

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMISOARA**

FACULTY OF MEDICINE

Department VII - INTERNAL MEDICINE II

POPOVICI SONIA - ELENA



PHD THESIS

**MULTIMODAL MONITORING OF CONSCIOUS SEDATION AND
TOTAL INTRAVENOUS ANAESTHESIA TECHNIQUES IN
GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator:

PROF. UNIV. DR. SIMONA ALINA POPESCU

Timișoara

2026

ABSTRACT

INTRODUCTION

Interventional gastrointestinal endoscopy, particularly endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), requires deep levels of sedation that carry significant cardiorespiratory risks, compounded by the procedural complexity and the high burden of comorbidity characteristic for this patient population. Anaesthetic management in this context is not an ancillary consideration but an active determinant of procedural safety and success. Although anaesthesiologist-administered propofol sedation has become the standard of care in tertiary centres, the safety profile of this practice and the potential of processed electroencephalography (pEEG)-based monitoring to optimise sedation management remain insufficiently characterised in the specific context of ERCP. The present research was structured around three complementary directions: a critical appraisal of procedural sedation monitoring strategies, characterisation of the safety profile of propofol-based sedation, and evaluation of the clinical impact of Entropy monitoring during ERCP.

AIM AND OBJECTIVES

The primary aim of this doctoral thesis was the multimodal evaluation of sedation and total intravenous anaesthesia techniques in gastrointestinal endoscopy, with emphasis on patient safety and optimisation of sedation depth monitoring. The specific objectives were: critical appraisal of available sedation depth monitoring methods and their limitations in the endoscopic context; assessment of the incidence and independent predictors of anaesthetic adverse events during propofol-based ERCP sedation; evaluation of the impact of Entropy monitoring on haemodynamic stability and post-anaesthetic recovery quality; and characterisation of the temporal trajectories of SE and RE indices during propofol sedation for ERCP, including assessment of the applicability of conventional Entropy thresholds derived from general anaesthesia.

MATERIAL AND METHODS

Chapter I — Monitoring of Sedation Depth in Gastrointestinal Endoscopy

Chapter I was developed on the basis of a structured narrative review of the literature, using PubMed, Scopus, and Web of Science databases, for articles published between 2000 and 2025. Included sources comprised clinical trials, observational studies, meta-analyses,

and international guidelines on procedural sedation in gastrointestinal endoscopy, with particular focus on subjective clinical assessment, capnographic monitoring, and processed electroencephalography-based technologies.

Chapter II — Anaesthetic Complications in Propofol-Based Sedation for ERCP

The retrospective cohort study was conducted between February 2025 and February 2026 at the "Pius Brînzeu" Emergency County Hospital in Timișoara (SCJUPBT), enrolling 388 patients undergoing ERCP under anaesthesiologist-administered propofol sedation. The study was approved by the Local Ethics Committee for Scientific Research of SCJUPBT and by the Ethics Committee of the Doctoral School of "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy Timișoara. Given the retrospective observational nature of the study, written informed consent was not required.

Inclusion criteria comprised: age ≥ 18 years, ERCP performed under anaesthesiologist-administered sedation, propofol as the primary sedative agent, complete clinical and anaesthetic records, and ASA physical status I–IV. Patients were excluded if they had pre-procedural mechanical ventilation, severe haemodynamic instability prior to induction, chronic oxygen therapy, documented pre-procedural altered mental status, or incomplete records.

Anaesthetic adverse events were defined as follows: hypotension as systolic blood pressure (SBP) below 90 mmHg or a $\geq 20\%$ decrease from baseline; hypertension as SBP above 160 mmHg or a $\geq 20\%$ increase from baseline; bradycardia as heart rate (HR) below 50 bpm or a $\geq 20\%$ decrease from baseline; tachycardia as HR above 100 bpm or a $\geq 20\%$ increase from baseline; and desaturation as peripheral oxygen saturation (SpO_2) below 90%. Adverse events were classified according to a three-tier severity framework: Tier 1 (any physiological event), Tier 2 (event requiring pharmacological intervention), and Tier 3 (major adverse outcome). Multivariable logistic regression models were built to identify independent predictors of composite and individual adverse events. Post-anaesthetic recovery was assessed using the Aldrete score at 0, 5, and 15 minutes. Statistical analysis was performed using Python 3.12, with Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, chi-square, and Fisher's exact tests, Spearman correlations, and multivariable logistic regression with reporting of AUC, Nagelkerke R^2 , and the Hosmer-Lemeshow test.

Chapter III — Entropy-Guided Sedation for ERCP: Impact on Haemodynamic Stability and Post-Anaesthetic Recovery Quality

The prospective observational cohort study was conducted between April 2023 and February 2024 at the Advanced Endoscopy Unit of SCJUPBT, with approval from the Ethics Committee of the Doctoral School of "Victor Babeş" University of Medicine and Pharmacy Timișoara. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrolment.

Inclusion criteria comprised: age ≥ 18 years, elective ERCP planned under anaesthesiologist-administered sedation, ASA physical status I–III, and ability to provide written informed consent. Exclusion criteria included: known hypersensitivity to study medications, neurological conditions liable to interfere with EEG monitoring, emergency ERCP, ASA physical status IV or above, pregnancy or lactation, anticipated difficult airway, and refusal to participate.

The 100 enrolled patients were allocated pragmatically to two groups based on the availability of the Entropy monitoring device: the Entropy Group (n=50), in whom sedation titration was guided by State Entropy (SE) values, and the Standard Monitoring Group (n=50), in whom titration was based exclusively on clinical assessment using the MOAA/S scale and haemodynamic parameters. Both groups received the same propofol-based sedation protocol, including fentanyl and midazolam. The Entropy titration algorithm specified: a propofol bolus of 0.5 mg/kg when SE exceeded 80 in the presence of clinical signs of inadequate sedation; dose maintenance when SE was within the target range of 60–80; withholding of propofol when SE fell below 60; and management of haemodynamic instability with immediate propofol suspension, irrespective of SE values.

The primary outcome was the association between monitoring strategy and the incidence of sedation-related adverse events. Secondary outcomes included: correlations between Entropy indices and clinical sedation depth scales; total anaesthetic requirements; post-anaesthetic recovery profile assessed by the Aldrete score; temporal trajectories of SE and RE with time-in-zone analysis; and the role of age as a determinant of early sedation depth. Statistical analysis used MedCalc v.20, with Mann-Whitney U, chi-square, Fisher's exact tests, Spearman correlations, and multivariable logistic regression.

RESULTS

Chapter I — Monitoring of Sedation Depth in Gastrointestinal Endoscopy

The narrative synthesis confirmed that standard monitoring — based on intermittent clinical assessment, haemodynamic surveillance, and pulse oximetry — is insufficient for real-time detection of sedation depth variations during advanced endoscopic procedures. Capnography provides early detection of hypoventilation with a temporal advantage of 38–105 seconds over SpO₂ changes and is recommended during deep sedation, reducing the risk of hypoxaemia by 31% compared to standard monitoring. Processed EEG monitoring — BIS, Entropy, CONOX — enables objective and continuous assessment of hypnotic depth, complementary to clinical evaluation, with documented benefits in reducing sedative agent consumption and optimising post-anaesthetic recovery. Conventional EEG index thresholds, derived from general anaesthesia studies, have significant limitations when applied to procedural sedation, where the target level of hypnosis differs fundamentally.

Chapter II — Anaesthetic Complications in Propofol-Based Sedation for ERCP

The cohort was predominantly elderly, with a median age of 70 years (IQR 58.8–77.0) and a median ASA score of 3, reflecting a high anaesthetic risk profile. Chronic arterial hypertension was present in 60.8% of patients and chronic pulmonary disease in 15.7%. The median propofol dose was 150 mg (IQR 100–200), with a median procedure duration of 30 minutes (IQR 20–40).

Tier 1 anaesthetic adverse events occurred in 220 patients (56.7%), with arterial hypotension as the most frequent component (24.2%), followed by hypertension (20.4%), tachycardia (14.2%), desaturation (10.6%), and bradycardia (8.8%). Tier 2 events, requiring pharmacological intervention, affected 108 patients (27.8%): ephedrine was administered in 88 patients (22.7%; median dose 20 mg, IQR 10–30), and atropine was required in all 34 patients with documented bradycardia (100% concordance; median dose 0.50 mg). Major Tier 3 outcomes were rare: flumazenil reversal in 5 patients (1.29%), ICU admission in 4 (1.03%), advanced airway management in 3 (0.77%), procedure interruption in 2 (0.52%), death within 24 hours in 2 (0.52%), and in-hospital death in 2 (0.52%).

In the multivariable model for Tier 2, propofol dose was the strongest independent predictor of clinically significant anaesthetic complications (OR 1.20 per 10 mg, 95% CI 1.14–1.25, $p < 0.001$), confirming a robust dose-response relationship. ASA score (OR 1.63, $p = 0.024$), age (OR 1.04 per year, $p = 0.007$), and ketamine use (OR 2.18, $p = 0.018$) were also

significant independent predictors. Individual models confirmed dose-response relationships for bradycardia (OR 1.08/10mg), hypotension (OR 1.16/10mg), and desaturation (OR 1.10/10mg). Chronic pulmonary disease was a significant independent predictor of desaturation (OR 2.47, $p=0.036$). At 15 minutes post-procedure, 92.3% of patients met standard discharge criteria (Aldrete score ≥ 9).

Periprocedural Haemodynamic Profile

Baseline heart rate had a median of 71 bpm (IQR 63–80), with a median intraoperative minimum of 64 bpm (IQR 56–73) and a median maximum of 80 bpm (IQR 75–90). Baseline SBP had a median of 132 mmHg (IQR 117–146), with a mean intraoperative decrease of 25.1 mmHg (SD 23.0) from baseline — the largest haemodynamic perturbation recorded in the cohort, consistent with propofol's vasodilatory and cardiodepressant profile. Correlation analysis demonstrated that patients with higher baseline blood pressure and heart rate values experienced greater absolute intraoperative decreases ($\rho=-0.549$ for SBP, $\rho=-0.409$ for HR, both $p<0.001$).

Respiratory Profile and Periprocedural Oxygenation

Baseline SpO₂ had a median of 97% (IQR 96–98). The majority of patients (79.4%) maintained adequate oxygenation throughout the procedure, with a median SpO₂ delta of 0%. However, 20.6% of patients experienced desaturation episodes: 11.3% with moderate decrease (SpO₂ 90–94%) and 9.3% with severe decrease (SpO₂ <90%). Chronic pulmonary disease was the most important individual risk modifier for intraoperative respiratory complications, confirming its independent contribution to desaturation risk identified in the multivariable model (OR 2.47, $p=0.036$).

Post-Anaesthetic Recovery

The Aldrete score improved progressively across the cohort: from a median of 7 points (IQR 7–8) immediately post-procedure to 8 points (IQR 7–8) at 5 minutes and 9 points (IQR 9–10) at 15 minutes. The mean total recovery gain was 2.33 points (SD 0.77), with a median recovery slope of 0.13 points per minute (IQR 0.13–0.20). At 15 minutes, 92.3% of patients ($n=358/388$) reached the 9-point threshold — the standard criterion for discharge from the recovery area — compared to only 1.0% immediately post-procedure and 23.7% at 5 minutes. Two complementary linear regression models were built to characterise recovery. For the Aldrete score at 15 minutes, three independent predictors of reduced recovery quality were

identified: age (coefficient -0.016 per year, $p < 0.001$), ketamine use (coefficient -0.237 , $p = 0.005$), and procedure duration (coefficient -0.006 per minute, $p = 0.047$).

Chapter III — Entropy-Guided Sedation for ERCP

The two study groups were well balanced with respect to baseline demographic, clinical, and procedural characteristics, with no statistically significant differences, reducing the likelihood of baseline confounding. Median age was 70 years in both groups, and ASA distribution was similar. Cardiovascular medication use was comparable: ACE inhibitors in 48% vs. 44% ($p = 0.84$), and calcium channel blockers in 20% vs. 24% ($p = 0.63$). Procedure duration was significantly shorter in the Entropy group (median 20.0 vs. 25.0 minutes, $p < 0.001$). Total propofol requirements were slightly lower in the Entropy group, without reaching statistical significance.

The overall incidence of adverse events did not differ significantly between groups (42% vs. 56%, $p = 0.16$), with the study substantially underpowered for this outcome (power 29.3%). The Entropy group demonstrated a significantly lower incidence of intraprocedural hypertensive episodes (6% vs. 26%, $p = 0.007$; power 80.9%). Post-anaesthetic recovery was significantly faster in the Entropy group, with superior Aldrete scores at 5 minutes (median 9.0 vs. 8.0, $p = 0.003$) and 15 minutes (median 10.0 vs. 9.5, $p < 0.001$). Delayed recovery occurred in 46% of patients in the Entropy group versus 74% in the standard group ($p = 0.008$).

SE correlated significantly with MOAA/S at 3 minutes ($\rho = 0.43$, $p = 0.002$) and with minimum MOAA/S ($\rho = 0.46$, $p < 0.001$), confirming the convergent validity of EEG-based monitoring relative to clinical assessment. Minimum SE correlated negatively and significantly with hypotension ($r = -0.28$, $p = 0.04$) and with total propofol dose ($r = -0.41$, $p = 0.003$), confirming propofol as the primary determinant of EEG-derived hypnotic depth. Fentanyl, ketamine, and midazolam doses did not reach statistical significance in relation to either EEG index.

Time-in-zone analysis demonstrated that propofol sedation for ERCP was characterised predominantly by SE values between 60 and 85, with 80.7% of procedural time spent in this range and a mean minimum SE of 67.2 ± 5.3 . The conventional SE 40–60 range, established in general anaesthesia studies, accounted for only 3.7% of procedural time, and no patient recorded SE values below 40. These findings demonstrate that the conventional SE 40–60 threshold overestimates the depth of hypnosis required for procedural sedation in ERCP and is not directly transferable to this clinical context. Age was confirmed as the strongest predictor of early sedation depth, with a strong negative correlation with SE at 3 minutes post-induction

($\rho=-0.612$, $p<0.001$) and with RE at the same timepoint ($\rho=-0.455$, $p=0.001$), an association sustained at 5 minutes for both indices.

DISCUSSION

The findings of this thesis make three complementary contributions to the existing literature.

The first contribution consists of a comprehensive characterisation of the safety profile of anaesthesiologist-administered propofol sedation for ERCP in a real-world cohort. The overall Tier 1 adverse event rate of 56.7% exceeds figures reported in studies of endoscopist-administered sedation, a discrepancy attributable primarily to the use of an inclusive composite definition encompassing any physiological perturbation, including transient and self-limiting episodes. When the outcome is defined by the need for active pharmacological intervention — Tier 2 — the rate falls to 27.8%, and major complications remain below 1.5% across all individual categories. This methodological distinction is clinically critical: a composite rate conflating minor haemodynamic fluctuations with events requiring active management risks misrepresenting the true safety profile of a protocol in which a degree of physiological variation is anticipated and manageable. The Tier 2 model demonstrated substantially superior explanatory power compared to the Tier 1 model (Nagelkerke $R^2=0.43$ vs. 0.20), confirming that outcome definition by pharmacological intervention captures a clearer and more clinically relevant predictive signal. Propofol dose emerged as the principal modifiable risk factor, with a robust dose-response relationship for all individual cardiorespiratory outcomes. A 50 mg increment in propofol dose — well within the range of routine titration — corresponds to an approximately 50% increase in the odds of bradycardia and a near-doubling of the odds of hypotension. These data do not support the establishment of a fixed propofol dose ceiling, as the minimum effective dose is inherently individual and procedure-dependent; rather, they argue for a titration discipline: stepwise dose adjustment guided by clinical response, with heightened caution in patients with ASA score ≥ 3 or advanced age. The absence of a systematic preventive dose reduction strategy based on ASA class — evident in the distribution of propofol doses across risk categories — represents a finding with direct implications for institutional sedation protocols.

The second contribution consists of demonstrating the clinical benefits of Entropy monitoring during ERCP sedation. The significant reduction in intraprocedural hypertensive episodes in the Entropy group (6% vs. 26%, $p=0.007$) and the significant improvement in post-anaesthetic recovery are consistent with the proposed mechanism: titration guided by SE

values allows avoidance of both over- and undersedation, reducing hypnotic depth variability and, consequently, the amplitude of compensatory physiological responses. The fact that overall adverse event incidence did not reach statistical significance ($p=0.16$) must be interpreted in the context of the study's limited statistical power (29.3%) — a substantial underpowering for this endpoint, as the study was not prospectively sized to detect differences in overall adverse event incidence. The absence of statistical significance for the global primary outcome does not preclude a genuine clinical effect; rather, it reflects the inherent constraints of a pragmatic observational study with sample size determined by patient availability rather than a priori power calculation.

The third contribution, arguably the most methodologically original, lies in demonstrating that conventional Entropy thresholds derived from general anaesthesia — in particular the SE 40–60 range — are not directly applicable to procedural sedation for ERCP. With only 3.7% of procedural time spent in this interval and no patient recording SE values below 40, the data demonstrate that propofol sedation for ERCP operates systematically at less profound levels of hypnosis than those targeted in general anaesthesia. The SE 60–85 range, which characterised 80.7% of procedural time, appears more appropriate as a context-specific target interval, though prospective validation through a randomised controlled trial remains necessary. This finding has direct practical implications: applying the conventional SE 40–60 target in ERCP sedation would systematically result in oversedation, with consequent increases in haemodynamic and respiratory risk.

CONCLUSIONS

Taken together, the results of this thesis support the view that the safety of sedation in advanced gastrointestinal endoscopy is determined by the interaction between sedative agent dosing, individual patient risk profile, sedation depth, and monitoring quality. Propofol-based sedation administered by an anaesthesiologist for ERCP is associated with a high incidence of adverse events when defined inclusively — a rate that reflects the sensitivity of the composite definition rather than true clinical morbidity. Events requiring active pharmacological intervention affected fewer than one third of the cohort, and major complications remained exceptional, all below the 1.5% threshold, confirming the safety of the dedicated anaesthesiologist model in a population with advanced age and significant comorbidity.

Propofol dose is the principal modifiable risk factor, with a robust and consistent dose-response relationship for bradycardia, hypotension, and desaturation. ASA score and chronic pulmonary disease identify subgroups with increased physiological vulnerability, and the

absence of a systematic preventive dose-reduction strategy based on ASA class — identified in the retrospective cohort — represents a finding with direct implications for institutional sedation protocols.

Entropy monitoring is associated with a significant reduction in intraprocedural hypertensive episodes and significantly faster post-anaesthetic recovery — clinically relevant benefits even in the absence of a statistically significant impact on overall adverse event incidence, a result attributable to the study's underpowering for this endpoint. SE and RE indices correlate significantly with clinical sedation depth scales, providing information that is complementary to and non-substitutable for clinical assessment.

Time-in-zone analysis demonstrated that propofol sedation for ERCP operates predominantly at SE values between 60 and 85, with the conventional SE 40–60 range accounting for only 3.7% of procedural time and no values below 40 recorded in any patient. Conventional thresholds derived from general anaesthesia are not directly transferable to procedural sedation for ERCP, and age is the strongest predictor of early sedation depth, with direct implications for individualisation of induction protocols in elderly patients.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul VII – MEDICINĂ INTERNĂ II**

POPOVICI SONIA - ELENA



TEZĂ DE DOCTORAT

**MONITORIZAREA MULTIMODALĂ A TEHNICILOR DE SEDARE
VIGILĂ ȘI ANESTEZIE GENERALĂ INTRAVENOASĂ UTILIZATE ÎN
ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. SIMONA ALINA POPESCU

Timișoara

2026

REZUMAT

INTRODUCERE

Endoscopia digestivă intervențională, în particular colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP), impune niveluri de sedare profundă care generează riscuri cardiorespiratorii semnificative, amplificate de complexitatea procedurală și de comorbidițiile asociate ale populației supuse acestor intervenții. Managementul anestezic în acest context nu constituie un element auxiliar, ci un determinant activ al siguranței și succesului procedural. Deși sedarea cu propofol administrată de anestezist s-a impus ca standard în centrele terțiare, profilul de siguranță al acestei practici și potențialul monitorizării avansate prin electroencefalografie procesată (pEEG) de a optimiza managementul sedării rămân insuficient studiate în contextul specific al ERCP. Pornind de la aceste premise, cercetarea de față a fost structurată în jurul a trei direcții complementare: analiza critică a strategiilor de monitorizare a sedării procedurale, caracterizarea profilului de siguranță al sedării cu propofol și evaluarea impactului clinic al monitorizării prin Entropie în ERCP.

SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Obiectivul general al prezentei teze a constat în evaluarea multimodală a tehnicilor de sedare și anestezie generală intravenoasă în endoscopia digestivă, cu accent pe siguranța pacientului și optimizarea monitorizării profunzimii sedării.

Obiectivele specifice au vizat: analiza critică a metodelor de monitorizare a profunzimii sedării disponibile în practica clinică actuală, cu identificarea limitărilor fiecăreia în contextul endoscopic; evaluarea incidenței și a predictorilor independenți ai evenimentelor adverse anestezice în sedarea cu propofol pentru ERCP; evaluarea impactului monitorizării prin Entropie asupra stabilității hemodinamice și a calității recuperării post-anestezice; și caracterizarea traiectoriilor temporale ale indicilor SE și RE în sedarea procedurală pentru ERCP, cu evaluarea aplicabilității pragurilor convenționale derivate din anestezia generală.

MATERIAL ȘI METODĂ

Capitolul I — Monitorizarea gradului de hipnoză în endoscopia digestivă

Capitolul I a fost elaborat pe baza unei revizuirii narrative structurate a literaturii de specialitate, utilizând bazele de date PubMed, Scopus și Web of Science, pentru articole

publicate în perioada 2000–2025. Au fost incluse studii clinice, studii observaționale, meta-analize și ghiduri internaționale privind sedarea procedurală în endoscopia digestivă, vizând în special evaluarea clinică subiectivă, monitorizare capnografică și tehnologii bazate pe electroencefalografie procesată (pEEG).

Capitolul II — Complicații anestezice în sedarea cu propofol pentru ERCP

Studiul retrospectiv de cohortă s-a desfășurat în perioada februarie 2025 – februarie 2026 în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brânzeu” Timișoara (SCJUPBT), incluzând 388 de pacienți supuși ERCP sub sedare cu propofol administrată de medicul anestezist. Studiul a fost aprobat de Comisia Locală de Etică pentru Cercetare Științifică a SCJUPBT și de Comitetul de Etică al Școlii Doctorale a UMF „Victor Babeș” Timișoara. Dat fiind caracterul retrospectiv observațional al studiului, obținerea consimțământului informat nu a fost necesară.

Criteriile de includere au cuprins: vârstă ≥ 18 ani, ERCP efectuat sub sedare administrată de medicul anestezist, propofol utilizat ca agent sedativ principal, date clinice și anestezice complete și status fizic ASA I–IV. Au fost excluși pacienții cu ventilație mecanică inițiată preprocedural, instabilitate hemodinamică severă preinducție, oxigenoterapie cronică la domiciliu, status mental alterat documentat preprocedural și date incomplete.

Evenimentele adverse anestezice au fost definite după cum urmează: hipotensiunea ca TAS sub 90 mmHg sau scădere $\geq 20\%$ față de valoarea bazală; hipertensiunea ca TAS peste 160 mmHg sau creștere $\geq 20\%$ față de valoarea bazală; bradicardia ca FC sub 50 bpm sau scădere $\geq 20\%$ față de valoarea bazală; tahicardia ca FC peste 100 bpm sau creștere $\geq 20\%$ față de valoarea bazală; desaturarea ca SpO_2 sub 90%. Evenimentele adverse anestezice au fost clasificate într-un cadru pe trei niveluri de severitate: Nivelul 1 (orice eveniment fiziologic), Nivelul 2 (eveniment care a necesitat intervenție farmacologică) și Nivelul 3 (eveniment major). Au fost realizate modele de regresie logistică multivariată pentru identificarea predictorilor independenți ai evenimentelor adverse compozite și individuale.

Recuperarea post-anestezică a fost evaluată prin scorul Aldrete la 0, 5 și 15 minute. Analiza statistică a fost efectuată utilizând Python 3.12, cu teste Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, chi-pătrat și Fisher exact, corelații Spearman și regresie logistică multivariată cu raportarea AUC, Nagelkerke R^2 și testul Hosmer-Lemeshow.

Capitolul III — Sedarea ghidată prin Entropie în ERCP: impactul asupra stabilității hemodinamice și a calității recuperării post-anestezice

Studiul prospectiv observațional de cohortă a fost desfășurat în perioada aprilie 2023 – februarie 2024 în Unitatea de Endoscopie Avansată a SCJUPBT, aprobat de Comitetul de Etică al Școlii Doctorale a UMF „Victor Babeș” Timișoara. Consimțământul informat a fost obținut de la toți participanții anterior includerii în studiu.

Criteriile de includere au cuprins: vârstă ≥ 18 ani, ERCP electiv planificat sub sedare administrată de anestezist, status fizic ASA I–III și capacitatea de a oferi consimțământ informat scris. Au fost excluși pacienții cu hipersensibilitate la medicația de studiu, afecțiuni neurologice susceptibile să interfereze cu monitorizarea EEG, ERCP de urgență, status fizic ASA IV sau mai mare, sarcină sau lactație, cale aeriană dificil anticipată și refuzul participării.

Cei 100 de pacienți incluși au fost repartizați pragmatic în două grupuri în funcție de disponibilitatea dispozitivului de monitorizare: Grupul Entropie ($n=50$), la care titrarea sedării a fost ghidată de valorile Entropiei de stare (SE) și Grupul cu monitorizare standard ($n=50$), la care titrarea s-a bazat exclusiv pe evaluarea clinică prin scala MOAA/S și variabilitatea parametrilor hemodinamici. Ambele grupuri au primit același protocol de sedare cu propofol, fentanil și midazolam. Algoritmul de titrare prin Entropie a prevăzut administrarea unui bolus de propofol 0,5 mg/kg la $SE > 80$ cu semne de sedare insuficientă, menținerea dozei când SE s-a situat în intervalul țintă 60–80, oprirea administrării propofolului la $SE < 60$; și managementul specific al instabilității hemodinamice cu suspendarea imediată a propofolului, independent de valorile SE.

Obiectivul primar a fost reprezentat de evaluarea asocierii dintre strategia de monitorizare utilizată și incidența evenimentelor adverse legate de sedare. Obiectivele secundare au inclus corelațiile dintre indicii Entropie și scalele clinice de monitorizare a profunzimii sedării, necesarul de agenți sedativi, profilul de recuperare postanestezic studiat prin intermediul scalei Aldrete, analiza traiectoriilor temporale ale SE și RE (Entropie de răspuns) și a distribuției timpului petrecut în intervalele convenționale de Entropie și rolul vârstei ca determinant al profunzimii precoce a sedării. Analiza statistică a utilizat MedCalc v.20, cu teste Mann-Whitney U, chi-pătrat, Fisher exact, corelații Spearman și regresie logistică multivariată.

REZULTATE

Capitolul I — Monitorizarea gradului de hipnoză în endoscopia digestivă

Sinteza narativă a confirmat că monitorizarea standard, bazată pe evaluarea clinică intermitentă, monitorizare hemodinamică și pulsoximetrie, este insuficientă pentru a detecta în timp real variațiile profunzimii sedării în procedurile endoscopice avansate. Capnografia

furnizează o detecție precoce a hipoventilației cu un avantaj temporal de 38–105 de secunde față de modificările SpO_2 și este recomandată în sedarea profundă, reducând riscul de hipoxemie cu 31% față de monitorizarea standard. Monitorizarea prin EEG procesat — BIS, Entropie, CONOX — oferă posibilitatea evaluării obiective și continue a profunzimii hipnozei, complementară evaluării clinice, cu beneficii documentate în reducerea consumului de agenți sedativi și optimizarea recuperării post-anestezice. Pragurile convenționale ale indicilor EEG, derivate din anestezia generală, prezintă limitări în utilizarea acestora în sedarea procedurală, unde nivelul de hipnoză țintit diferă fundamental.

Capitolul II — Complicații anestezice în sedarea cu propofol pentru ERCP

Cohorta a fost predominant vârstnică, cu o vârstă mediană de 70 de ani (IQR 58,8–77,0) și un scor ASA median de 3, reflectând un profil de risc anestezic ridicat. Hipertensiunea arterială cronică a fost prezentă la 60,8% dintre pacienți, iar boala pulmonară cronică la 15,7%. Doza mediană de propofol administrată a fost de 150 mg (IQR 100–200), pentru o durată mediană a procedurii de 30 de minute (IQR 20–40).

Evenimentele adverse anestezice de Nivel 1 au survenit la 220 de pacienți (56,7%), hipotensiunea arterială reprezentând componenta cea mai frecventă (24,2%), urmată de hipertensiune (20,4%), tahicardie (14,2%), desaturare (10,6%) și bradicardie (8,8%). Evenimentele de Nivel 2, care au necesitat intervenție farmacologică, au afectat 108 pacienți (27,8%), administrarea efedrinei fiind necesară la 88 de pacienți (22,7%; doză mediană 20 mg, IQR 10–30), iar atropina a fost utilizată la 34 de pacienți (100% concordanță cu bradicardia documentată; doză mediană 0,50 mg). Complicațiile majore de Nivel 3 au fost rare: reversia sedării cu flumazenil la 5 pacienți (1,29%), admisia în terapie intensivă la 4 pacienți (1,03%), managementul avansat al căii aeriene la 3 pacienți (0,77%), întreruperea procedurii la 2 pacienți (0,52%), decesul în primele 24 de ore la 2 pacienți (0,52%) și decesul intraspitalicesc la 2 pacienți (0,52%).

În modelul multivariat pentru Nivelul 2, doza de propofol a constituit cel mai puternic predictor independent al complicațiilor anestezice semnificative clinic (OR 1,20 per 10 mg, IC 95% 1,14–1,25, $p < 0,001$), confirmând o relație doză–răspuns robustă. Scorul ASA (OR 1,63, $p = 0,024$), vârsta (OR 1,04 per an, $p = 0,007$) și utilizarea ketaminei (OR 2,18, $p = 0,018$) au fost de asemenea predictorii independenți semnificativi. Modelele individuale au confirmat relația doză–răspuns pentru bradicardie (OR 1,08/10mg), hipotensiune (OR 1,16/10mg) și desaturare (OR 1,10/10mg). Boala pulmonară cronică a constituit un predictor independent semnificativ al

desaturării (OR 2,47, $p=0,036$). La 15 minute post-procedural, 92,3% dintre pacienți au atins criteriile standard de externare (scor Aldrete ≥ 9).

Profilul hemodinamic periprocedural

Frecvența cardiacă bazală a avut o valoare mediană de 71 bpm (IQR 63–80), cu un minim intraoperator median de 64 bpm (IQR 56–73) și un maxim median de 80 bpm (IQR 75–90). Tensiunea arterială sistolică bazală a avut o valoare mediană de 132 mmHg (IQR 117–146), cu o scădere medie a minimului intraoperator de 25,1 mmHg (DS 23,0) față de valoarea bazală, cel mai mare dezechilibru hemodinamic înregistrat în cohortă, concordant cu profilul vasodilatator și cardiodepresiv al propofolului. Analiza corelațiilor a evidențiat că pacienții cu valori bazale mai ridicate ale tensiunii arteriale și frecvenței cardiace au prezentat scăderi absolute mai mari în cursul procedurii ($\rho=-0,549$ pentru TAS, $\rho=-0,409$ pentru FC, ambele $p<0,001$).

Profilul respirator și oxigenarea periprocedurală

Saturația periferică în oxigen bazală a avut o valoare mediană de 97% (IQR 96–98). Majoritatea pacienților (79,4%) au menținut o oxigenare adecvată pe durata procedurii, cu un delta median al SpO_2 de 0%. Totuși, 20,6% dintre pacienți au prezentat episoade de desaturare: 11,3% cu scădere moderată (SpO_2 90–94%) și 9,3% cu scădere severă ($SpO_2 < 90\%$). Boala pulmonară cronică a reprezentat cel mai important factor de risc pentru complicații respiratorii, confirmând contribuția sa independentă la incidența episoadelor de desaturare identificate în modelul multivariat (OR 2,47, $p=0,036$).

Recuperarea post-anestezică

Scorul Aldrete a înregistrat o ameliorare progresivă la nivelul întregii cohorte: de la o mediană de 7 puncte (IQR 7–8) imediat post-procedural la 8 puncte (IQR 7–8) la 5 minute și 9 puncte (IQR 9–10) la 15 minute. Câștigul total mediu de recuperare a fost de 2,33 puncte (DS 0,77), cu o pantă mediană de 0,13 puncte per minut (IQR 0,13–0,20). La momentul de 15 minute, 92,3% dintre pacienți ($n=358/388$) au atins pragul de 9 puncte, criteriul standard pentru externarea din zona de recuperare post-anestezică, față de doar 1,0% imediat post-procedural și 23,7% la 5 minute. Pentru caracterizarea recuperării au fost construite două modele de regresie liniară complementare. Pentru scorul Aldrete la 15 minute, au fost identificați trei predictorii independenți ai unei calități mai reduse a recuperării: vârsta (coeficient $-0,016$ per an, $p<0,001$), utilizarea ketaminei (coeficient $-0,237$, $p=0,005$) și durata procedurii (coeficient $-0,006$ per minut, $p=0,047$).

Capitolul III — Sedarea ghidată prin Entropie în ERCP: impactul asupra stabilității hemodinamice și a calității recuperării post-anestezice

Cele două grupuri de studiu au fost echilibrate din punct de vedere al caracteristicilor demografice, clinice și procedurale bazale, fără diferențe semnificative statistic, reducând probabilitatea ca diferențele observate în rezultate să fie atribuibile unor factori de confuzie bazali. Vârsta mediană a fost de 70 de ani în ambele grupuri, iar distribuția statusului fizic ASA a fost similară. Utilizarea medicației cardiovasculare a fost comparabilă: inhibitorii ECA au fost înregistrați la 48% dintre pacienții din grupul Entropie față de 44% în grupul standard ($p=0,84$), iar blocantele canalelor de calciu la 20% față de 24% ($p=0,63$). Durata procedurii a fost semnificativ mai scurtă în grupul Entropie față de grupul standard (mediană 20,0 vs. 25,0 minute, $p<0,001$). Necesarul de sedare a fost comparabil între grupuri, doza totală de propofol fiind ușor mai mică în grupul Entropie, fără a atinge semnificația statistică.

Incidența globală a evenimentelor adverse nu a diferit semnificativ între grupuri (42% vs. 56%, $p=0,16$), studiul fiind subpotențat pentru acest rezultat (putere 29,3%). Grupul Entropie a prezentat o incidență semnificativ mai mică a episoadelor de hipertensiune intraprocedurală (6% vs. 26%, $p=0,007$), puterea statistică în acest caz fiind adecvată (6% vs. 26%, $p=0,007$; putere 80,9%). Recuperarea post-anestezică a fost semnificativ mai rapidă în grupul Entropie, cu scoruri Aldrete superioare la 5 minute (mediană 9,0 vs. 8,0, $p=0,003$) și 15 minute (mediană 10,0 vs. 9,5, $p<0,001$). Recuperarea întârziată a survenit la 46% dintre pacienții din grupul Entropie față de 74% în grupul standard ($p=0,008$).

SE a corelat semnificativ cu MOAA/S la 3 minute ($\rho=0,43$, $p=0,002$) și cu MOAA/S minim ($\rho=0,46$, $p<0,001$), confirmând validitatea convergentă a monitorizării EEG față de evaluarea clinică. SE minim s-a corelat negativ, semnificativ, cu hipotensiunea ($r=-0,28$, $p=0,04$) și cu doza totală de propofol ($r=-0,41$, $p=0,003$), confirmând că propofolul a reprezentat determinantul principal al profunzimii hipnotice obiectivate electroencefalografic. Dozele de fentanil, ketamină și midazolam nu au atins semnificația statistică în relație cu niciunul dintre indicii EEG.

Analiza distribuției timpului petrecut în intervalele SE predefinite a demonstrat că sedarea cu propofol pentru ERCP se desfășoară predominant la valori SE între 60 și 85, cu

80,7% din timpul procedural petrecut în acest interval și o medie a valorilor minime ale SE de $67,2 \pm 5,3$. Intervalul convențional SE 40–60, derivat din studii de anestezie generală, a reprezentat doar 3,7% din timpul procedural, iar niciun pacient nu a înregistrat valori SE sub 40. Aceste date demonstrează că pragul convențional SE 40–60 supraestimează profunzimea hipnozei necesare în sedarea procedurală pentru ERCP și nu este direct transferabil în acest context clinic. Vârsta s-a confirmat ca cel mai puternic predictor al profunzimii precoce a sedării, cu o corelație negativă puternică cu SE la 3 minute postinducție ($\rho = -0,612$, $p < 0,001$) și cu RE la același moment ($\rho = -0,455$, $p = 0,001$), asociere care s-a menținut la 5 minute pentru ambii indici.

DISCUȚII

Rezultatele prezentei teze aduc trei contribuții complementare la literatura de specialitate.

Prima contribuție constă în caracterizarea profilului complet de siguranță al sedării cu propofol administrată de anestezist pentru ERCP într-o cohortă din practica reală. Rata globală a evenimentelor adverse de Nivel 1 — 56,7% — este mai mare față de cifrele raportate în studiile privind sedarea administrată de endoscopist, diferență explicată în primul rând prin utilizarea unei definiții compozite incluzive, care reunește orice perturbație fiziologică, inclusiv episoade tranzitorii și autolimitate. Atunci când rezultatul este definit prin necesitatea intervenției farmacologice active — Nivelul 2 —, rata scade la 27,8%, iar complicațiile majore rămân sub 1,5% pentru toate categoriile individuale. Această distincție metodologică este esențială: o rată compozită care reunește fluctuațiile hemodinamice minore cu evenimentele care au impus management activ riscă să denatureze profilul real de siguranță al unui protocol în care un anumit grad de variație fiziologică este anticipat și gestionabil în contextul sedării profunde cu propofol. Modelul pentru Nivelul 2 a demonstrat o putere explicativă substanțial superioară modelului pentru Nivelul 1 (Nagelkerke $R^2 = 0,43$ vs. $0,20$), confirmând că definirea rezultatului prin intervenție farmacologică captează un semnal predictiv mai clar și mai relevant clinic. Doza de propofol s-a impus ca principalul factor de risc modificabil, cu o relație doză–răspuns robustă și consistentă pentru toate complicațiile cardiorespiratorii individuale. Un increment de 50 mg în doza de propofol — o cantitate frecvent adăugată în cursul titrării de rutină — corespunde unei creșteri de aproximativ 50% a riscului de bradicardie și unei aproape dublări a riscului de hipotensiune. Aceste date nu susțin stabilirea unei doze fixe de propofol, doza minimă eficientă rămânând individuală și dependentă de contextul procedural, ci argumentează o disciplină a titrării: ajustare progresivă ghidată de răspunsul clinic, cu

precauție sporită la pacienții cu scor ASA ≥ 3 sau vârstă înaintată. Absența unei strategii sistematice de reducere preventivă a dozei în funcție de clasa ASA, evidențiată în analiza distribuției dozelor de propofol, reprezintă o constatare cu implicații practice directe pentru protocoalele instituționale de sedare.

A doua contribuție constă în demonstrarea beneficiilor clinice ale monitorizării prin Entropie în sedarea pentru ERCP. Reducerea semnificativă a episoadelor de hipertensiune intraprocedurală în grupul Entropie (6% vs. 26%, $p=0,007$) și îmbunătățirea semnificativă a recuperării post-anestezice sunt concordante cu mecanismul propus: ghidarea titrării prin valorile SE permite evitarea suprasedării și a subsedării, reducând variabilitatea profunzimii hipnotice și, implicit, amplitudinea răspunsurilor fiziologice compensatorii. Faptul că incidența globală a evenimentelor adverse nu a atins semnificația statistică ($p=0,16$) trebuie interpretat în contextul puterii statistice limitate a studiului (29,3%) — o subpotențare substanțială pentru acest obiectiv, studiul nefiind dimensionat pentru detectarea diferențelor în incidența globală. Absența semnificației statistice pentru rezultatul primar global nu infirmă existența unui efect clinic real; ea reflectă limitele unui studiu observațional pragmatic cu dimensiune de eșantion determinată de disponibilitatea pacienților, și nu de un calcul a priori de putere.

A treia contribuție, și posibil cea mai originală din perspectiva implicațiilor metodologice, constă în demonstrarea că pragurile convenționale de Entropie derivate din anestezia generală, în particular intervalul SE 40–60, nu sunt direct transferabile la sedarea procedurală pentru ERCP. Cu doar 3,7% din timpul procedural petrecut în acest interval și niciun pacient cu valori SE sub 40, datele demonstrează că sedarea cu propofol pentru ERCP se desfășoară sistematic la niveluri de hipnoză mai puțin profunde decât cele țintite în anestezia generală. Intervalul SE 60–85, care a caracterizat 80,7% din timpul procedural, pare mai adecvat ca interval țintă specific pentru acest context, deși validarea prospectivă a acestui prag printr-un studiu randomizat controlat rămâne necesară. Această constatare are implicații practice directe: utilizarea pragului convențional SE 40–60 ca target în sedarea pentru ERCP ar conduce sistematic la suprasedare, cu riscuri hemodinamice și respiratorii consecutiv mai mari.

CONCLUZII

Coroborate, rezultatele prezentei teze susțin că siguranța sedării în endoscopia digestivă avansată este determinată de interacțiunea dintre doza de agent sedativ, profilul individual de risc, profunzimea sedării și calitatea monitorizării. Sedarea cu propofol administrată de medicul anestezist pentru ERCP este asociată cu o incidență ridicată de

evenimente adverse când sunt definite în mod incluziv — o rată care reflectă mai degrabă sensibilitatea definiției compozite decât o morbiditate clinică reală. Complicațiile care au impus intervenție farmacologică activă au afectat mai puțin de o treime din cohortă, iar complicațiile majore au rămas excepționale, toate sub pragul de 1,5%, confirmând siguranța acestui model de sedare într-o populație cu vârstă înaintată și comorbiditate multiplă.

Doza de propofol reprezintă principalul factor de risc modificabil, cu o relație doză–răspuns robustă și consistentă pentru bradicardie, hipotensiune și desaturare. Scorul ASA și boala pulmonară cronică identifică subgrupurile cu vulnerabilitate fiziologică crescută, iar absența unei strategii sistematice de reducere preventivă a dozei în funcție de clasa ASA, evidențiată în cohorta retrospectivă, reprezintă o constatare cu implicații directe pentru protocoalele instituționale de sedare.

Monitorizarea prin Entropie se asociază cu o reducere semnificativă a episoadelor de hipertensiune intraprocedurală și cu o recuperare post-anestezică semnificativ mai rapidă, beneficii clinic relevante chiar în absența unui impact semnificativ asupra incidenței globale a evenimentelor adverse — rezultat atribuibil subpotențării studiului pentru acest endpoint. Indicii SE și RE corelează semnificativ cu scalele clinice de evaluare a profunzimii sedării, furnizând informații complementare și nesubstituibile față de evaluarea clinică.

Analiza distribuției temporale a profunzimii sedării a demonstrat că sedarea cu propofol pentru ERCP se desfășoară predominant la valori SE între 60 și 85, intervalul convențional SE 40–60 reprezentând doar 3,7% din timpul procedural, cu absența completă a valorilor sub 40. Pragurile derivate din anestezia generală nu sunt direct transferabile în sedarea procedurală pentru ERCP, iar vârsta reprezintă cel mai puternic predictor al profunzimii precoce a sedării, cu implicații directe pentru individualizarea protocoalelor de inducție la pacienții vârstnici.