81 zile în cazul pacienților pentru care s-a utilizat controlul entropiei, iar în cazul pacienților cu intervenție chirurgicală abdominală un timp de spitalizare mai lung în medie cu 3 zile.

Mortalitatea la 30 de zile a fost de 12% din totalul de pacienți cuprinși în cercetare și toate aceste cazuri au evoluat cu delirium în primele 72 de ore postoperator, independent de tipul intervenției chirurgicale. Ponderi mai ridicate au fost observate în cazul pacienților pentru care nu s-a realizat controlul entropiei

Discuții

Beneficiile neuromonitorizării în timpul intervențiilor chirurgicale efectuate în urgență este insuficient cercetată până în prezent, deși pentru intervențiile chirurgicale în regim programat există deja numeroase recomandări pentru pregătirea și optimizarea statusului pacienților încă din perioada preoperatorie. Pacienții expuși intervențiilor chirurgicale în urgență prezintă riscuri suplimentare și sunt mai vulnerabili în fața unei patologii acute ce impune sancțiune chirurgicală. Cercetarea de față a avut în prin plan efectul monitorizării profunzimii anesteziei generale prin entropie asupra evoluției intraoperatorii a pacienților și asupra efectului imediat asupra funcției cognitive.

Rezultatele prezentate în diferite studii și metaanalize publicate până în prezent sunt conflictuale în ceea ce privește reducerea duratei anesteziei în cazul pacienților neuromonitorizați intraoperator, variind între 0,6 și 12 minute [1][2,3]. Aceste diferențe regăsite în literatură pot fi și consecința definiției diferite a finalului anesteziei, existând autori care consemnează fie deschiderea ochilor la stimulare verbală, fie extubarea pacientului sau chiar momentul când pacientul redevine orientat. În lucrarea de față controlul entropiei a determinat o diferență de 3 minute până la extubarea pacienților, dar această diferență nu a fost semnificativă. Rezultatul analizei nu este însă singular în literatură. Vance și colaboratorii săi au raportat absenta unei diferențe semnificative până la extubarea pacienților în grupul care a fost neuromonitoizat comparative cu grupul monitorizat standard [4]. În schimb, atât expunerea la anestezic volatil, cât și la opioid și substanța curarizantă a fost semnificativ redusă în cazul pacienților care au beneficiat de controlul entropiei, indiferent de tipul de intervenție chirurgicale efectuate în urgență. Rezultate similare asupra consumului de anestezic volatil se regăsesc și în literatura de specialitate, deși marea majoritate a studiilor vizează intervenții chirurgicale efectuate în regim electiv [5][6]. Cercetarea de față a identificat o reducere cu 2.3 ml/h a consumului de sevoflurane în cazul pacienților neuromonitorizați, comparativ cu 1,4- 2,2 ml/h precizat în literatură [3][7]. În plus, neuromonitorizarea a permis diminuarea semnificativă a dozei de fentanyl cu aproximativ 68 μg, similar dozei prezentate de Recart et al. [8]. Când privește consumul de rocuronium, în grupul neuromonitorizat a existat o reducere cu 5 mg a dozei în cazul pacienților care au fost supuși intervențiilor chirurgicale abdominale. Deși principalul rol al entropiei este de titrare a hipnoticului, principalul motiv pentru care grupul neuromonitorizat a prezentat în plus și o

reducere a dozei de opioid și de curară poate fi reprezentat de efectul sinergic pe care substanțele îl pot avea. De asemenea în cazul pacienților care au beneficiat de monitorizare prin entropie, tehnicile de analgezie locoregională au fost mai frecvent implementate, deși nu semnificativ. Este cunoscut faptul că tehnicile de analgezie regională prezintă multiple avantaje în managementul multimodal al durerii. Aceste tehnici sunt sigure, eficiente și reduc consumul perioperator de opioid [9]. Cel mai cunoscut tip de bloc utilizat în departamentul de urgență este blocul de nerv femural pentru fractura de femur, în timp ce datele privind performanța blocurilor de trunchi pentru chirurgia abdominală în urgență sunt limitate, deși protocoalele ERAS (*Enhanced recovery after surgery*) încurajează implementarea acestor tehnici [10].

Referitor la diferențele de consum privind cantitatea de cristaloid utilizat în intervențiile chirurgicale abdominale comparative cu cele ortopedice, cât și la modul în care entropia poate modula consumul intraoperator de cristaloid, datele actuale sunt limitate. Ambele tipuri de intervenții chirurgicale diferă în funcție de timpul operator, complexitate, transfer intercompartimental de fluide sau riscul de sângerare, astfel că menținerea euvolemiei poate fi o provocare mai ales în cazul pacienților operați în condiții de urgență [11][12]. Lima et al. au demonstrat că volumul total de cristaloid și de coloid poate fi redus semnificativ, în mod indirect prin neuromonitorizare [13]. În studiul de față doar consumul de cristaloid a fost mai important în cazul pacienților cu intervenții chirurgicale abdominale, dar indiferent de tipul de intervenție chirurgicală a existat o reducere semnificativă, de aproximativ 300 de ml de cristaloid în grupul neuromonitorizat. Chiar dacă neuromonitorizarea nu are un rol direct în strategia de administrare a fluidelor, această consecință poate fi în principal rezultatul reducerii cantității de anesteziic volatil în cazul pacienților monitorizați prin entropie și implicit al efectului vasodilatator sistemic [14]. Similar, poate fi interpretat și necesarul mai redus de suport vasopresor utilizat intraoperator în cazul pacienților neuromonitorizați. Această ipoteză poate fi susținută și prin rezultatele studiului grupului Nitzschke et al. care au demonstrat asocierea directă între nivelul plasmatic al sevofluranului și necesarul de noradrenalină [15].

Literatura de specialitate raportează o evoluție hemodinamică mai bună în cazul pacienților care beneficiază de monitorizarea profunzimii anesteziei, ca urmare a reducerii evenimentelor de tip hipotensiune și bradicardie sinusală intraoperator [7][16][17]. Trebuie menționat însă că definirea conceptelor de profil hemodinamic mai bun și a hipotensiunii

arteriale nu sunt unitare în literatură. Definierea hipotensiunii arteriale prin reducerea relativă a valorii tensiunii arteriale cu mai mult de 20% față de nivelul bazal este bazată în principal pe opinie și precedent istoric, iar introducerea de valori *cut-off* nu a reușit întotdeauna să justifice efectele adverse perioperatorii [18]. Noile recomandări formulate de Societatea Europeană de Cardiologie pentru minimalizarea injuriei de organ includ evitarea reducerii tensiunii arteriale medii cu mai mult de 20% față de nivelul bazal sau scăderea sub 60-70 mmHg pentru cel puțin 10 minute în perioada perioperatorie [19]. Recomandările însă sunt generale și nu cuprind date suplimentare despre protecția cerebrală. De asemenea evenimentele intraoperatorii de tip hipertensiune arterială, bradicardie sau tahicardie sinusală sunt vag definite în publicațiile de specialitate [16].

În cercetarea de față, hipotensiunea arterială a fost definită ca scăderea și menținerea tensiunii arteriale medii sub 65 mmHg. Pentru a putea defini severitatea evenimentului s-au ales două cicluri de măsurare consecutivă. Majoritatea pacienților au prezentat unul sau două evenimente de tip hipotensiune arterială intraoperator, iar prezența evenimentelor a fost mai redusă în rândul pacienților neuromonitorizați și în cazul pacienților care au necesitat intervenție chirurgicală de tip ortopedic. Totodată monitorizarea prin entropie reduce de aproape 5 ori probabilitatea ca pacienții să prezinte un episod de hipotensiune arterială. De asemenea profilul hemodinamic judecat în funcție de variabilitatea tensiunii arteriale medii a prezentat o variabilitate redusă în grupul monitorizat prin entropie la momentul inițial al monitorizării, după inducția anestezică, după incizia chirurgicală, la finalul intervenției chirurgicale, precum și la momentul extubării.

Aimé și colaboratorii au raportat prezența evenimentelor de tip bradicardie ca similare între grupurile monitorizate prin BIS sau entropie și grupul care nu a beneficiat de monitorizarea profunzimii anesteziei [20]. Trebuie menționat însă că studiul acestora a urmărit pacienți programați pentru intervenții chirurgicale. În cercetarea de față, evenimentele de tip bradicardie au fost notate dacă alura ventriculară a scăzut sub 60 bpm. Prin această definiție s-au identificat 32.7% cazuri de bradicardie, iar în cazul pacienților monitorizați prin entropie apariția evenimentului a putut fi redus de cel puțin 2 ori.

În ceea ce privește prezența evenimentelor de hipertensiune arterială, acestea au fost definite prin creșterea tensiunii arteriale sistolice peste 140-160 mmHg și/sau a tensiunii arteriale diastolice peste 90-95 mmHg pentru două cicluri de măsurare. Nu s-au identificat

diferențe statistice între grupul neuromonitorizat și cel care nu a beneficiat de neuromonitorizare. Rezultate comparabile s-au înregistrat și pentru evenimentele de tip tahicardie definită prin creșterea alurii ventriculare peste 90 bpm. Absența variațiilor între grupuri a fost raportată și de Nair et al. într-un studiu prospectiv observațional, cât și de Karaca et al. [21][22].

Conform datelor din literatură monitorizarea profunzimii anesteziei nu poate preveni apariția hipoxiei în timpul anesteziei generale cu intubație oro-traheală. Analiza evenimentelor de tip hipoxie în cercetarea de față demonstrează prezența unui număr redus și nesemnificativ al episoadelor de hipoxie. Există totuși rapoartări în literatură a unor valori mai mari ale saturației periferice a oxigenului în cazul pacienților neuromonitorizați, cel mai probabil secundar unui profil hemodinamic mai bun [22].

În lucrarea prezentă numărul pacienților care au prezentat acidoză metabolică intraoperator a fost mai redus în cazul pacienților care au beneficiat de monitorizarea entropiei. Deși nici un dispozitiv de monitorizare a profunzimii anesteziei generale nu poate influența direct echilibrul acido-bazic, prezența mai redusă a acidozei metabolice poate fi o consecință a unui volum mai redus de cristaloid și a unui necesar mai mic de suport vasopresor cu noradrenalină în rândul pacienților monitorizați prin entropie [23].

Tot o consecință indirectă a diminuării consumului de cristaloid intraoperator sunt și valorile mai mari ale hemoglobinei în perioada postoperatorie în grupul monitorizat prin entropie. Astfel, hemoglobina în perioada preoperatorie a prezentat o valoare medie cu 0.55 mg/dl mai mare, iar în perioada postoperatorie o valoare medie cu 0.58 mg/dl mai mare. Necesarul transfuzional a fost similar în ambele grupuri.

Cercetarea referitoare la relația dintre inflamație și monitorizarea profunzimii anesteziei este deschisă. Până în prezent s-a descris o alterare a acurateței EEG dacă inflamația este progresivă, dar fără stabilirea unei valori *cut-off* [24]. În schimb literatura de specialitate menționează că rolul imunomodulator al anestezielor în cazul pacienților supuși intervențiilor chirurgicale în urgență comportă un rol secundar, astfel că un rol central îl are stressul chirurgical [25]. Proteina C reactivă este considerată un indicator fidel al traumei și stressului chirurgical, iar Fengling și colaboratorii au demonstrat diminuarea nivelului PRC în cazul pacienților neuromonitorizați intraoperator [26] [27]. În studiul prezent nivelul PCR a fost redus cu 20,72 g/dl în grupul neuromonitorizat intraoperator prin entropie.

În ceea ce privește evoluția cognitivă a pacienților în perioada postoperatorie consider că aceasta este dictată de întreaga perioadă perioperatorie, iar în contextul intervențiilor chirurgicale efectuate în urgență măsurile de prevenție a declinului cognitiv rămân limitate.

Prima publicație despre modificările cognitive după actul anestezico-chirurgical a apărut cu mai bine de 100 de ani în urmă. Cercetările privind modificările cognitive apărute în perioada perioperatorie au devenit însă prioritare abia în anii '80 și au evoluat izolat față de studiile cognitive în populația generală. Actual există inițiative pentru uniformizarea definiției diferitelor tipuri de disfuncții cognitive care pot să apară în perioada perioperatorie, în timp ce pentru diagnostic sunt validate mai multe teste diagnostice, cu sensibilitate și specificitate diferită [28][29,30].

În lucrarea prezentă am optat pentru evaluarea precoce a funcției cognitive la 24, 48 respectiv 72 de ore postoperator prin scala sau scorul de confuzie NEECHAM (Neelon and Champagne Confusion Scale) datorită sensibilității și specificității crescute de a detecta nu doar pacienții cu delirium hiperactiv, ci și pacienții cu delirium hipoactiv sau la risc [30]. Actual există raportări limitate în literatură în ceea ce privește utilizarea acestui scor pentru detectarea sindromului confuzional în perioada postoperatorie după intervenții chirurgicale efectuate în urgență [7]. Scorul include date și despre controlul și măsurătorile fiziologice și nu doar informații despre capacitatea de procesare a informației, posibilitatea de efectuare a comenzilor, orientare sau comportament. Un scor confuzional ≤ 24 de puncte a informat asupra prezenței sindromului confuzional sau a unei forme ușoare de delirium. În urma analizei datelor obținute din formularul de screening pentru 43.2% dintre pacienți s-au înregistrat scoruri Neecham ≤ 24 puncte la 24 ore, 32.5% dintre pacienți au prezentat un scor ≤ 24 puncte la 48 de ore, iar la 72 de ore doar 8% dintre subiecți au prezentat un scor ≤ 24 puncte. Incidența cazurilor de delirium postoperator a fost similară raportărilor din literatură asupra incidenței deliriumului postoperator după intervențiile chirurgicale efectuate în urgență [31]. Tipul intervenției chirurgicale (abdominală sau ortopedică) nu a influențat evoluția cognitivă a pacienților în nici un moment al evaluării postoperatorii. Pacienții care au evoluat un scor confuzional ≤ 24 puncte în primele 48 de ore au prezentat în principal deficiență minoră sau inadecvată de procesare a informației, răspunsul încetinit în efectuarea unor comenzi, comportament motor inadecvat, dezorientare și orientare incosecventă dar și instabilitatea funcțiilor vitale. La 72 de ore principalele depunctări s-au datorat tot procesării inadecvate a

informații primite sau comportamentului motor inadecvat, în timp ce instabilitatea funcțiilor vitale a prezentat un rol contributiv diminuat. Trebuie menționat că pentru 27% dintre pacienți a fost necesar continuarea suportului vasopresor la 24 ore, acesta fiind diminuat la 21% dintre pacienți la 48 de ore, respectiv la 11,6% dintre pacienți la 72 de ore. Totodată, pentru 43,6% dintre pacienți a fost necesară continuarea oxigenoterapiei în primele 48 de ore, iar pentru 27,4% a fost necesară continuarea oxigenoterapiei la 72 de ore. Conform analizei, monitorizarea entropiei a redus șansa ca pacienții să evolueze cu un scor ≤ 24 puncte în primele 48 de ore, în timp ce la 72 de ore devine predictor marginal. Literatura de specialitate oferă date conflictuale privind capacitatea neuromonitorizării de a preveni delirul în perioada postoperatorie. Studii și metaanalize recente precum cele ale lui Chen Chen Y., Evered L. sau Perez-Otal. și ale colaboratorilor lor au raportat că monitorizarea prin semnale EEG procesate a profunzimii anesteziei contribuie la reducerea incidenței deliriumului în perioada postoperatorie, pe când grupul de lucru coordonat de Miao M. respinge această supoziție [32–35]. Ultimul ghid elaborat de Societatea Europeană de Anestezie și Terapie Intensivă recomandă monitorizarea profunzimii intraoperator, acordând grad B de recomandare ca urmare a unui nivel redus de dovezi [36]

Consider că evoluția pacienților în perioada postoperatorie nu poate fi judecată prin prisma unui singur factor și anume prezența sau nu a monitorizării profunzimii anesteziei.

Până în prezent asocierea cauzală dintre modificările cognitive și actul anestezico-chirurgical rămâne incertă, deși au fost descriși un număr impresionant de factori precipitanți și predispozanți [28]. Recenzia recentă a lui Ormseth și a colaboratorilor identifică 112 factori precipitanți și 33 de factori predispozanți [37]. Dintre aceștia, intervențiile chirurgicale efectuate în urgență comportă prin definiție un risc crescut.

Vârsta avansată este adesea citată în literatură ca factor precipitant. În studiul de față, vârstele pacienților au variat între 21 și 92 de ani și aproape 50% dintre pacienți au prezentat vârstă la risc pentru a prezenta declin cognitiv postoperator conform datelor din literatură. Rezultatele obținute însă în cadrul acestei cercetări, vârsta nu a reprezentat un factor de risc, indiferent de tipul de intervenție chirurgicală efectuată în urgență.

Este considerat că un indice de masă corporală mai mare poate avea efecte protective asupra evoluției cognitive în perioada imediat postoperatorie, deși obezitatea este asociată cu declin cognitiv pe termen lung [38]. În populația studiată doar 37.3% dintre pacienți au

prezentat un status nutrițional normoponderal, în timp ce 62,7% au fost supraponderali sau au prezentat obezitate de grad I. În urma analizei efectuate, doar supraponderabilitatea a avut un efect marginal de reducere a evoluției cognitive nefavorabile.

Datele publicate în literatură sunt conflictuale în ceea ce privește predispoziția genului pentru o evoluție cognitive nefavorabilă, deși înclină spre genul masculin [39]. Cât despre categoriile de gen, în lucrarea de față acestea au fost distribuite aproximativ uniform între grupele de studiu și indiferent de tipul de intervenție chirurgicală. Doar genul feminin a conferit un efect protectiv și a redus șansa pacientelor de a dezvolta delir.

Scorul ASA participă la definirea riscului pentru evoluție cognitivă nefavorabilă în perioada postoperatorie [40]. Majoritatea pacienților au prezentat un scor de severitate ASA de cel puțin III, 83% dintre aceștia asociind comorbidități. În cercetarea de față, un nivel ridicat al scorului ASA a expus pacienții la un risc de 4 ori mai mare de a evolua nefavorabil din punct de vedere cognitiv. Traumatismele care nu au impus sancțiune chirurgicală au fost asociate mai frecvent pacienților care au necesitat intervenții chirurgicale ortopedice. Ponderea prezenței comorbidităților metabolice a fost de aproximativ 2 ori mai mare în cazul pacienților care au beneficiat de neuromonitorizare și în cazul celor cu intervenții chirurgicale abdominale. Conform trialurilor publicate până în prezent, prezența acestora crește riscul ca pacienții să dezvolte delir în perioada postoperatorie [41][37].

În urma analizei factorilor independenți și a asocierii acestora intervențiilor chirurgicale cu caracter acut se poate presupune că în studiul de față pacienții au prezentat multipli factori de risc nemodificabili pentru a evolua cel puțin cu sindrom confuzional în perioada imediat postoperatorie. Neuromonitorizarea prin entropie a redus posibilitatea ca pacienții să evolueze cu un scor de confuzie Neecham ≤ 24 puncte atât la 24, cât și la 48 și 72 de ore postoperator și a demonstrat un efect limitat chiar în cazul pacienților cu scor ASA ≥ 3 și în prezența comorbidităților metabolice.

Cu privire la durata intervenției chirurgicale și implicit durata anesteziei, datele din literatură o încadrează ca fiind un potențial factor de risc modificabil pentru dezvoltarea disfuncțiilor cognitive postoperatorii imediate, deși gradul de evidență este moderat [42][33]. Astfel, se presupune că monitorizarea profunzimii anesteziei poate aduce beneficii importante prin reducerea semnificativă a duratei anesteziei în cazul intervențiilor chirurgicale electivă [43]. În lucrarea de față însă, controlul entropiei a determinat o diferență nesemnificativă în

cea ce privește reducerea duratei anesteziei pentru intervențiile chirurgicale efectuate în urgență. În acest context putem formula următoarea ipoteză: chiar dacă durata anesteziei nu a fost redusă semnificativ în grupul neuromonitorizat comparativ cu celălalt grup, a putut fi asigurată o mai bună optimizare a profunzimii anesteziei, precum și reducerea efectelor hemodinamice nedorite de tipul hipotensiunii arteriale.

Consumul de anestezic volatil a fost semnificativ redus în cazul pacienților care au beneficiat de controlul entropiei, indiferent de tipul de intervenție chirurgicale efectuate în urgență. Literatura de specialitate oferă dovezi contradictorii în raport cu rolul pe care anestezicele volatile îl au în etiopatogenia delirului postoperator. Dacă Taylor și colaboratorii săi resping ipoteza că doza de Sevofluran este implicată direct în apariția delirului, există studii care demonstrează efectul protector al neuromonitorizării prin reducerea concentrației minime alveolare și reducerea incidenței delirului [3,33,44]. În ceea ce privește administrarea sistemică de opioide, protocoalele ERAS promovează reducerea utilizării acestei clase de analgetice [10]. Chiar dacă ocupă un rol central în managementul durerii prezintă multiple efecte secundare și sunt recunoscute ca unul dintre principalii factori precipitanți ai disfuncțiilor cognitive în perioada perioperatorie [45]. În studiul de față, consumul de Fentanyl a fost semnificativ redus în cazul pacienților monitorizați prin entropie. Trebuie menționat că o parte dintre acești pacienți au beneficiat în plus și de analgezie locoregională, dar și de morfină în perioada perioperatorie. În ceea ce privește doza de morfină, aceasta a fost administrată judicios, în conformitate cu recomandările lui Morrison și ale colaboratorilor săi și fără a depăși doza de 10 mg/zi în cazul subiecților expuși la sindrom confuzional [46]. Analiza consumului de Sevoflurane și de Fentanyl intraoperator din cercetarea prezentă sugerează o reducere a șansei ca pacienții să evolueze cu un scor confuzional Neecham ≤ 24 de puncte în primele 48 de ore ca urmare a reducerii dozelor, în timp ce reducerea consumului de anestezic volatil devine doar predictor marginal la 48 de ore postoperator.

În grupul care a beneficiat de neuromonitorizare volumul de cristaloid și utilizarea suportului vasopresor au fost reduse semnificativ. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele publicate în literatură [33]. Este cunoscut că atât hipovolemia, cât și hipervolemia pot avea consecințe nefavorabile asupra evoluției cognitive a pacienților în perioada postoperatorie, dar referitor la efectul pe care reducerea intraoperatorie a dozei de vasopresor îl poate avea asupra acesteia, datele sunt incerte [47][48]. În urma analizei din cercetarea

prezentă reiese că atât creșterea dozei de noradrenalină, cât și creșterea volumului de cristaloid sunt asociate cu dezvoltarea cel puțin a sindromului confuzional în primele 48 de ore postoperator, deși monitorizarea entropiei reprezintă un factor protectiv în ambele scenarii.

Evoluția din punct de vedere cognitiv a pacienților este dictată și de evenimentele hemodinamice, iar dintre acestea, episoadele de hipotensiune arterială, mai ales dacă sunt prelungite, precum și variațiile tensionale dețin un rol major [37]. Maheshwari et al. raportează incidența crescută a complicațiilor mai ales în cazul în care hipotensiunii arteriale prelungite îi este asociată anestezia prea profundă [49]. Un alt studiu multicentric raportează apariția de delirium postoperator indiferent de durata evenimentului de hipotensiune arterială (< sau > 15 minute), dacă valoarea tensiunii arteriale medii a fost mai mică de 55mmHg [50]. În acest context, Brady K. și colaboratorii introduc conceptele de personalizare a tensiunii arteriale pentru protejarea cerebrală și de redefinire a hipotensiunii pe baza autoreglării fluxului cerebral, întrucât o tensiune arterială medie considerată normală poate avea de fapt o valoare mai redusă decât limita inferioară a autoreglării [18]. Evaluarea intraoperatorie non-invazivă și continuă a autoreglării cerebrale este momentan în stadiu experimental. Parametrii precum indicele vitezei medii au demonstrat până în prezent un efect neglijabil [51]. În consecință tensiunea arterială medie rămâne un parametru fidel pentru optimizarea hemodinamică a pacienților. După cum am precizat anterior, în cercetarea prezentă monitorizarea entropiei a redus semnificativ numărul de evenimente de tip hipotensiune arterială și variațiile tensiunii arteriale medii. Conform analizei efectuate, hipotensiunea arterială în perioada intraoperatorie crește riscul ca pacienții să evolueze cu sindrom confuzional în primele 48 de ore. Pacienții care au evoluat cu un scor confuzional Neecham > 24 de puncte în primele 48 de ore au prezentat constant valori ale tensiunii arteriale medii mai mari intraoperator, deși diferențiable prin prezența entropiei, indiferent de momentul ales pentru monitorizarea tensiunii arteriale. În plus, valorile tensiunii arteriale medii la un anumit moment intraoperator definit împreună cu monitorizarea entropiei influențează evoluția cognitivă a pacienților în primele 48 de ore postoperator și pot reduce probabilitatea de evoluție prin scor Neecham ≤ 24 puncte. Evoluția cognitivă la 72 de ore a fost influențată de variația intraoperatorie valorilor tensiunii arteriale medii, independent de prezența sau nu a monitorizării entropiei. În primele 24 de ore un alt eveniment hemodinamic care a contribuit la dezvoltarea sindromului confuzional a fost bradicardia sinusală.

Un alt eveniment care a contribuit semnificativ la creșterea incidenței sindromului confuzional au fost acidoza metabolică în perioada perioperatorie. Literatura de specialitate consemnează prezența acidozei metabolice ca factor predictor pentru sindromul confuzional sau delirium [37,52]. În același timp, sindromul confuzional și dezorientarea poate fi expresia dezechilibrelor metabolice și a diselectrolitemiilor [53]. În cadrul lucrării de față, variațiile perioperatorii ale Na și glicemiei au determinat diferențe între subiecți care au evoluat cu scor confuzional Neecham > 24 puncte, respectiv scor Neecham ≤ 24 puncte. În ultimul caz, valorile Na perioperator s-au menținut constant mai mici, cu valori încadrabile în limitele hiponatremiei ușoare, în timp ce valorile glicemiei s-au menținut constant mai mari, cu valori compatibile pentru hiperglicemie moderată. Pentru primele 72 de ore s-au identificat ca factori cu risc crescut pentru evoluția cognitivă nefavorabilă valoarea intraoperatorie a Na și valoarea perioperatorie a glicemiei, în timp ce neuromonitorizarea a prezentat un rol limitat în prezența diselectrolitemiilor.

Un număr impresionant de publicații au încercat să identifice rolul biomarkerilor în etiopatogenia delirului în perioada postoperatorie, dar ghidurile recente specifică că nici un biomarker descris până în prezent nu este suficient de specific sau sensibil pentru a putea confirma sau prezice evoluția pacienților cu delirium postoperator [36]. În cazul cercetării de față, deși neuromonitorizarea a redus șansa ca pacienții să evolueze cu sindrom confuzional, biomarkerul inflamator sistemic dozat (PCR) a crescut șansa ca pacienții să evolueze cu un scor Neecham ≤24 puncte în primele 48 de ore după intervenția chirurgicală. Posibila interacțiune dintre sindromul inflamator sistemic și alterarea EEG nu a fost stabilită definitiv până în prezent, chiar dacă în cazul neuroinflamației traseul EEG suferă modificări și poate influența parametrii derivați din EEG [54].

Nivelul redus al concentrației hemoglobinei în perioada perioperatorie este prevalent în cazul pacienților propuși pentru intervenții chirurgicale în urgență și influențează negativ evoluția pacienților atât pe termen scurt, cât și pe termen lung [55,56]. Auditul lui Myint și al colaboratorilor prezintă absența asocierii între anemie și evoluția cognitivă la pacientul vârstnic după intervenții chirurgicale operate în urgență, dar recomandă precauție în interpretarea datelor întrucât analiza este retrospectivă [57]. Multe alte studii randomizate raportează anemia ca factor de risc independent pentru deliriumul postoperator și declin cognitive, deși valorile cut-off raportate în literatură sunt diferite [58,59]. În studiul prezent

valorile hemoglobinei în cazul pacienților neuromonitorizați au fost cu 0.55 mg/dl mai mari în perioada preoperatorie față de valoarea medie de 9.21 mg/dl și cu 0.58 mg/dl mai mari în perioada postoperatorie comparativ cu valoarea medie de 8.05 mg/dl, cel mai probabil ca urmare a reducerii volumului de cristaloid în acest grup. Pentru primele 48 de ore valoarea hemoglobinei perioperator a crescut șansa ca pacienții să evolueze cu scor confuzional ≤ 24 puncte. Rezultate similare au fost raportate pentru chirurgia abdominală și de către Raats et al. [60].

Neuromonitorizarea oferă un alt avantaj în afară de monitorizarea profunzimii anesteziei generale, și anume identificarea valorii de burst suppression ratio (BSR), definite ca perioada de inactivitate profundă cerebrală din cadrul unei epoci și care poate fi un alt factor precipitant al deliriumului în perioada postoperatorie [37]. Soehle și colaboratorii săi au concluzionat că pacienții care au evoluat cu sindrom confuzional au prezentat episoade prelungite de burst suppression comparativ cu cei care au prezentat o evoluție cognitivă normală [61]. Raportări similare provin și din studii care au inclus un număr important de pacienți programați pentru intervenții chirurgicale [62,63]. Fritz et al. consemnează că o durată a supresiei de peste 4.5 minute a fost asociată cu o incidență mai importantă a deliriumului postoperator comparativ cu o durată mai redusă (< 4.4 minute) [62]. Analiza retrospectivă condusă de Pedemonte JC. a demonstrat că durata episodului de burst suppression, corelată cu vârsta expune pacienții programați pentru chirurgie cardiacă la un risc crescut de delirium postoperator [64]. În contextul vârstei avansate trebuie însă precizat că semnalele EEG sunt diminuate astfel că indexul oferit de parametri pot fi fals crescuți în timpul unui supradozaj anestezic [36]. O analiză secundară după trialul ENGAGE a demonstrat că episoadele de burst suppression pot influența negativ evoluția cognitivă inclusiv la pacienții cu patologii cognitive preexistente [65]. Trebuie menționat că nici unul dintre studii importante publicate până în prezent nu au vizat pacienții cu indicație chirurgicală efectuată în urgență. În cercetarea de față pentru 39 dintre pacienții neuromonitorizați s-a înregistrat cel puțin un episod de burst suppression timp de cel puțin 1 minut, cu o durată medie de 6 minute și cu un BSR de 18. Atât BSR, cât și durata evenimentelor de tip BS au fost identificați ca predictori semnificativi pentru apariția sindromului confuzional sau a deliriumului în primele 48 de ore postoperator. De asemenea, scorul de severitate ASA a contribuit într-un mod limitat în acest context, în timp ce vârsta, neidentificată ca factor precipitant în cazul studiului de față, nu a fost factor

favorizant. Pentru ceilalți 49 de pacienți monitorizați prin entropie nu s-a înregistrat nici un episod de burst suppression. În cazul acestor pacienți în nici un moment al evaluării în postoperator (24h, 48h sau 72h) scorul confuzional Neecham nu a fost ≤ 24 puncte.

Consider că în plus față de cele menționate, apariția sindromului confuzional nu poate fi judecat în absența evaluării durerii. Tratamentul suboptimal al durerii crește suplimentar riscul de evoluție cognitivă nefavorabilă [66]. În lucrarea de față durerea a fost evaluată în perioada postoperatorie prin scorul VAS. Ma et al. au descris o evoluție cognitivă nefavorabilă în primele 72 de ore postoperator în cazul pacienților în care durerea a fost tratată insuficient [67]. Conform analizei obținute, creșterea punctajului obținut prin scorul VAS se corelează cu creșterea riscului ca pacientul să evolueze cu sindrom confuzional în primele 48 de ore postoperator. Corelația dintre intensitatea durerii și riscul de a prezenta sindrom confuzional a fost descrisă după perioade variabile de actul anestezico-chirurgical și de alte publicații [68–70]. În plus, în lucrarea de față, analiza multivariată a demonstrat că atât la 24, cât și la 48 de ore monitorizarea entropiei a reprezentat factor protectiv.

Literatura de specialitate consemnează că monitorizarea intraoperatorie a anesteziei și evitarea unui nivel profund al anesteziei reduce durata de spitalizare a pacienților atât în serviciul de Terapie Intensivă, cât și durata totală de spitalizare [34,71]. Și în cercetarea prezentă durata spitalizării a fost în medie cu 3 zile mai redusă în grupul monitorizat prin entropie și în cazul pacienților care au necesitat intervenții chirurgicale de tip ortopedic. Consider însă că în cazul pacientului chirurgicale aceste date pot fi influențate de mulți alți factori precum comorbiditățile, vârsta și capacitatea de recuperare.

Studiile au raportat totodată și reducerea mortalității în cazul pacienților care intraoperator au fost neuromonitorizați [34,49,72]. Explicația pentru care mortalitatea este mai redusă în rândul pacienților care beneficiază de neuromonitorizare constă în faptul că în cazul monitorizării profunzimii anesteziei poate fi evitat cel mai adesea un nivel prea profund al anesteziei și mai ales oscilațiile tensionale, precum și episoadele de hipotensiune arterială. Datele din lucrarea prezentă au demonstrat o rată a mortalității la 30 de zile de 12%, riscul fiind cu mult redus în cazul pacienților care au beneficiat de monitorizare prin entropie. Menționez că toți acești pacienți au prezentat delirium postoperator la 72 de ore și cauzele de deces nu au fost consecința profunzimii anesteziei (disfuncții multiple de organ prin șoc septic/hemoragic/cardiogen).

Limitele cercetării

Cercetarea prezentă este un studiu unicentric desfășurat într-un centru terțiar de referință, pe o populație de pacienți în cazul cărora s-au impus intervenții chirurgicale abdominale sau ortopedice în urgență, astfel că rezultatele nu pot fi extinse asupra tuturor centrelor sau pacienților chirurgicali.

Lucrarea de față nu a avut drept scop validarea utilității entropiei în monitorizarea profunzimii generale în chirurgia de urgență, ci potențialele beneficii aduse optimizării actului anestezic și asupra evoluției cognitive a pacienților în perioada imediat postoperatorie.

Chiar dacă monitorizarea entropiei și-a demonstrat utilitatea în îngrijirea perioperatorie a pacientului prezintă o serie de limitări. Indexul afișat de către monitor are un grad de latență, provine în urma procesării semnalelor EEG ale căror *pattern*-uri pot fi modificate în anumite scenarii clinice, de prezența artefactelor, cât și de particularitățile pacienților (vârstă, comorbidități, farmacocinetică, sensibilitate la interacțiunea medicamentoasă). Cum studiile în privința acestor *pattern*-uri sunt limitate, integrarea informațiilor oferite prin monitorizarea entropiei în managementul anestezic trebuie adaptat la contextul clinic și nu poate substitui judecata clinicianului.

Consider că datorită etiopatogeniei plurifactoriale a deliriumului în perioada postoperatorie, monitorizarea intraoperatorie a entropiei nu poate reprezenta unica intervenție în perioada perioperatorie în scenariul urgenței chirurgicale. În acest sens, consider necesară o mai bună înțelegere a mecanismelor fiziopatologice și a entității clinice pe care deliriumul postoperator o reprezintă pentru a putea ajusta actul anestezic și pentru a crește calitatea vieții pacienților după intervenția chirurgicală.

Concluzii generale

Lucrarea de față a avut drept scopuri principale evaluarea rolului neuromonitorizării prin entropie asupra managementului anestezic în timpul intervențiilor chirurgicale majore efectuate în urgență, precum și efectul asupra evoluției cognitive în perioada postoperatorie imediată.

În urma analizei rezultatelor studiului putem concluziona următoarele:

1. Expunerea la anestezic volatilul, opioid și substanța curarizantă au fost semnificativ reduse în cazul pacienților monitorizați prin entropie, indiferent de tipul de intervenție chirurgicală efectuată în urgență;
2. Volumul total de cristaloid a fost semnificativ redus în grupul neuromonitorizat;
3. Suportul vasopresor a fost diminuat în cazul subiecților monitorizați prin entropie intraoperator;
4. Grupul care a beneficiat de controlul entropiei intraoperator a prezentat un profil hemodinamic mai bun, cu reducerea semnificativă a episoadelor de hipotensiune arterială și a variațiilor tensiunii arteriale medii, precum și cu reducerea evenimentelor de bradicardie sinusală;
5. Cazurile care au evoluat cu acidoză metabolică intraoperator au fost mai reduse în grupul neuromonitorizat;
6. Nivelul postoperator al valorii hemoglobinei a fost mai mare în rândul pacienților din grupul monitorizat prin entropie;
7. Monitorizarea entropiei a redus semnificativ șansa ca pacienții să evolueze cu sindrom confuzional în primele 48 de ore postoperator, inclusiv la pacienții cu scor de severitate ASA ≥ 3 și în prezența comorbidităților metabolice;
8. Pacienții care au prezentat sindrom confuzional la 24, respectiv 48 de ore au evoluat cu deficiență de procesare a informației, au răspuns încetinit în efectuarea unor comenzi, au prezentat comportament motor inadecvat, dezorientare sau orientare incosecventă, cât și instabilitatea funcțiilor vitale (continuarea oxigenoterapiei și a suportului vasopresor) ;
9. La 72 de ore postoperator, monitorizarea entropiei a devenit predictor marginal pentru deliriumul postoperator;

10. Pacienții care au evoluat la 72 de ore cu sindrom confuzional au demonstrat procesare inadecvată a informațiilor primite sau comportament motor inadecvat, dar au prezentat o mai bună reechilibrare a funcțiilor vitale;
11. Reducerea consumului de Sevoflurane și Fentanyl secundare neuromonitorizării au scăzut șansa ca pacienții să evolueze nefavorabil din punct de vedere cognitiv în primele 48 de ore;
12. Pacienții care au prezentat o evoluție cognitivă bună în primele 48 de ore au prezentat mai puține evenimente de tip hipotensiune arterială, constant s-au înregistrat valori ale tensiunii arteriale medii mai mari intraoperator, diferențiabile prin prezența entropiei, indiferent de momentul ales pentru monitorizarea tensiunii arteriale;
13. În cazul pacienților neuromonitorizați, BSR și durata evenimentelor de tip BS au fost identificate ca predictori semnificativi pentru apariția sindromului confuzional în primele 48 de ore postoperator, independent de scorul de severitate ASA sau de vârstă;
14. Un control mai bun al durerii în perioada postoperatorie, corelat cu prezența neuromonitorizării în perioada intraoperatorie reduce apariția sindromului confuzional în perioada postoperatorie;
15. Valoarea perioperatorie a hemoglobinei corelată cu prezența monitorizării entropiei reduce probabilitatea de evoluție prin sindrom confuzional în perioada postoperatorie;
16. În prezența hiponatremiei moderate intraoperator, a hiperglicemiei moderate perioperator și a unui status pro-inflamator sistemic monitorizarea entropiei a prezentat un rol limitat în prevenția deliriumului postoperator;
17. Durata de spitalizare și mortalitatea au fost mai reduse în cazul pacienților monitorizați prin entropie.

Importanța și originalitatea rezultatelor tezei

Cercetarea de față demonstrează importanța implementării monitorizării profunzimii anesteziei prin entropie la pacientul cu intervenție chirurgicală de urgență în încercarea de a individualiza managementul anestezic intraoperator. În scenariul intervențiilor chirurgicale de urgență evaluarea preoperatorie este adesea succintă și se adresează în special sistemelor cardio-circulator și respirator; astfel încât evaluarea cognitivă și posibilele intervenții proactive pentru ameliorarea statusului cognitiv ocupă un rol marginal. Rezultatele lucrării de față recomandă utilizarea acestui tip de neuromonitorizare și în scopul prevenirii declinului cognitiv în perioada postoperatorie imediată, deși ca urmare a etiopatogeniei multiple ale tulburărilor cognitive în perioada perioperatorie nu poate reprezenta singura intervenție.

Din acest motiv în teza prezentă, rolul neuromonitorizării a fost analizat și în contextul prezenței altor factori predictivi sau precipitanți pentru o evoluție cognitivă nefavorabilă. Deși scurtarea duratei anesteziei este adesea citată în literatură ca fiind un factor benefic pentru evoluția cognitivă în perioada postoperatorie, rezultatele cercetării de față demonstrează că acest aspect are contribuție limitată și posibil, mai importantă este titrarea intraoperatorie a substanțelor anestezice și a fluidelor. În schimb, monitorizarea entropiei a permis în primul rând prezența un profil hemodinamic mai bun în perioada intraoperatorie, precum și identificarea evenimentelor de tip *burst suppression* care pot precipita apariția sindromului confuzional independent de vârstă. Prezența tulburărilor electrolitice și a sindromului inflamator a redus însă potențialul rol al monitorizării entropiei în prevenția deliriumului postoperator.

Datele din literatura de specialitate în ceea ce privește rolul entropiei în optimizarea managementului anestezic la pacientul cu intervenție chirurgicală în urgență sunt limitate, astfel că rezultatele din lucrarea de față completează strategia terapeutică în acest context. Cercetarea tipurilor de măsuri perioperatorii a căror implementare poate conduce la creșterea preciziei actului anestezic rămâne însă deschisă, fiind necesare evidențe suplimentare, robuste, care să contribuie la îmbunătățirea evoluției postoperatorii a pacienților operați în urgență.

Bibliografie

- [1] Bresil P, Nielsson MS, Malver LP, Kræmer K, Schjørring O, Dethlefsen C, et al. Impact of Bispectral Index for monitoring propofol remifentanyl anaesthesia. A randomised clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:978–87.
- [2] Oliveira CRD, Bernardo WM, Nunes VM. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)* 2017;67:72–84.
- [3] Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25:33–42.
- [4] Vance JL, Shanks AM, Woodrum DT. Intraoperative bispectral index monitoring and time to extubation after cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2014;14.
- [5] Ntalouka MP, Arnautoglou E, Tzimas P. Postoperative cognitive disorders: an update. *Hippokratia* 2018;22:147.
- [6] Hor T El, Van Der Linden P, De Hert S, Mélot C, Bidgoli J. Impact of entropy monitoring on volatile anesthetic uptake. *Anesthesiology* 2013;118:868–73.
- [7] Cota AM, Țigliș M, Cobilinschi C, Băetu AE, Iacob DM, Grințescu IM. The Impact of Monitoring Depth of Anesthesia and Nociception on Postoperative Cognitive Function in Adult Multiple Trauma Patients. *Med* 2021, Vol 57, Page 408 2021;57:408.
- [8] Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, et al. The Effect of Cerebral Monitoring on Recovery after General Anesthesia: A Comparison of the Auditory Evoked Potential and Bispectral Index Devices with Standard Clinical Practice. *Anesth Analg* 2003;97:1667–74.
- [9] Samet RE, Slade IR. Regional Anesthesia for the Acute Trauma Patient. *Curr Anesthesiol Rep* 2018;8:94–106.
- [10] Ceresoli M, Braga M, Zanini N, Abu-Zidan FM, Parini D, Langer T, et al. Enhanced perioperative care in emergency general surgery: the WSES position paper. *World J Emerg Surg* 2023;18:1–17.
- [11] Altman AD, Helpman L, McGee J, Samouëlian V, Auclair MH, Brar H, et al. Enhanced recovery after surgery: implementing a new standard of surgical care. *C Can Med Assoc J* 2019;191:E469.

- [12] Kaye A, Urman R, Cornett E, Hart B, Chami A, Gayle J, et al. Enhanced recovery pathways in orthopedic surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2019;35:S35.
- [13] Lima MF, Mondadori LA, Chibana AY, Gilio DB, Giroud Joaquim EH, Michard F. Outcome impact of hemodynamic and depth of anesthesia monitoring during major cancer surgery: a before–after study. *J Clin Monit Comput* 2019;33:365–71.
- [14] Juhász M, Molnár L, Fülesdi B, Végh T, Páll D, Molnár C. Effect of sevoflurane on systemic and cerebral circulation, cerebral autoregulation and CO₂ reactivity. *BMC Anesthesiol* 2019;19.
- [15] Nitzschke R, Wilgusch J, Kersten JF, Trepte CJ, Haas SA, Reuter DA, et al. Bispectral index guided titration of sevoflurane in on-pump cardiac surgery reduces plasma sevoflurane concentration and vasopressor requirements: A prospective, controlled, sequential two-arm clinical study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:482–90.
- [16] Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014.
- [17] Shalhaf R, Behnam H, Jelveh Moghadam H. Monitoring Depth of Anesthesia using a combination of EEG measure and hemodynamic variables. *Cogn Neurodyn* 9, 41-51(2015). <http://doi.org/10.1007/s11571-014-9295-z>
- [18] Brady KM, Hudson A, Hood R, DeCaria B, Lewis C, Hogue CW. Personalizing the Definition of Hypotension to Protect the Brain. *Anesthesiology* 2020;132:170–9.
- [19] Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;43:3826–924.
- [20] Aimé I, Verroust N, Masson-Lefoll C, Taylor G, Laloë PA, Liu N, et al. Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use? *Anesth Analg* 2006;103:1469–77.
- [21] Nair A, Padmam S, Ravindran S, Koshy RC, Jagathnath Krishna KM. Effect of BIS monitoring on sevoflurane consumption in patients undergoing breast cancer surgeries under general anesthesia—a prospective observational study. *Ain-Shams J Anesthesiol* 2021 131 2021;13:1–8.
- [22] Karaca İ, Eren Akçıl F, Korkmaz Dilmen Ö, Meyancı Köksal G, Tunalı Y. Supratentoryal Kitlelerde Cerrahi Sırasında BIS Kullanımının Anestetik Ajan Tüketimi, Hemodinami ve Derlenme Süresine Etkileri The Effect of BIS Usage on Anaesthetic Agent Consumption, Haemodynamics and Recovery Time in Supratentorial Mass Surgery. *Turk J Anaesth Reanim*

2014;42:117–39.

- [23] Ghosh S. Crystalloids as Resuscitation Fluid. *Handb Intraven Fluids* 2022;73–90.
- [24] Kelly SB, Dean JM, Zahra VA, Dudink I, Thiel A, Polglase GR, et al. Progressive inflammation reduces high-frequency EEG activity and cortical dendritic arborisation in late gestation fetal sheep. *J Neuroinflammation* 2023;20:1–16.
- [25] Ferreira Cruz F, Rieken P, Rocco M, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents 2017.
- [26] Esme H, Kesli R, Apiliogullari B, Duran FM, Yoldas B. Effects of flurbiprofen on CRP, TNF- α , IL-6, and postoperative pain of thoracotomy. *Int J Med Sci* 2011;8:216–21.
- [27] Qi F, Fan L, Wang C, Liu Y, Yang S, Fan Z, et al. Index of consciousness monitoring during general anesthesia may effectively enhance rehabilitation in elderly patients undergoing laparoscopic urological surgery: a randomized controlled clinical trial. *BMC Anesthesiol* 2023;23.
- [28] Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery—2018. *Br J Anaesth* 2018;121:1005–12.
- [29] Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med* 2010;38:409–18.
- [30] Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Elseviers M, Bossaert L. A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM confusion scale in intensive care delirium assessment: An observational study in non-intubated patients. *Crit Care* 2008;12:1–7.
- [31] Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth* 2020;125:492–504.
- [32] Chen YC, Hung IY, Hung KC, Chang YJ, Chu CC, Chen JY, et al. Incidence change of postoperative delirium after implementation of processed electroencephalography monitoring during surgery: a retrospective evaluation study. *BMC Anesthesiol* 2023;23.
- [33] Evered LA, Chan MTV, Han R, Chu MHM, Cheng BP, Scott DA, et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth* 2021;127:704–12.
- [34] Pérez-Otal B, Aragón-Benedí C, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Martínez-Ubieto J,

- Ramírez-Rodríguez JM, et al. Neuromonitoring depth of anesthesia and its association with postoperative delirium. *Sci Rep* 2022;12:12703.
- [35] Miao M, Xu Y, Sun M, Chang E, Cong X, Zhang J. BIS index monitoring and perioperative neurocognitive disorders in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:2449–58.
- [36] Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Aceto P, Audisio R, et al. Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. *Eur J Anaesthesiol* 2024;41:81–108.
- [37] Ormseth CH, Lahue SC, Oldham MA, Josephson ; S Andrew, Whitaker E, Douglas VC. Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2023;6:2249950.
- [38] Deng X, Qin P, Lin Y, Tao H, Liu F, Lin X, et al. The relationship between body mass index and postoperative delirium. *Brain Behav* 2022;12.
- [39] Humeidan M, Deiner SG. Postoperative Delirium. *Princ Pract Geriatr Surg Third Ed With 261 Fig 155 Tables* 2023:395–409.
- [40] Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth* 2020;125:492–504.
- [41] Feinkohl I, Rgen Janke J, Slooter AJC, Winterer G, Spies C, Pischon T. Metabolic syndrome and the risk of postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: a multi-centre cohort study 2023.
- [42] Dilmen OK, Meco BC, Evered LA, Radtke FM. Postoperative neurocognitive disorders: A clinical guide. *J Clin Anesth* 2024;92:111320.
- [43] Spahn DR. Anemia and Patient Blood Management in Hip and Knee Surgery A Systematic Review of the Literature. *Anesthesiology* 2010;113:482–95.
- [44] Taylor J, Payne T, Casey C, Kunkel D, Parker M, Rivera C, et al. Sevoflurane dose and postoperative delirium: a prospective cohort analysis. *BJA Br J Anaesth* 2023;130:e289.
- [45] Carli F, Kehlet H, Baldini G, Steel A, McRae K, Slinger P, et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:63–72.
- [46] Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship

between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:76–81.

- [47] Lian L, Wang Y, Ning X. A retrospective study from a single center of 252 patients who underwent elective pancreaticoduodenectomy to compare perioperative hemodynamic optimization therapy and usual protocols in terms of perioperative cardiac function. *Exp Ther Med* 2022;24:696.
- [48] Sponholz C, Schuwirth C, Koenig L, Hoyer H, Coldewey SM, Schelenz C, et al. Intraoperative reduction of vasopressors using processed electroencephalographic monitoring in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Clin Monit Comput* 2020;34:71–80.
- [49] Maheshwari A, McCormick PJ, Sessler DI, Reich DL, You J, Mascha EJ, et al. Prolonged concurrent hypotension and low bispectral index ('double low') are associated with mortality, serious complications, and prolonged hospitalization after cardiac surgery. *BJA Br J Anaesth* 2017;119:40.
- [50] Wachtendorf LJ, Azimaraghi O, Santer P, Linhardt FC, Blank M, Suleiman A, et al. Association Between Intraoperative Arterial Hypotension and Postoperative Delirium After Noncardiac Surgery: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Anesth Analg* 2022;134:822–33.
- [51] Olsen MH, Riberholt CG, Plovsing RR, Møller K, Berg RMG. Reliability of the mean flow index (Mx) for assessing cerebral autoregulation in healthy volunteers. *Physiol Rep* 2021;9:14923.
- [52] Huang HW, Zhang G Bin, Li HY, Wang CM, Wang YM, Sun XM, et al. Development of an early prediction model for postoperative delirium in neurosurgical patients admitted to the ICU after elective craniotomy (E-PREPOD-NS): A secondary analysis of a prospective cohort study. *J Clin Neurosci* 2021;90:217–24.
- [53] Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. NARRATIVE REVIEW Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management Introduction and rationale. *Intensive Care Med* 2021;47:1089–103.
- [54] Galovic M, Schmitz B, Tettenborn B. C15EEG in Inflammatory Disorders, Cerebrovascular Diseases, Trauma, and Migraine. *Case Stud Clin Psychol Sci Bridg Gap from Sci to Pract* 2017:1–7.

- [55] Lee JY, Lee SH, Jung MJ, Lee JG. Perioperative risk factors for in-hospital mortality after emergency gastrointestinal surgery. *Medicine (Baltimore)* 2016;95.
- [56] Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 2023;27.
- [57] Myint PK, Owen S, McCarthy K, Pearce L, Moug SJ, Stechman MJ, et al. Is anemia associated with cognitive impairment and delirium among older acute surgical patients? *Geriatr Gerontol Int* 2018;18:1025.
- [58] Joosten E, Lemiengre J, Nelis T, Verbeke G, Milisen K. Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? *Gerontology* 2006;52:382–5.
- [59] Andro M, Le Square P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol* 2013;20:1234–40.
- [60] Raats JW, Van Eijdsden WA, Crolla RMPH, Steyerberg EW, Van Der Laan L. Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients 2015.
- [61] Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol* 2015;15.
- [62] Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, et al. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg* 2016;122:234–42.
- [63] Fritz BA, Maybrier HR, Avidan MS. Intraoperative electroencephalogram suppression at lower volatile anaesthetic concentrations predicts postoperative delirium occurring in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2018;121:241–8.
- [64] Pedemonte JC, Plummer GS, Chamadia S, Locascio JJ, Hahm E, Ethridge B, et al. Electroencephalogram Burst-suppression during Cardiopulmonary Bypass in Elderly Patients Mediates Postoperative Delirium. *Anesthesiology* 2020;133:280–92.
- [65] Fritz BA, King CR, Ben Abdallah A, Lin N, Mickle AM, Budelier TP, et al. Preoperative Cognitive Abnormality, Intraoperative Electroencephalogram Suppression, and Postoperative Delirium: A Mediation Analysis. *Anesthesiology* 2020;132:1458–68.
- [66] Sampson EL, West E, Fischer T. Pain and delirium: mechanisms, assessment, and management. *Eur Geriatr Med* 2020;11:45–52.

- [67] Ma JH, Liu YF, Hong H, Li CJ, Cui F, Mu DL, et al. Effect of acute pain on the association between preoperative cognitive impairment and postoperative delirium: a secondary analysis of three trials. *Br J Anaesth* 2023;130:e272–80.
- [68] Xue P, Wu Z, Wang K, Tu C, Wang X. Incidence and risk factors of postoperative delirium in elderly patients undergoing transurethral resection of prostate: a prospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:137.
- [69] Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: The importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006;102:1267–73.
- [70] Leung JM, Sands LP, Paul S, Joseph T, Kinjo S, Tsai T. Does postoperative delirium limit the use of patient-controlled analgesia in older surgical patients? *Anesthesiology* 2009;111:625–31.
- [71] Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013;110:i98–105.
- [72] Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MTV. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010;110:816–22.