

CZU: 616-089.168.1-06:616.831-008-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.2-73.29>

## DISFUNȚIA NEUROCOGNITIVĂ POSTOPERATORIE LA COPII.

**GUDUMAC Eva**, academician AȘM, prof. univ.

**DOLGHIER Lidia**, doctor în științe medicale, conf. univ.

**CATRINESCU Aliona**, secundar clinic

**Stanilevici Dmitrii**, secundar clinic

Catedra de Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

*eva.gudumac@usmf.md*

### Rezumat.

Societatea Pediatrică de Anestezie în parteneriat cu FDA (Food and Drug Administration) și IARS (International Anesthesiology Research Society), au pus bazele unei organizații „Safe Kids” – (siguranța copilului), care studiază atât siguranța, cât și efectele anesteziei asupra sistemului nervos central imatur (Laszlo, 2018).

În ultimii ani, Food and Drug Administration (FDA) a manifestat un interes crescut referitor la modificările neurologice care pot apărea la copiii de vârstă fragedă, după expunerea la drogurile anestezice intravenoase și volatile.

Aceste organizații au raportat date concludente referitor la siguranța și efectele anesteziei asupra sistemului nervos central la copii, precum și grija continuă a anesteziștilor pediatrici față de siguranța actului anestezic pe termen lung.

**Cuvintele cheie:** disfuncție cognitivă postoperatorie, testare neurocognitivă.

### Summary. Postoperative neurocognitive dysfunction in children.

The Pediatric Society of Anesthesia in partnership with the FDA (Food and Drug Administration) and IARS (International Anesthesiology Research Society) have set up a Safe Kids organization, which studies the safety and anesthetic effects on the immature central nervous system. (2018).

In recent years, the Food and Drug Administration (FDA) has shown a growing interest in the neurological changes that can occur in young children after exposure to intravenous and volatile anesthetics.

These organizations have provided conclusive data on the safety and effects of anesthetics on the nervous system in children, as well as the ongoing concern of pediatric anesthesiologists for the long-term safety of the anesthetic.

**Keywords:** postoperative cognitive dysfunction, neurocognitive testing.

### Резюме. Послеоперационная нейрокognитивная дисфункция у детей.

Педиатрическое общество анестезиологов в партнерстве с FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и IARS (Международное исследовательское общество анестезиологов) создали организацию Safe Kids, которая изучает безопасность и анестезирующее воздействие на незрелую центральную нервную систему. (2018 г.).

В последние годы Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) проявляет растущий интерес к неврологическим изменениям, которые могут возникнуть у маленьких детей после воздействия внутривенных и летучих анестетиков.

Эти организации предоставили убедительные данные о небезопасности влияния анестетиков на нервную систему у детей, а также о постоянной озабоченности детских анестезиологов о последствиях анестезии в послеоперационном длительном периоде.

**Ключевые слова:** послеоперационная когнитивная дисфункция, нейрокognитивные тестирование.

### Introducere.

Este știut faptul, că de la prima anestezie cu eter administrată unui pacient pediatric în 1842, de către Dr. Long și până în prezent, anestezia pediatrică a cunoscut o dezvoltare direct proporțională cu dezvoltarea ramurii chirurgiei pediatrice și a tehnologiei informaționale. Cercetările la nivel mondial în domeniul anesteziei pediatrice, a făcut posibilă elaborarea protocoalelor clinice care au contribuit la siguranța actului anestezico-chirurgical, inclusiv pe plan cognitiv. Food and Drug Administration (FDA) în studiile

sale a demonstrat un interes sporit în ceea ce privește modificările neurologice care pot apărea la copiii de vârstă fragedă, după expunerea lor la anesteziile intravenoase și volatile. Este raportat, că anual, aproximativ 6 milioane de copii, dintre care 1,5 milioane de sugari, beneficiază de anestezie generală în SUA (Daniel Mellon et al., 2017). Studiile recente la nivel mondial [1, 7, 8] arată că unii pacienți pediatrici după ce au suportat o intervenție chirurgicală, prezintă disfuncții cognitive postoperatorii. Conform definiției DCPO – disfuncție cognitivă postoperatorie prezintă

un sindrom multifactorial caracterizat printr-un deficit de atenție, percepție, memorie, gândire și abilitate de prelucrare a informației. Datele statistice ne relatează faptul ca DCPO este rezultatul studiilor multinaționale, multicentrice, ISPOCD 1 și ISPOCD 2 (Muller J., 1998; Rasmussen L., 2001). Rezultatele cercetărilor sunt reflectate în numeroase articole din cele mai prestigioase reviste medicale de specialitate. Începând cu anul 1998 și până în prezent, a fost acumulate un volum important de date, care au permis o cunoaștere mai bună a entității de disfuncție cognitivă postoperatorie. Ca rezultat al cercetărilor acumulate, în septembrie 2012, Societatea Europeană de Anestezie (ESA) a creat un departament numit „Consortiul European de Securitate a Anesteziei”, care are ca scop evaluarea, studierea și identificarea în perioada perioperatorie a prognosticului neurocomportamental. Studiile preliminare au raportat date referitor la apariția apoptozei neuronale și la producerea de modificări histopatologice la nivelul sistemului nervos central, cât și tulburări de comportament la copii (Piyush Patel, Lena Sun, 2009). După Sunny Chiao și Zhiyi Zuo, 2014, la adulți expunerea la substanțele anestezice în timpul vieții nu prezintă modificări neurologice pe termen lung, pe când la copii de vârstă fragedă (mai mici de 3 ani), se dezvoltă fenomenul de neuroapoptoză cu consecințe pe termen lung, fapt ce impune studii suplimentare mai aprofundate și mai concludente.

### Scopul lucrării.

Elaborarea criteriilor de diagnostic, identificarea factorilor de risc, a măsurilor de prevenire specifice în disfuncția cognitivă postoperatorie la copii care au suportat intervenții chirurgicale cu anestezie generală.

### Material și metode.

Lucrarea dată prezintă un studiu care include un lot de 32 de pacienți cu vârsta cuprinsă de la 1-15 ani, internați în cadrul Centrului Național științifico-practic al chirurgiei pediatrice „Natalia Gheorghiu”, Institutului Mamei și Copilului, Departamentul ATI, în anul 2021.

Lotul de studiu include pacienții care au suportat două sau mai multe anestezii generale pentru intervenții chirurgicale de tipul: grefe de piele în arsură termică, pacienți cu dilatări esofagiene în stenoze postarsură chimică, cât și în corecția malformațiilor congenitale ș.a.

Protocolul de studiu a inclus: date epidemiologice legate de vârsta pacientului la debutul bolii și la etapele ei, durata bolii, sexul, comorbidități, durata pregătirii preoperatorii, a spitalizării, prezența complicațiilor, tipul de anestezie, accidentele intraoperatorii, datele paraclinice și imagistice. Unele date au fost colectate de la aparținători.

La toți pacienții a fost administrată premedicația cu benzodiazepine (Diazepam, Midazolam) Atropină și Dexametazonă.

Tehnica anestezică utilizată a fost combinată, Sevofluran + Ketamină, în 93% din cazuri (n=30) iar 7% (n=2) din pacienți au beneficiat de anestezie generală intravenoasă, bazată pe Propofol+Fentanil.

În studiul dat am efectuat examinarea pacienților folosind testele pentru evaluarea neurologică din următoarele chestionare:

1. Ages & Stages Questionnaires – (ASQ-3)3rd Edition at 24 Months folosită pentru evaluarea postanestezică a copiilor cu vârsta cuprinsă între 23-25 ½ de luni;

2. Ages & Stages Questionnaires –(ASQ-3)3rd Edition at 48 Months folosită pentru evaluarea postanestezică a copiilor cu vârsta cuprinsă între 45-50 de luni;

3. Neurocognitive Outcome in Kids after Anesthesia (NOKA)-pentru aprecierea riscului apariției tulburărilor neurologice după expunerea la substanțele anestezice.

Tabelul 1

Neurocognitive Outcome in Kids after Anesthesia (NOKA).()

Durata anesteziei	<1 ora	1-2.5 ore	>2.5 ore	
	1	2	3	
Tipul anesteziei	ALR	AG iv-TIVA	VIMA	AG balansată
	1	2	2	3
Frecvența anesteziei	I	II(>6 luni)	II(<6 luni)	>III
	1	2	3	4
ASQ-3	>45 pct	25-45 pct	<25 pct	
	1	2	3	
Vanderbilt ADHD scale	<6 ani /fără modif	Deficit de atenție / hiperactiv/ tulb de opoziție	ADHD mixt	
	1	2	3	

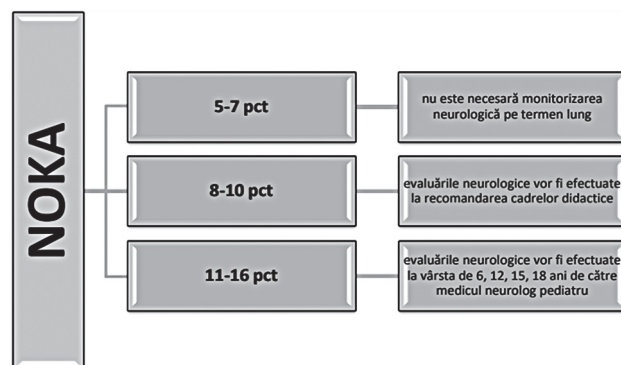


Figura 1. Scorul de calculare a afectării neurodezvoltării post-anestezie

În funcție de acest scor, am stratificat riscul de afectare a neurodezvoltării postanestezice în:

- risc scăzut 5-7 puncte;
- risc mediu 8-10 puncte;
- risc înalt 11-16 puncte.

Având în vedere complexitatea cazurilor, caracterul patologiei chirurgicale, prezența comorbidităților, aspectelor clinice și paraclinice, tratamentul anestezi-co-chirurgical – evaluările neurologice au fost supuse unei analize statistice ample și complexe. Analiza statistică s-a efectuat cu programul SPSS.

### Rezultate și discuții.

În ultimii ani, societățile internaționale de anestezie studiază posibilele efecte nefavorabile ale anesteziei generale asupra statutului neurologic la copiii de vârstă fragedă (pentru primii 3 ani de viață).

Reieșind din particularitățile anatomio-fiziologice ale copilului, menționăm că dezvoltarea sistemului nervos nu este liniară, constantă și de aceea efectele secundare după expunerea la substanțele anestezice sunt dependente de etapa dezvoltării organismului în momentul expunerii la anestezie.

Referințele din literatura de specialitate [3, 5, 8] arată că modificările neurocognitive post anestezie, sunt în creștere continuă.

Pe data de 14 decembrie 2016, FDA, independent de programul Smart Tots (strategii pentru atenuarea neurotoxicității legate de anestezie la copii) a făcut public un comunicat, legat de siguranța medicamentelor anestezice la populația pediatrică „folosirea repetată și prelungită a substanțelor anestezice și sedative pentru chirurgie sau proceduri la copiii sub 3 ani poate afecta dezvoltarea creierului copiilor” [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>].

Scopul evaluărilor științifice este de a acorda o atenție specială dereglărilor cognitive la copii care

pot prezenta modificări ale relațiilor sociale, mentale și de memorie, funcția de comunicare, activitate motorie grosieră și fină, rezolvarea de probleme, aptitudinile personal-sociale.

Lotul de pacienți incluși în studiul dat au fost evaluați neurologic folosind chestionarele ASQ-3 la 24 și 48 de luni, pentru identificarea tulburărilor de atenție, de opoziție sau hiperreactivitate și pentru aprecierea riscului apariției tulburărilor neurologice după expunerea la substanțele anestezice – Neurocognitive Outcome in Kids after Anesthesia (NOKA).

Din analiza datelor studiului se remarcă faptul, că eșantionul a fost format preponderent din pacienți de sex masculin 69% (n=22), în timp ce pacienții de sex feminin au înregistrat o pondere de 31% (n=10). Analiza cazurilor incluse în studiu, în funcție de vârsta pacienților, evidențiază ponderi ridicate pentru vârsta 12-24 de luni, respectiv 24-36 de luni.

În funcție de mediul de trai rezultă o distribuție aproximativ egală, dar totuși marea majoritate 88,2% proveneau din mediu rural, iar restul 11.8 % – din mediul urban.

Rezultatele datelor paraclinice studiate preoperator nu au influențat starea neurologică a pacienților luați în studiu.

Pe parcursul studiului am determinat cauzele cele mai frecvente ale patologiilor chirurgicale și afecțiunile asociate. Riscul anestezic a fost apreciat cu scorul ASA II sau III.

În studiu dinamic am examinat tipurile de anestezie, parametrii hemodinamici (FR, FCC, TA SpO<sub>2</sub>, capnometrie). Datele relevante pe parcurs au fost înregistrate și protocoale. Am înregistrat durata expunerii pacienților la substanțele anestezice. Studiul arata ca la 81% (n=26) de pacienți durata anesteziei

*Tabelul 2*

**Distribuția evaluărilor ASQ-24**

N	ASQ 24 comunicare	ASQ 24 activ motorie gros	ASQ 24 activ motorie fină	ASQ 24 rez probleme	ASQ 24 pers social
Valide	13	13	13	13	13
Lipsă	19	19	19	19	19
Mediana	55.00	50.00	50.00	50.00	55.00

*Tabelul 3*

**Distribuția evaluărilor ASQ-48(tab.3)**

N	ASQ 48 comunicare	ASQ 48 activ motorie gros	ASQ 48 activ motorie fină	ASQ 48 rez probleme	ASQ 4 pers social
Valide	29	29	29	29	29
Lipsă	3	3	3	3	3
Mediana	50.00	50.00	50.00	50.00	55.00

generale a fost mai puțin de 60 de minute, iar la 19% din cazuri (n=6) mai mult de 60 de minute.

Din analiza datelor, pacienții cu diagnosticul de arsură termică a tegumentelor și cu arsură chimică a esofagului de gradul II și III au constituit 53% prezentând scorul ASA II și 47% scorul ASA III.

Din lotul de studiu 97 % (n=31) pacienți nu au prezentat careva complicații intraoperatorii, dar numai un pacient în vârstă de 3 luni (ASA III), la care intervenția chirurgicală a durat 58 de minute, în perioada de trezire a prezentat vomă cu laringospasm, rezolvat fără careva particularități.

### **Distribuția pacienților în funcție de valorile evaluărilor ASQ-24 și administrarea de benzodiazepine.**

Am stabilit că eșantionul analizat este unul echilibrat din perspectiva evaluărilor ASQ-24 pentru cele 5 nivele de dezvoltare neurologică evaluate și raportate la gradul de risc ASA, astfel încât punctul central al seriilor observate se încadrează în intervalul 50-55. Studiul dat a demonstrat o relație direct proporțională, ceea ce denotă afectarea neurocognitivă predominant de grad mediu. Studiul neurologic dinamic este reflectat și evaluat în tabelul 3.

Menționăm că din cei 32 de pacienți ai lotului, 10 copii au fost evaluați neurologic conform ambelor chestionare (la 24 și 48 luni). Rezultatele evaluării au determinat scorul ASQ-48, datele obținute au fost identice, cu excepția scorului aferent nivelului de dezvoltare din punctul de vedere al comunicării.

Analiza rezultatelor obținute în urma aplicării testului NOKA, ne demonstrează faptul că pentru 57% (n=18) (2 sau mai multe anestezii) am obținut punctaj în intervalul 8-10 ceea ce îi plasează în grupul de risc mediu. Restul pacienților 43% (n=14) cu o singură anestezie au obținut punctaj 5-7, ceea ce îi plasează în grupul de risc scăzut. Rezultatele studiului ne confirmă, că pentru gradul de risc înalt 11-16 puncte, evaluările neurologice nu au depistat date concludente, pe când rezultatele testării NOKA ne confirmă faptul că sunt prezente diferențe neurologice între pacienți.

Putem conchide, că funcția personal-socială a chestionarului ASQ-24 variază direct proporțional când se administrează benzodiazepine în perioada preanestezică. Cu ajutorul programului informatic SPSS, aplicând coeficientul Pearson au fost obținute următoarele corelații cu semnificație statistică:

- Scorul NOKA este corelat puternic, negativ de tipul anesteziei cu un  $CP = -0.52$ ,  $p < 0.0001$ ;
- Între durata operației și scorul NOKA exista o corelație medie,  $CP = 0.42$ , la un prag de semnificație  $p < 0.0005$ .

Datele obținute în studiul prezentat coincid cu relațiile din literatura de specialitate, conform cărora au fost înregistrate modificări cognitive importante. Aceste date au reieșit și din analiza informației despre tipul, durata anesteziei, parametrii hemodinamici intraoperatorii, datele paraclinice, riscul ASA și administrarea benzodiazepinelor.

### **Concluzii și recomandări:**

1. Rezultatele chestionarelor ASQ – la 24 și 48 luni, scorului NOKA, s-au încadrat preponderent în clasa de risc mediu pentru apariția deficiențelor neurologice post-anestezice – 57% (n=18). Acestor pacienți li se recomandă monitorizarea neurologică pe termen lung la medicul de familie și specialistul neurolog. Restul pacienților 43% (n=14) care au suportat o singură anestezie și care au obținut punctajul 5-7 sunt plasați în grupul de risc scăzut. Evaluările neurologice vor fi efectuate la recomandarea cadrelor didactice în dependență de performanța școlară.

2. Tipul de anestezie, durata expunerii la substanțele anestezice, administrarea opioidului intraoperator, vârsta pacientului în timpul intervenției chirurgicale, au influențat rezultatele testelor neurologice;

3. Funcția de comunicare a chestionarului ASQ-24 are o relație direct proporțională cu scorul ASA, iar cea a chestionarului ASQ-48 variază invers proporțional.

4. Am depistat diferențe neurologice din punct de vedere al duratei expunerii la substanțele anestezice mai mult de 60 de minute în relație direct proporțională;

5. Administrarea de Ketamină intraanestezic a influențat rezultatele testării neurologice a pacienților, prin creșterea scorului NOKA, ceea ce denotă afectarea neurocognitivă, cu excepția activității motorii grosiere a testului ASQ-24, care a înregistrat valori mai scăzute la pacienții cărora li s-a administrat Fentanil.

6. Administrarea de benzodiazepine (Diazepam sau Midazolam), în cadrul premedicației, influențează funcția personal-socială a testului ASQ la 24 de luni în mod direct;

7. Rezultatele studiului dat ne-a permis de a aprecia riscul de dezvoltare neurologică influențată de anestezia generală administrată copiilor până la vârsta de 3 ani de viață. Pacienții care au acumulat un scor de 8-10 puncte, prezintă un grup de risc mediu și vor urma evaluări neurologice la recomandarea medicului de familie și neurologului. Pacienții cu scorul de 5-7 puncte vor fi evaluați neurologic la recomandarea cadrelor didactice.

8. Luând în considerare rezultatele analizei studiului efectuat, precum și datele din bibliografia se-

lectată, se recomandă pentru practica curentă anestezico-chirurgicală de a amâna intervențiile chirurgicale programate după vârsta de 3 ani, deoarece în această perioadă de sinaptogeneză, neurotoxicitatea anestezi-cilor a fost dovedită științific.

### **Bibliografie.**

1. Alan David Kaye, Charles James Fox, James H. Diaz, "Essentials of Pediatric Anesthesiology", Cambridge University Press 2015; 1-120;
2. Anand K.J., Garg S., Rovnaghi C.R., et al., "Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain", *Pediatr Res.* 2007; 62: 283-290;
3. Bejan, D., Marinescu S. "Toxicitatea anesteziei", Ed Sylvi, București 2006.
4. Ing C., DiMaggio C., Malacova E., et al., "Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure", *Anesthesiology* 2014; 120: 1319-1332; .
5. Ing C., DiMaggio C., Whitehouse A., et al., "Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia", *Pediatrics* 2012;
6. Ghenadie Severin "Disfuncția cognitivă postoperatorie în chirurgia abdominală la maturi: Factori de risc și prevenire" – ATI Teză de doctor în științe medicale 2020.
7. Ulbolhan Fesenko, Когнитивные показатели детей в периоперативном периоде "Професор кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, д.мед.н. Фесенко Улболган Абдулхамітівна 2017.
8. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>.
9. Piyush Patel, Lena Sun, "Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into-molecular mechanism and relevance to humans" 2009.