



Deep anesthesia: too much of a good thing?

Matthew T. V. Chan, MBBS, PhD, FANZCA, FHKCA · Mandy H. M. Chu, MBChB, FANZCA, FHKCA · Carmen K. M. Lam, MBChB, FHKCA · Bo Jia, MB, MPhil · Sharon Tsang, MBChB, PhD · William K. K. Wu, PhD, FRCPath

Received: 12 March 2017 / Accepted: 21 March 2017 / Published online: 31 March 2017
© Canadian Anesthesiologists' Society 2017

Suppression of consciousness and other clinical responses to surgical trespass that manifest as patient movement and autonomic changes are desirable features of general anesthesia.¹ As the dose of anesthetic is gradually increased, there is progressive loss of consciousness. When sufficient doses of anesthetics are given, somatic and autonomic responses to noxious stimuli, such as laryngoscopy, tracheal intubation, and surgical incision, can be significantly attenuated (if not ablated altogether). Traditionally, anesthesiologists have often been trained to give a little “extra” anesthetic, usually in combination with opioids, to prevent the exaggerated hemodynamic responses to incision and to avoid unintentional awareness during surgery. Intuitively, these additional doses of anesthetic agents will produce a deeper plane of anesthesia, especially in the fragile and elderly patient. Two recent clinical trials

investigated bispectral index (BIS) monitoring as a measure of depth of anesthesia.² Results of these trials showed that routine anesthetic care alone, when targeted to maintain arterial pressure and heart rate within 15% of baseline, resulted in a deep plane of anesthesia with a low BIS value (median [interquartile range] value of 36 [31–49]).^{3,4} Furthermore, 7.5% of the time, the electroencephalogram (EEG) recorded periods of electrical silence (i.e., EEG burst suppression).⁴ Nevertheless, the important question is whether this deep plane of anesthesia, even if only for brief periods of time, can influence patient outcomes.

Given that large doses of anesthetics produce cardiovascular depression and impairment of inflammatory and immune responses,^{5,6} it is not surprising that deep anesthesia could result in tissue hypoperfusion and subsequent organ dysfunction. In this regard, there is ongoing debate whether deep anesthesia can lead to an increased incidence of postoperative delirium and cognitive impairment,^{3,4,7,8} and even increased cancer recurrence or metastasis.^{9,10} Nevertheless, arguably a bigger controversy in this body of literature concerns the association between depth of anesthesia and long-term mortality.

The first report showing an association between death and deep anesthesia was published more than a decade ago.¹¹ In an observational cohort of 1,064 patients having a wide range of non-cardiac operations, Monk *et al.* showed that, for every hour of deep anesthesia (defined by a BIS < 45), there was a 24% increase in all-cause postoperative mortality at one year. This finding was intriguing, but it also precipitated rigorous debate, including concerns related to the potential for industry influence as well as the most appropriate BIS threshold for defining deep anesthesia.^{12,13} Eight observational studies have since attempted to replicate these findings by analyzing both anesthetic record databases^{14,15} and by performing *post hoc* analyses

M. T. V. Chan, MBBS, PhD, FANZCA, FHKCA (✉) ·

B. Jia, MB, MPhil · S. Tsang, MBChB, PhD ·

W. K. K. Wu, PhD, FRCPath

Department of Anaesthesia and Intensive Care, Li Ka Shing Institute of Health Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR, China
e-mail: mtvchan@cuhk.edu.hk

M. H. M. Chu, MBChB, FANZCA, FHKCA

Department of Anaesthesia, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Chai Wan, Hong Kong SAR, China

C. K. M. Lam, MBChB, FHKCA

Department of Anaesthesia and Intensive Care, Tuen Mun Hospital, Tuen Mun, New Territories, Hong Kong SAR, China

W. K. K. Wu, PhD, FRCPath

State Key Laboratory of Digestive Disease, Department of Medicine & Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR, China

of large clinical trial datasets, such as those from the Michigan Awareness Control Study, B-Aware, B-Unaware, and BAG-RECALL trials^{16–20} that recorded BIS data and long-term outcomes.²¹

In the current edition of the *Journal*, Zorrilla-Vaca *et al.*²² report a systematic review and meta-analysis examining the effect of deep anesthesia and postoperative mortality. Based on the eight observational studies involving 40,317 patients, they showed a higher risk of death with deeper anesthesia at one year after surgery (adjusted hazard ratio, 1.21; 95% confidence interval, 1.07 to 1.38). Although the results seem to agree with the hypothesis that deep anesthesia leads to poor outcome, the interpretation must be carefully considered.

First, there was substantial heterogeneity ($I^2 > 80\%$), indicating large methodological variations among the studies. In the analysis, heterogeneity could not be explained by the differences in the duration of follow-up alone. The results suggested that there are other factors that may contribute to the variations of the selected studies and may introduce bias to the results. Second, the funnel plot showed significant publication bias in the analysis of mortality with follow-up ≥ 12 months – i.e., the collective published reports are likely underrepresented by possible unpublished studies showing no association between low BIS value and mortality. In addition, the pooled results were dominated by studies showing large effect size. Although the statistical power for analyzing five studies is likely very limited, the results highlight the potential for overestimating the risk of deep anesthesia when negative results have been excluded from the literature. In this regard, a recent survey of publications originally presented as abstracts at the American Society of Anesthesiologists' annual meetings in 2001–2004 showed that it was less likely to publish a study with negative results.²³ Finally, it should be stressed that the meta-analysis was based on observational studies and

therefore had inherited all the intrinsic biases associated with observational research. In particular, there could be residual confounding factors, such as unrecorded perturbations in perioperative hemodynamics that might distort the analysis. Importantly, the low BIS value in the deep anesthesia group may merely indicate a fragile patient with exaggerated response to normal doses of anesthetics.²⁴ Clearly, it is only possible to test the hypothesis with a carefully designed prospective randomized-controlled trial.

A few randomized trials have evaluated the effect of deep anesthesia on long-term mortality (Table). Two studies have compared BIS-guided anesthesia with routine anesthetic care based on the assumption that routine anesthesia used higher doses of anesthetics and therefore resulted in deeper anesthesia. The Cognitive Dysfunction after Anesthesia (CoDA) trial recruited 921 patients aged 60 years or older having major non-cardiac surgery.³ Routine care patients had a mean (standard deviation [SD]) BIS value that was significantly lower than that of BIS-guided anesthesia [38.6 (6.5) vs 53.2 (8.9), respectively; $P < 0.001$]. At three months after surgery, the mortality rate in the routine care group (deep anesthesia, 5.8%) was similar to that in the BIS-guided group (light anesthesia, 7.1%) ($P = 0.08$; Fisher's exact test). The Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive outcome (SuDoCo) trial enrolled 1,155 patients having a wide range of surgical procedures. General anesthesia was guided by either BIS or routine care (where BIS was recorded but blinded to the anesthesiologist during the case).⁴ Nevertheless, average BIS values were similar between groups and may account for the lack of difference in three-month mortality between groups (BIS-guided, 5.4% vs BIS-blinded, 5.3%; $P = 1.00$). Nevertheless, overall EEG burst suppression was more common in the BIS-blinded group, indicating a deeper plane of anesthesia.

Two other trials have directly compared deep with light anesthesia. The Dexamethasone, Light Anaesthesia and

Table Prospective randomized trials evaluating depth of anesthesia on long-term mortality

Study, year	No. of patients	Follow-up	Depth of Anesthesia*		Mortality	Remarks
			Deep	Light		
Chan, ³ 2013	921	3 months	Routine care BIS: 38.6 (6.5)	BIS-guided BIS: 53.2 (8.9)	6.3%	Bi-centre trial, age ≥ 60 yr, noncardiac surgery <i>Primary outcome:</i> cognitive performance at 3 months
Radtke, ⁴ 2013	1,155	3 months	BIS-blinded BIS: 38.7 (7.4)	BIS-guided BIS: 39.0 (7.2)	5.4%	Bi-centre trial, age ≥ 60 yr, noncardiac surgery <i>Primary outcome:</i> cognitive performance at 3 months
Abdelmalak, ²⁵ 2013	381	12 months	BIS target 35 BIS: 44.0 (6.9)	BIS target 55 BIS: 50.0 (6.0)	11.8%	Single-centre trial, age ≥ 40 yr, noncardiac surgery <i>Primary outcome:</i> any major morbidity up to 12 months
Short, ²⁶ 2014	125	12 months	†BIS target 35 BIS: 39.0 (5.0)	†BIS target 50 BIS: 48.0 (6.0)	10.4%	Multicentre Pilot trial, age ≥ 60 yr, noncardiac surgery <i>Primary outcome:</i> all-cause mortality at one year

BIS = bispectral index

*Average (standard deviation) of BIS values in deep and light anesthesia groups

†BIS or entropy

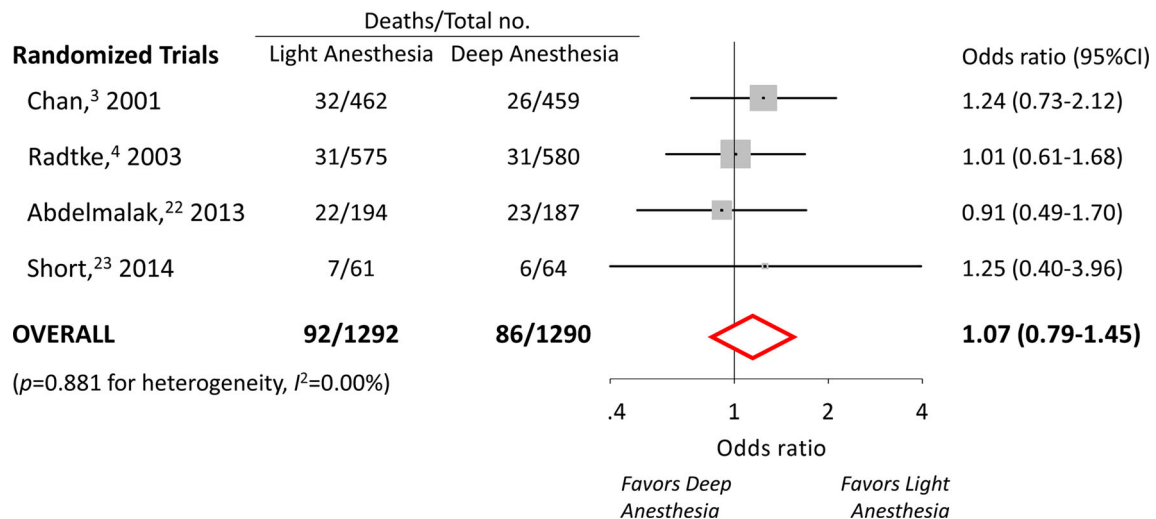


Figure Forest plot on the association between the depth of anesthesia and long-term mortality in prospective randomized trials
Graphique en forêt de l'association entre la profondeur de l'anesthésie et la mortalité à long terme dans les études prospectives randomisées

Tight Glucose Control (DeLiT) trial reported no difference in mortality between deep (BIS target = 35) or light (BIS target = 55) anesthesia in 381 patients at 12 months after non-cardiac surgery ($P = 0.57$).²⁵ It should be emphasized, however, that the actual difference in BIS was smaller than anticipated and the trial was stopped for futility after the second interim analysis. In another preliminary investigation of 125 high-risk patients having major non-cardiac surgery, one-year mortality after deep (BIS = 35) and light (BIS = 50) anesthesia was 11.5% and 9.4%, respectively ($P = 0.70$).²⁶ By incorporating the results from all four prospective randomized trials, a random effects model showed no impact of deep anesthesia on long-term mortality (pooled relative risk, 1.07; 95% confidence interval, 0.79 to 1.45) (Figure). Obviously, none of the individual trials or the subsequent meta-analysis have sufficient power to detect even a modest change in long-term mortality. Nevertheless, these results highlight the difficulty in maintaining a constant depth of anesthesia at the targeted BIS values in a trial comparing the effect of deep vs light anesthesia.

With all the above caveats in mind, the Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network has launched the BALANCED Anaesthesia Study (Australian and Zealand Clinical Trials Registry No. ACTRN12612000632897). This is a large international prospective randomized-controlled trial to determine if light anesthesia (BIS target = 50) compared with deep anesthesia (BIS target = 35) will reduce one-year mortality in 6,500 high-risk patients aged 60 years or older.²⁷ Rigorous monitoring and educational campaigning have been implemented to ensure separation of BIS values and anesthetic dosages between the groups. Importantly, the trial also addresses the potential confound of systemic perfusion by having the investigators maintain a prespecified

(i.e., before randomization) range of arterial pressure that is appropriate for the patient. As of March 2017, more than 5,550 patients (85.3%) from 76 centres in seven countries have been enrolled in the trial. It is envisaged that the trial will complete enrolment later in 2017.

Until the more definitive results of the BALANCED Anaesthesia Study become available, the weight of the current evidence suggests that it would be prudent for anesthesiologists to consider measuring depth of anesthesia, particularly in fragile and elderly patients, in order to avoid unintentional deep anesthesia. Anesthesia unequivocally offers benefits to millions of patients each year. Nevertheless, the evolving body of literature suggests that, in doing so, we may be offering some patients too much of a good thing.

Anesthésie profonde: abusons-nous des bonnes choses?

La suppression de la conscience et des autres réactions cliniques à l'intrusion chirurgicale, qui se manifestent sous forme de mouvements du patient et de changements autonomiques, sont des caractéristiques désirables de l'anesthésie générale.¹ Au fur et à mesure que l'on augmente la dose d'anesthésique, la perte de conscience progresse. Lorsque des doses suffisantes d'anesthésiques sont administrées, les réponses somatiques et autonomiques aux stimuli nocifs, tels la laryngoscopie, l'intubation trachéale et l'incision chirurgicale, peuvent être considérablement atténuées (voire complètement

supprimées). Traditionnellement, les anesthésiologistes sont souvent formés à donner un ‘petit peu plus’ d’anesthésique, souvent combiné à des opioïdes, afin de prévenir les réponses hémodynamiques exagérées à l’incision et d’éviter un éveil pendant la chirurgie. Ces doses supplémentaires d’agents anesthésiques produiront intuitivement un niveau d’anesthésie plus profond, particulièrement chez les patients fragiles et plus âgés. Deux études cliniques récentes s’intéressant au monitoring de l’indice bispectral (BIS) en tant que mesure de la profondeur de l’anesthésie² ont découvert que des soins anesthésiques de routine, administrés seuls et ciblés afin de maintenir la tension artérielle et la fréquence cardiaque dans une marge de 15 % de leurs valeurs de base, entraînaient un niveau d’anesthésie profond avec une valeur de BIS basse (valeur médiane [écart interquartile] de 36 [31-49]).^{3,4} De plus, l’électroencéphalogramme (EEG) a enregistré des périodes de silence électrique (c.-à-d. suppression des salves du tracé EEG) 7,5 % du temps.⁴ Toutefois, la question importante est de savoir si ce niveau d’anesthésie profond, même s’il ne dure qu’un court laps de temps, peut avoir un impact sur le pronostic des patients.

Étant donné que de fortes doses d’anesthésiques provoquent une dépression cardiovasculaire ainsi qu’une dégradation des réponses inflammatoires et immunitaires,^{5,6} il n’est pas surprenant qu’une anesthésie profonde puisse entraîner une hypoperfusion tissulaire et, par la suite, un dysfonctionnement des organes. À cet égard, le débat fait rage quant à savoir si une anesthésie profonde peut causer une incidence accrue de delirium postopératoire et de trouble cognitif,^{3,4,7,8} voire une augmentation de la récurrence de cancer ou de métastase.^{9,10} Toutefois, une controverse probablement plus importante qu’on observe dans ce corpus de littérature touche à l’association entre la profondeur de l’anesthésie et la mortalité à long terme.

Le premier compte rendu à faire état d’une association entre le décès et l’anesthésie profonde a été publié il y a plus d’une dizaine d’années.¹¹ Dans une cohorte observationnelle de 1064 patients subissant diverses opérations non cardiaques, Monk et ses collègues ont démontré que, pour chaque heure d’anesthésie profonde (définie en tant qu’un BIS < 45), il y avait une augmentation de 24 % de la mortalité postopératoire, toutes causes confondues, à un an. Cette découverte était pour le moins intrigante; elle précipita également un débat rigoureux qui donna voix à des inquiétudes quant à une influence potentielle de l’industrie ainsi qu’au seuil de BIS le plus adapté pour définir une anesthésie profonde.^{12,13} Huit études observationnelles ont depuis tenté de reproduire ces résultats en analysant les bases de données de dossiers anesthésiques^{14,15} ainsi qu’en réalisant des analyses *post-hoc* d’ensembles de données d’études cliniques d’envergure, telles que celles des études

Michigan Awareness Control Study, B-Aware, B-Unaware et BAG-RECALL,^{16–20} lesquelles ont enregistré les données de BIS et les pronostics à long terme.²¹

Dans ce numéro du *Journal*, Zorrilla-Vaca *et coll.*²² rapportent les résultats d’une revue systématique et d’une méta-analyse examinant l’effet de l’anesthésie profonde et la mortalité postopératoire. En se fondant sur les huit études observationnelles mentionnées ci-dessus, qui ont porté sur un total de 40 317 patients, ces auteurs ont démontré un risque plus élevé de décès avec une anesthésie plus profonde à un an post chirurgie (rapport de risque ajusté, 1,21, intervalle de confiance 95 %, 1,07 à 1,38). Bien que ces résultats semblent concorder avec l’hypothèse qu’une anesthésie profonde entraîne un pronostic médiocre, il convient de faire très attention à leur interprétation.

En premier lieu, l’hétérogénéité était substantielle ($I^2 > 80 %$), indiquant d’importantes variations méthodologiques entre les études. Dans l’analyse, l’hétérogénéité n’a pu être expliquée uniquement par les différences dans la durée de suivi. Les résultats suggéraient que d’autres facteurs pourraient contribuer aux variations dans les études sélectionnées et pourraient, par conséquent, introduire un biais dans les résultats. Deuxièmement, le diagramme de dispersion des études a démontré un important biais de publication dans l’analyse de la mortalité avec un suivi ≥ 12 mois – c’est-à-dire, les comptes rendus publiés, pris collectivement, sont probablement sous-représentés par rapport à la possibilité d’études non publiées ne montrant aucune association entre une valeur de BIS basse et la mortalité. En outre, les résultats regroupés étaient dominés par les études qui montraient une importante taille d’effet. Bien que la puissance statistique pour l’analyse de cinq études soit probablement très limitée, les résultats font ressortir le potentiel de surestimation du risque de l’anesthésie profonde lorsque les résultats négatifs ont été exclus de la littérature. À ce propos, un sondage récent examinant les publications présentées d’abord comme résumés lors des congrès annuels de *l’American Society of Anesthesiologists* entre 2001 et 2004 a montré qu’il était moins probable qu’une étude rapportant des résultats négatifs soit publiée.²³ Enfin, il faut souligner que la méta-analyse était fondée sur des études observationnelles et qu’elle a, par conséquent, hérité des biais intrinsèques associés à la recherche observationnelle. Plus particulièrement, il pourrait exister des facteurs de confusion résiduels, comme par exemple des perturbations non enregistrées de l’hémodynamie périopératoire, qui pourraient altérer l’analyse. Il est important de noter que la valeur de BIS basse dans le groupe anesthésie profonde pourrait simplement indiquer un patient fragile manifestant une réponse exagérée à des doses normales d’anesthésiques.²⁴ Il est clair qu’il n’est possible de tester l’hypothèse qu’avec une étude prospective randomisée contrôlée conçue de façon méticuleuse.

Quelques études randomisées ont évalué l'effet de l'anesthésie profonde sur la mortalité à long terme (tableau). Deux études ont comparé une anesthésie guidée par le BIS à des soins anesthésiques de routine, se fondant sur la présomption qu'une anesthésie de routine utiliserait des doses plus élevées d'anesthésiques et entraînerait ainsi une anesthésie plus profonde. L'étude CoDA (*Cognitive Dysfunction after Anesthesia*) a recruté 921 patients de 60 ans et plus subissant une chirurgie non cardiaque majeure.³ La valeur BIS moyenne (écart type [ET]) des patients recevant des soins de routine était de 38,6 (6,5), et significativement plus basse que celle des patients ayant reçu une anesthésie fondée sur le BIS, qui a atteint 53,2 (8,9), $P < 0,001$. Le taux de mortalité à 3 mois post chirurgie était semblable dans les deux groupes: groupe soins de routine (anesthésie profonde: 5,8 %) et groupe fondé sur le BIS (anesthésie légère: 7,1 %), $P = 0,08$ (test exact de Fisher). L'étude SuDoCo (*Surgery Depth of anesthesia Cognitive outcome*) a recruté 1155 patients subissant diverses interventions chirurgicales. L'anesthésie générale était guidée par le BIS ou suivait les protocoles de soins de routine (pendant lesquels le BIS était enregistré, sans que l'anesthésiologiste n'y ait accès pendant le cas).⁴ Toutefois, les valeurs de BIS moyennes étaient semblables dans les deux groupes, ce qui pourrait expliquer l'absence de différence dans la mortalité à trois mois entre les deux groupes (groupe BIS: 5,4 % vs groupe BIS en aveugle: 5,3 %, $P = 1,00$). Toutefois, la suppression globale des salves du tracé EEG était plus fréquente dans le groupe BIS en aveugle, ce qui indique un niveau d'anesthésie plus profond.

Deux autres études ont fait une comparaison directe de l'anesthésie profonde et de l'anesthésie légère. L'étude DeLiT (*Dexamethasone, Light Anesthesia and Tight Glucose Control*) n'a rapporté aucune différence en matière de mortalité entre une anesthésie profonde (cible de BIS = 35) ou légère (cible de BIS = 55) chez 381 patients à 12 mois après une chirurgie non cardiaque ($P = 0,57$).²⁵ Toutefois, il convient de noter que la différence réelle de BIS était plus restreinte qu'anticipée et que l'étude a été interrompue pour raison de futilité après la deuxième analyse intérimaire. Dans d'autres recherches préliminaires menées auprès de 125 patients à risque élevé subissant une chirurgie non cardiaque majeure, la mortalité à un an après une anesthésie profonde (BIS = 35) vs légère (BIS = 50) était de 11,5 % et 9,4 %, respectivement ($P = 0,70$).²⁶ En incorporant les résultats de ces quatre études prospectives randomisées, un modèle à effets aléatoires a montré que l'anesthésie profonde n'avait aucun impact sur la mortalité à long terme (risque relatif regroupé, 1,07; intervalle de confiance 95 %, 0,79 à 1,45) (figure). Il est évident que ni ces études, si prises individuellement, ni la méta-analyse subséquente, ne possèdent suffisamment de puissance pour détecter un changement, même modeste, à la mortalité à long terme. Cependant, ces résultats illustrent bien la difficulté de maintenir une profondeur d'anesthésie constante aux valeurs de BIS ciblées dans une étude comparant l'effet d'une anesthésie profonde vs légère.

En gardant à l'esprit toutes les mises en garde énumérées ci-dessus, le Réseau d'études cliniques du Collège des

Tableau Études prospectives randomisées évaluant l'impact de la profondeur de l'anesthésie sur la mortalité à long terme

Étude, année	Nbre de patients	Suivi	Profondeur de l'anesthésie*		Mortalité	Remarques
			Profonde	Légère		
Chan, ³ 2013	921	3 mois	Soins de routine BIS: 38,6 ± 6,5	Guidé par BIS BIS: 53,2 ± 8,9	6,3%	Étude bi-centrique, âge ≥ 60 ans, chirurgie non cardiaque <i>Critère d'évaluation principal</i> : performance cognitive à 3 mois
Radtke, ⁴ 2013	1155	3 mois	BIS en aveugle BIS: 38,7 ± 7,4	Guidé par BIS BIS: 39,0 ± 7,2	5,4%	Étude bi-centrique, âge ≥ 60 ans, chirurgie non cardiaque <i>Critère d'évaluation principal</i> : performance cognitive à 3 mois
Abdelmalak, ²⁵ 2013	381	12 mois	Cible de BIS 35 BIS: 44,0 ± 6,9	Cible de BIS 55 BIS: 50,0 ± 6,0	11,8%	Étude uni-centrique, âge ≥ 40 ans, chirurgie non cardiaque <i>Critère d'évaluation principal</i> : toute morbidité majeure jusqu'à 12 mois
Short, ²⁶ 2014	125	12 mois	†Cible de BIS 35 BIS: 39,0 ± 5,0	†Cible de BIS 50 BIS: 48,0 ± 6,0	10,4%	Étude pilote multicentrique, âge ≥ 60 ans, chirurgie non cardiaque <i>Critère d'évaluation principal</i> : mortalité toutes causes confondues à un an

BIS = indice bispectral

* Moyenne ± écarts types des valeurs BIS dans les groupes anesthésie profonde et légère

†BIS ou entropie

anesthésistes australiens et néozélandais (*Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trial Network*) a lancé l'étude *Balanced Anesthesia Trial* (Registre d'études cliniques australien et néozélandais, No. ACTRN12612000632897). Il s'agit d'une étude prospective randomisée contrôlée internationale et d'envergure visant à déterminer si une anesthésie légère (cible de BIS = 50) réduirait, par rapport à une anesthésie profonde (cible de BIS = 35) la mortalité à un an de 6500 patients de ≥ 60 ans à risque élevé.²⁷ Un monitoring rigoureux et des campagnes de sensibilisation ont été mis en œuvre afin de garantir une séparation claire des valeurs de BIS et des posologies anesthésiques entre les groupes. Il est également important de souligner que l'étude aborde également le facteur de confusion potentiel que représente la perfusion systémique en exigeant des chercheurs qu'ils maintiennent la tension artérielle dans une marge spécifiée au préalable (soit avant la randomisation) qui soit appropriée selon le patient. À ce jour, en mars 2017, plus de 5550 patients (85,3 %), provenant de 76 centres dans sept pays, ont déjà été recrutés pour cette étude. L'étude prévoit de finir son recrutement plus tard en 2017.

Jusqu'à ce que des résultats plus définitifs soient disponibles grâce à l'étude *Balanced Anesthesia*, si l'on se fonde sur le poids des données probantes actuelles, il serait prudent que les anesthésiologistes envisagent de mesurer la profondeur de l'anesthésie, particulièrement chez les patients fragiles ou plus âgés, afin d'éviter une anesthésie profonde involontaire. Il ne fait aucun doute que l'anesthésie offre des bienfaits à des millions de patients chaque année. Toutefois, le corpus de littérature évolue sans cesse, et il suggère que, ce faisant, pour certains patients, le mieux pourrait être l'ennemi du bien.

Conflict of interests The authors are site investigators of the BALANCED Anaesthesia Study.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Hilary P. Grocott, Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Funding This BALANCED Anaesthesia Study was supported by the New Zealand Health Research Council (12-308-Short), the Australian National Health and Medical Research Council (APP1042727), and the Research Grants Council, Hong Kong Special Administrative Region, China (GRF461513).

Conflit d'intérêt Les auteurs sont des chercheurs sur le site de l'étude *Balanced Anesthesia Trial*.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Hilary P. Grocott, rédacteur en chef, *Journal canadien d'anesthésie*.

Financement L'étude *Balanced Anesthesia Trial* a été soutenue par le Conseil de recherche en santé néozélandais (*New Zealand Health Research Council* (12-308-Short)), le Conseil de recherche médicale et de santé national australien (*Australian National Health and Medical Research Council* (APP1042727)), et le Conseil des bourses

de recherche (*Research Grants Council*), Région administrative spéciale de Hong Kong, Chine (GRF461513).

References

1. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2638-50.
2. Chan MT, Gin T. What does the bispectral EEG index monitor? *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 146-8.
3. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T. CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 33-42.
4. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger 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(Suppl 1): i98-105.
5. Schneemilch C, Schilling T, Bank U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 493-507.
6. Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune modulation by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2016; 125: 399-411.
7. Luk TT, Jia B, Pang EY, et al. Depth of anesthesia and postoperative delirium. *Curr Anesthesiol Rep* 2015; 5: 1-9.
8. Avidan MS, Evers AS. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline. *Anesthesiology* 2016; 124: 255-8.
9. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anesth* 2016; 63: 184-92.
10. Lindholm ML, Brudin L, Sandin RH. Cumulated time with low bispectral index values is not related to the risk of new cancer or death within 5 years after surgery in patients with previous or prevailing malignancy. *Anesth Analg* 2014; 118: 782-7.
11. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10.
12. Levy WJ. Is anesthetic-related mortality a statistical illness? *Anesth Analg* 2005; 101: 1238.
13. Cohen NH. Anesthetic depth is not (yet) a predictor of mortality! *Anesth Analg* 2005; 100: 1-3.
14. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012; 116: 1195-203.
15. Kertai MD, White WD, Gan TJ. Cumulative duration of "triple low" state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology* 2014; 121: 18-28.
16. Lindholm ML, Traff S, Granath F, et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 508-12.
17. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 816-22.
18. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2010; 112: 1116-27.
19. Kertai MD, Palanca BJ, Pal N, et al. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2011; 114: 545-56.

20. Willingham MD, Karren E, Shanks AM, et al. Concurrence of intraoperative hypotension, low minimum alveolar concentration, and low bispectral index is associated with postoperative death. *Anesthesiology* 2015; 123: 775-85.
21. Leslie K, Short TG. Anesthetic depth and long-term survival: an update. *Can J Anesth* 2016; 63: 233-40.
22. Zorrilla-Vaca A, Healy RJ, Wu CL, Grant MC. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Can J Anesth* 2017; 64: this issue. DOI: [10.1007/s12630-017-0872-6](https://doi.org/10.1007/s12630-017-0872-6).
23. Chong SW, Collins NF, Wu CY, Liskaser GM, Peyton PJ. The relationship between study findings and publication outcome in anesthesia research: a retrospective observational study examining publication bias. *Can J Anesth* 2016; 63: 682-90.
24. Leslie K, Short TG. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth Analg* 2011; 113: 660-3.
25. Abdelmalak BB, Bonilla A, Mascha EJ, et al. Dexamethasone, light anaesthesia, and tight glucose control (DeLiT) randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2013; 111: 209-21.
26. Short TG, Leslie K, Campbell D, et al. A pilot study for a prospective, randomized, double-blind trial of the influence of anesthetic depth on long-term outcome. *Anesth Analg* 2014; 118: 981-6.
27. Short TG, Leslie K, Chan MT, Campbell D, Frampton C, Myles P. Rationale and design of the Balanced Anesthesia Study: a prospective randomized clinical trial of two levels of anesthetic depth on patient outcome after major surgery. *Anesth Analg* 2015; 121: 357-65.