

Transferul placentar al anestezicelor

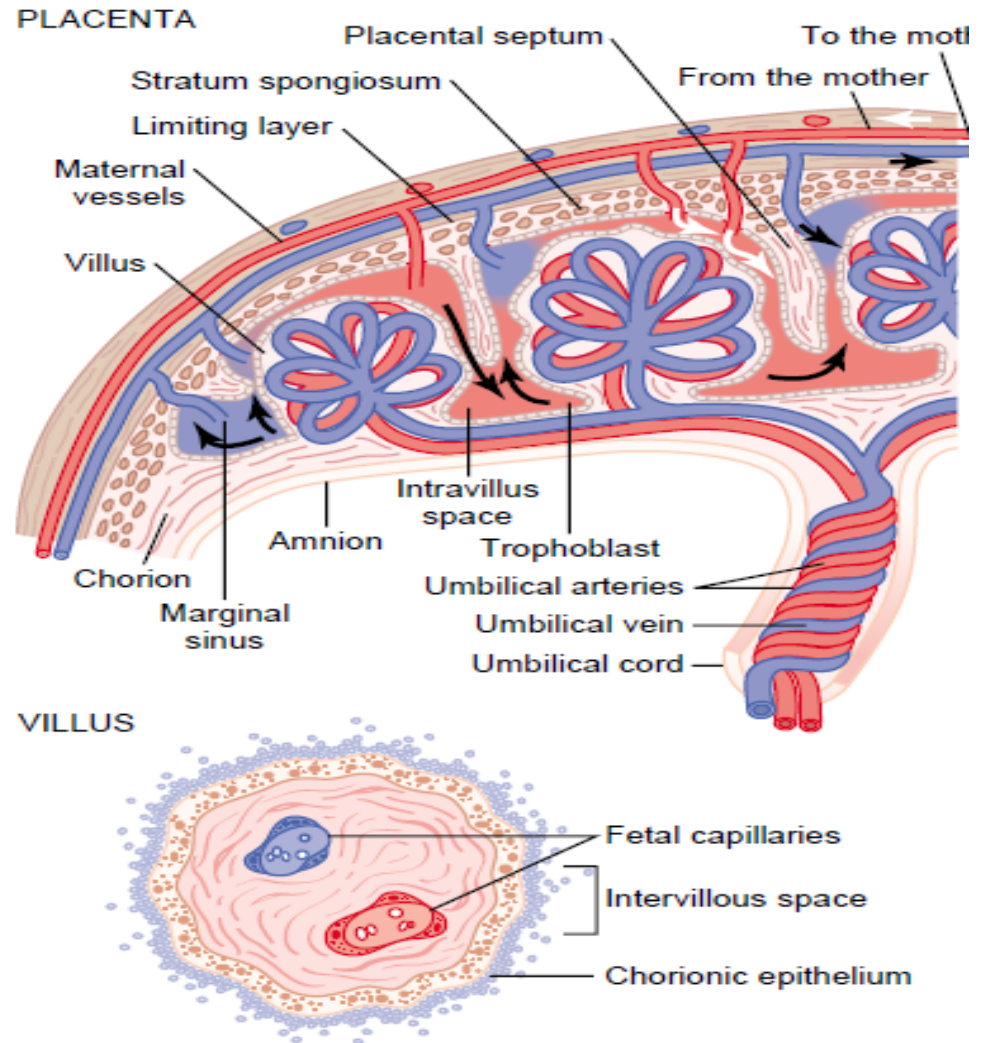
Constantin Bodolea, MD, PhD, DEAA

Cursul CEEA 2015

Târgu-Mureș

Fiziologia circulației utero-placentare

- Placenta umană → organ de tip hemochorial vilos
- G=500g/15-20cm/3-4 cm/15m²
- Vilul choric:
 - Sincitiotrofoblast
 - Citotrofoblast
 - Tesut conjunctiv



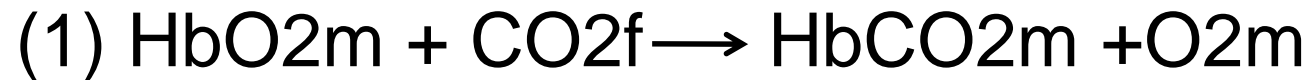
Funcțiile placentei

- **Transfer metabolic**
 - Glucoză (difuzie simplă și facilitată)
 - AA (transport activ)
 - AGL (difuzie simplă și transport activ)
 - Na, K, apa (difuzie simplă)
 - Alte oligoelemente (prin transport activ)
- **Organ endocrin**
 - Gonadotropina corionică umană (HGC)
 - Hormonul lactogen placentar (HPL)
 - Progesteron (din S9), estrogeni
- **Funcție imunitară**
 - IgG (pinocitoză)
 - Alte tipuri de autoanticorpi
- **Rol în schimburile de gaze (O₂, CO₂)**

Schimburile de gaze materno-placentare

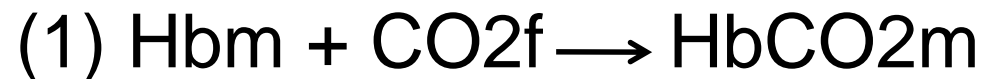
- Oxigen (“dublul efect Bohr”)

difuzie pasiva



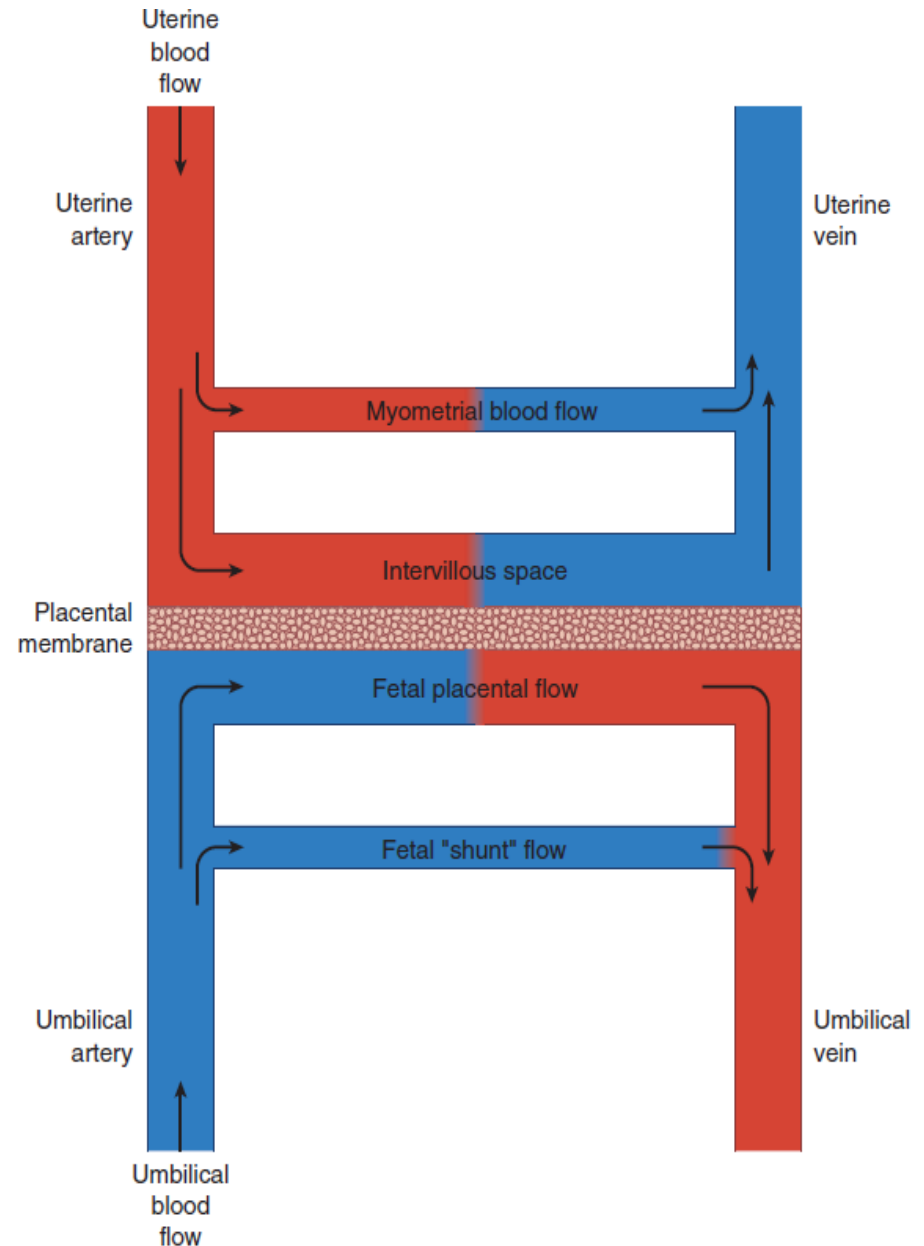
- Bioxid de carbon (“dublul efect Haldane”)

difuzie pasiva



Circulația uteroplacentară

- 10% din DC
- 700 mL/min
- 80 % placentă
- 20% miometru
- Fără autoreglare
- Dependență de DC și TAS !
- PaCO₂ <20 mmHg !
- α-agoniști!



Determinanții fluxului uterin

- 3 factori scad fluxul utero-placentar:
- 1.hipotensiunea arterială sistemică
- 2.vasoconstricția uterină
- 3.contrațiile uterine

Uterine blood flow =

$$\frac{\text{Uterine artery pressure} - \text{Uterine venous pressure}}{\text{Uterine vascular resistance}}$$

Cauzele scăderii fluxului sanghin uterin

- Scăderea presiunii de perfuzie
 - Scăderea presiunii **arteriale** uterine
 - Compresia aortocavă
 - Hemoragie/hipovolemie
 - Medicație hipotensoare
 - Simpaticoliză anestezică
 - Creșterea presiunii **venoase** uterine
 - Compresie cavă
 - Contractii uterine
 - Hipertonie uterină medicamentos indusă (oxitocina, AL)
 - Contractura musculară (convulsii, Valsalva)
- Creșterii rezistenței vasculare uterine
 - Vasoconstrictoare exogene
 - Adrenalină,
 - Vasopresoare (fenilefrină>efedrină)
 - Vasoconstrictoare endogene
 - Catecolamine (stress)
 - Vasopresina (răspuns hipovolemiei)

Efectele anesteziei regionale asupra fluxului utero-placentar

- Creșterea fluxului UP:
 - Ameliorarea durerii
 - Ameliorarea hipersimpaticotoniei
 - Scăderea hiperventilației
- Scăderea fluxului UP:
 - Hipotensiune arterială
 - Injectarea neintenționată AL/adrenalină (bloc paracervical)
 - Absorbția de AL (efect minor)

Mentineți tensiunea arterială stabilă!!!

Efectele anestezicelor generale asupra fluxului utero-placentar

- Barbituricele, propofolul au efecte limitate, doză dependentă, în funcție de TA
- Mecanismul simpatoadrenergic declanșat de anestezia superficială
- Ketamina 1,5 mg/kg fără efect, >2 mg hipertonie uterină
- Volatile <1MAC fără efecte, >1MAC relaxare uterină și scădere ușoară a flux sanghin

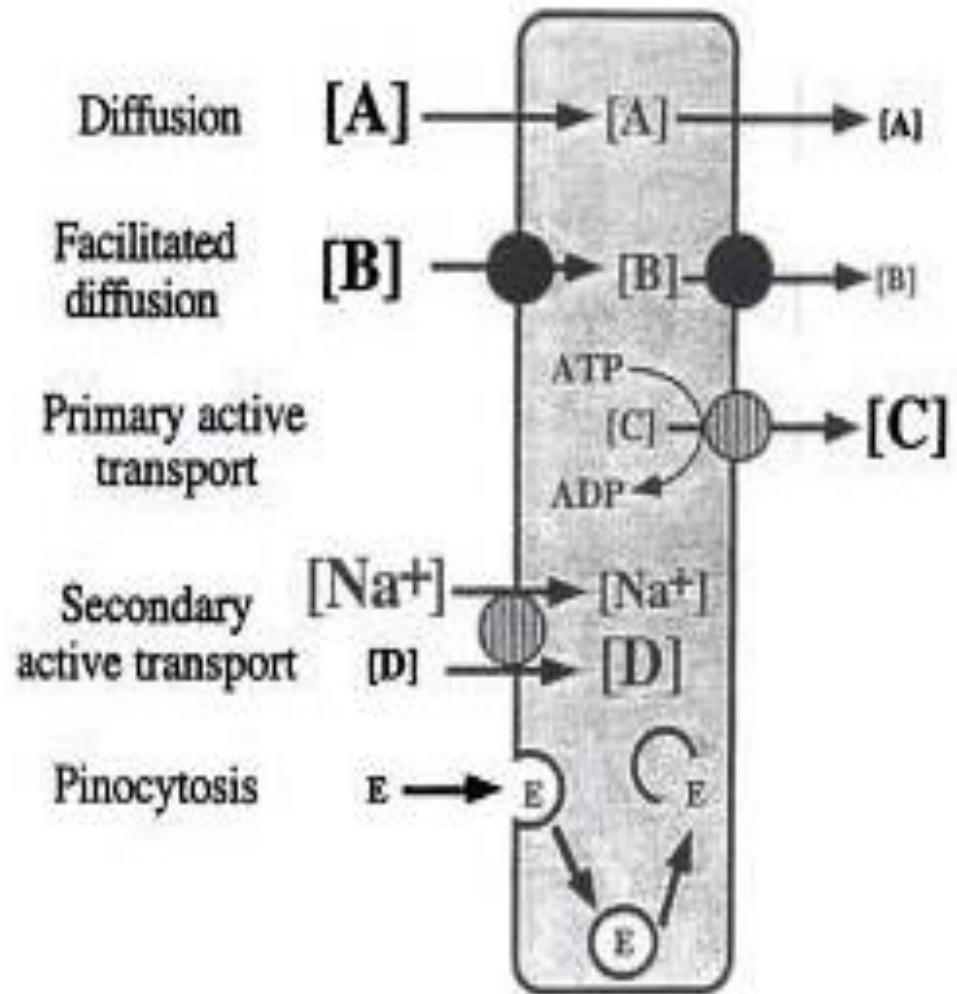
Tipuri/Mecanisme de transfer transplacentar

Tipuri:

- T. complet (tip 1)
- T. excedentar (tip 2)
- T. incomplet (tip 3)

Mecanisme:

- A. Difuzie simplă
- B. Difuzie facilitată
- C. Transport activ I
- D. Transport activ II
- E. Pinocitoză



Factorii care afectează transportul transplacentar

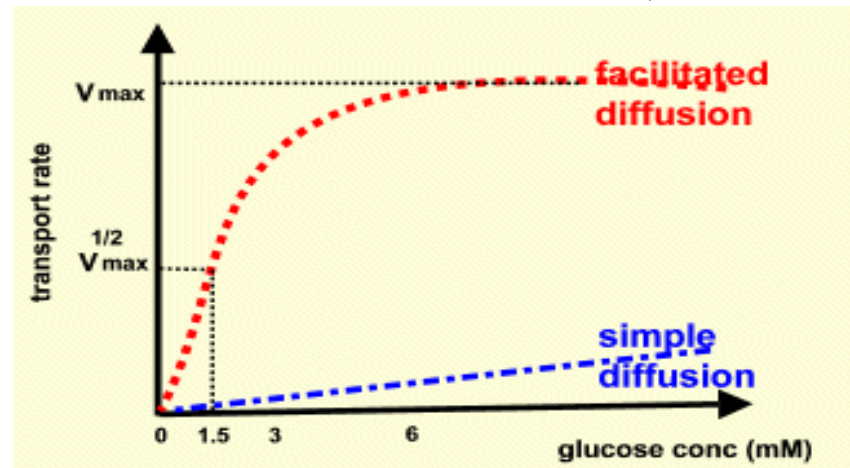
- Fizici
 - grosimea placentei
 - suprafața placentei
 - metabolismul placentar
 - pH-ul sângelui fetal și matern
 - fluxul sanghin utero-placentar
- Farmacologici
 - greutatea moleculară
 - liposolubilitatea
 - pKa
 - legarea de proteine
 - gradientul de concentrație materno-fetală

Difuzia simplă

- $Q = \frac{KxSAx(C1 - C2)}{d}$
- Majoritatea respectă transportul de tip 1
- *K (constanta de difuzie):*
 - Greutatea moleculară
 - Liposolubilitatea
 - pKa, grad de ionizare
 - Legare de proteine plasmaticice

Difuzia facilitată

- Implică prezența unui carrier
- Energie independentă
- Sistem saturabil (valori înalte ale constantei Michaelis Menten- K_m)
- Glucocorticoizii, cefalosporine și ganciclovir



Transportul activ

- Împotriva gradientelor de concentrație și electrochimic
- Consum de energie (ATP)
- Caracter saturabil
- Charrieri de ambele părți ale polilor celulari

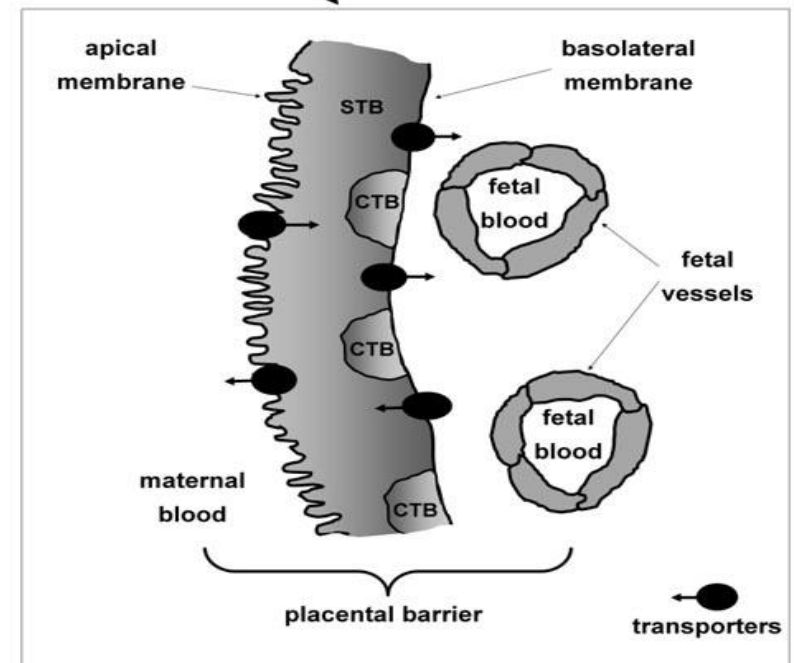
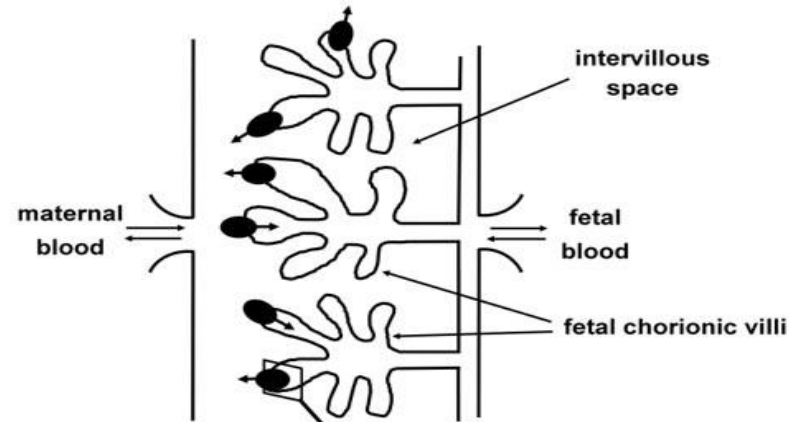
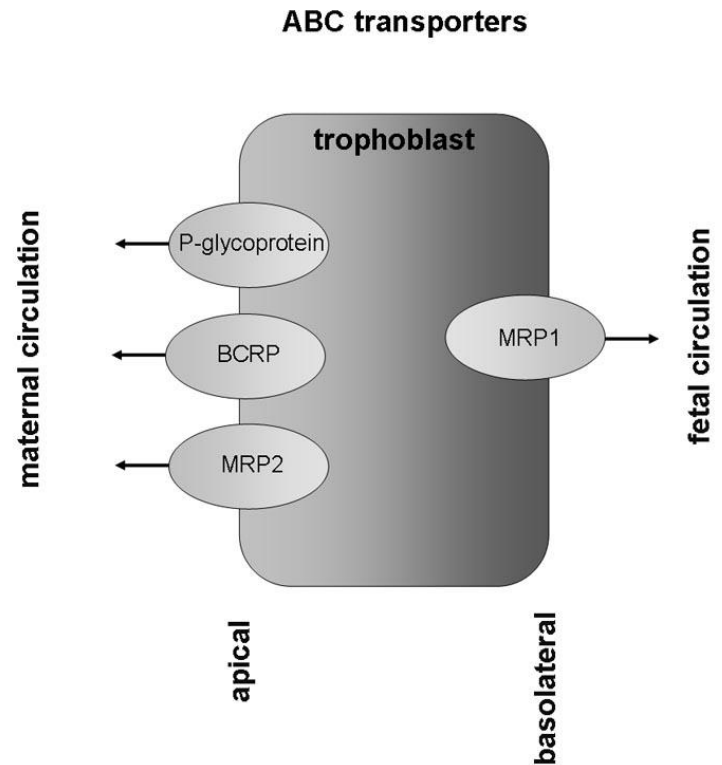


Table I. Localisation and function of placental drug transporters involved in drug transfer

Active transporter	Physiological function in placenta	Location in placenta	Substrates ^a
P-glycoprotein (PGP)	Fetal-to-maternal transfer of hydrophobic cationic compounds	Apical syncytiotrophoblast	Digoxin, ciclosporin, saquinavir, vincristine, vinblastine, paclitaxel, dexamethasone, sirolimus, quinidine, terfenadine, ondansetron, loperamide
Multidrug resistance protein 1 (MRP1)	Fetal-to-maternal transfer of glutathione, sulfate and glucuronide conjugates (dianionic sulfated bile salts)	Capillary endothelial cells, apical syncytiotrophoblast	Methotrexate, etoposide, vincristine, vinblastine, cisplatin, HIV protease inhibitors
Multidrug resistance protein 2 (MRP2)	Fetal-to-maternal transfer of glutathione, sulfate, and glucuronide conjugates (dianionic sulfated bile salts, bilirubin glucuronide, estradiol glucuronide)	Apical syncytiotrophoblast	Etoposide, cisplatin, doxorubicin, vincristine, vinblastine, methotrexate, paracetamol glucuronide, grepafloxacin, ampicillin
Multidrug resistance protein 3 (MRP3)	Fetal-to-maternal transfer of anionic conjugates	Capillary endothelial cells and apical syncytiotrophoblast	Methotrexate, etoposide
Breast cancer resistant protein (BCRP)	Unknown	Probably apical membrane	Topotecan, mitoxantrone, doxorubicin, daunorubicin
Serotonin transporter (SERT)	Serotonin transfer	Apical syncytiotrophoblast	Amfetamines
Norepinephrine transporter (NET)	Dopamine and norepinephrine transfer	Apical syncytiotrophoblast	Amfetamines
Extraneuronal monoamine transporter (OCT3)	Serotonin, dopamine, norepinephrine, histamine transfer	Probably basal syncytiotrophoblast	Amfetamines, imipramine, desipramine, clonidine, cimetidine
Novel organic cation transporters (OCTN)	Maternal-to-fetal transfer of carnitine	Basal syncytiotrophoblast	Metamfetamine, quinidine, verapamil, pyrilamine
Monocarboxylate transporters (MCT)	Fetal-to-maternal transfer of lactate and pyruvate	Apical syncytiotrophoblast, and possibly basal syncytiotrophoblast	Valproic acid
Dicarboxylate transporters (NaDC3)	Maternal-to-fetal transfer of succinate and α -ketoglutarate	Apical syncytiotrophoblast	Unknown
Sodium/multivitamin transporter (SMVT)	Maternal-to-fetal transfer of biotin and pantothenate	Apical syncytiotrophoblast	Carbamazepine, primidone

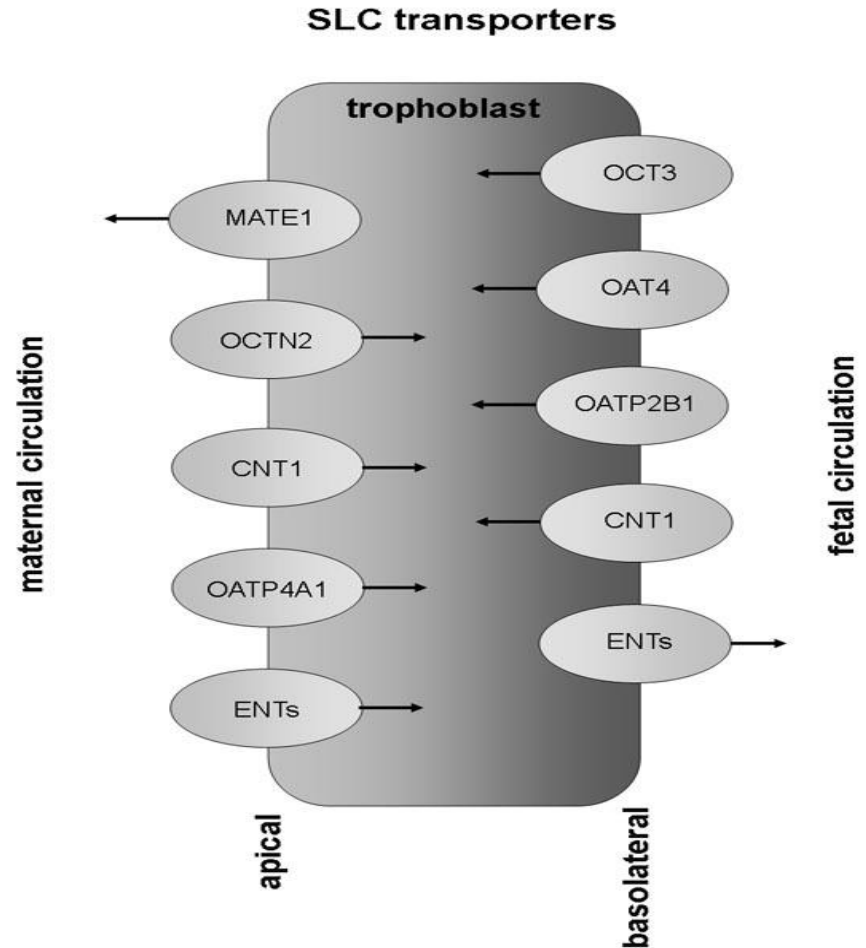
Carrier transporteri

- ATP binding cassette
- 48 transporteri
- P glicoproteina
- Breast cancer resistant protein (BRCP)
- Multidrug resistant protein (MRP)



Carrier transporteri

- Solute carrier transporter
- 300 molecule
- Multidrug and toxin extrusion proteins (MATE)
- Organic cation transporter (OCTN)
- Carnitine transporters (OCTNs)
- Nucleosid transporters (CNT și ENT)
- Organic anion transporting polypeptides (OATPs)



Transferul transplacentar de anestezice

- Anestezice intravenoase
 - Barbituricele trec rapid placentă și echilibrează concentrațiile de o parte și alta în minute
 - Doze mari (600-1000mg) produc somnolență fetală chiar la Apgar optim, flacciditate, dificultăți de alimentație 2 zile
 - Sedarea maternă cu barbiturice produce somnolența excesivă până la depresie fetală.

Utilizarea barbituricelor în sedarea maternă nu este o soluție optimă!

Transferul transplacentar de anestezice

- Anestezice intravenoase
 - Ketamina în secțiunea cezariană trece rapid și excesiv placentă (tip 2 de transport)
 - Propofolul trece rapid ($F/M=0,65-0,85$) dar este înalt legat de proteine plasmatică
Hipoalbuminemia maternă conduce la concentrații mari fetale dar hiperalbuminemia fetală previne efectul brutal depresiv
 - Farmacocinetica propofolului transferat la făt transplacentar este puțin cunoscută

Transferul transplacentar de anestezice

- Benzodiazepinele induc sedare excesivă, hipotonie musculară, cianoză, răspuns metabolic inadecvat la stress
 - Diazepamul este foarte lipofilic, rata M/F de 1 la citeva minute și chiar 2 după o oră
 - Lorazepamul este mai puțin lipofilic rata M/F = 1 după 3 ore.
 - Midazolamul este și mai puțin lipofilic, rata M/F=0,67 după 20 min.

Transferul transplacentar de anestezice

- Anestezice inhalatorii
 - Molecula mică și liposolubilitatea favorizează concentrarea la făt.
 - Creșterea duratei între administrare și delivrență este proporțională cu scăderea scorului Apgar
 - Toate halogenatele trec rapid placentă, manieră doză și timp dependentă

Transferul transplacentar de anestezice

- Protoxidul de azot
 - Moleculă mică, traversează placentă, proporția M/F=0,83 după 3 minute.
 - Scorul Apgar este direct influențat de durata intervalului inducție-delivrență.
 - Hipoxia de difuzie la nou născut, prevenită de administrarea de oxigen imediat după naștere.

Transferul transplacentar de anestezice

- **Opioidele traversează placentă în cantități semnificative**
 - Petidina frecvent utilizată în analgezie la naștere, traversează placentă (legată 50% de proteine), produce depresie fetală respiratorie și SNC cu efect maxim la 2-3 ore în adm IM.
 - Morfina deși puțin liposolubilă trece placentă deoarece este puțin legată de proteine.
 - Fentanylul foarte liposolubil, chiar dacă este legat de proteine 85%, trece rapid placentă.
 - Remifentanilul trece rapid placentă, metabolizat rapid de colinesterazele fetale, fără efecte semnificative fetale.

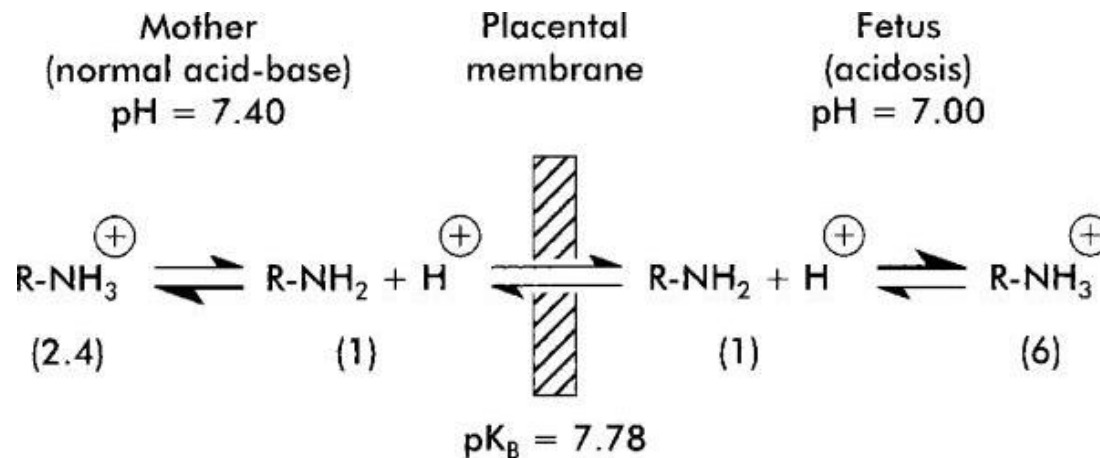
Transferul transplacentar de anestezice

- **Opioidele traversează placentă în cantități semnificative**
 - Alfentanil deși realizează $M/F=0,3$, scade semnificativ scorul Apgar la 1 minut.
 - Sufentanil (administrat în peridurală) deși $F/M=0,81$, este foarte liposolubil și se fixează rapid în structurile SN și are o resorbție sistemică maternă scăzută, cu risc de depresie respiratorie redus.

Transferul transplacentar de anestezice

- Anestezicele locale

- Baze slabe, puțin ionizate, liposolubile la pH fiziologic matern, trec ușor placentă
- În mediul fetal cu pH acid, devin ionizate și captive în circulația fetală (ion trapping)



Transferul transplacentar de anesteziice

- Miorelaxante musculare
 - Succinilcolina în doză unică nu este detectată în sângele venos fetal.
 - Nondepolarizantele, săruri cuaternare de amoniu, puternic ionizate, nu trec placentă
- Anticolinesterazicele
 - Neostigmina, pyridostigmina, edrophonium saruri cuaternare de amoniu, nu trec placentă
- Anticolinergicele
 - Glicopirolatul sare cuaternară, ionizată, nu trece placentă
 - Atropina trece placentă (1-2 minute detectată în circulația fetală)

Transferul transplacentar al altor medicamente asociate anesteziei

- Vasopresoarele

- Agenții vasopresori care reduc FSU pot induce suferință fetală (noradrenalina, metoxamina, angiotensina)
- Efedrina (beta1+ indirect depozite), poate induce tb metabolice fetale și acidoză fetală
- Fenilefrina (alfa1 agonist) restabilește TA maternă și nu are efecte metabolice.

Transferul transplacentar al altor medicamente asociate anesteziei

- Agenții antihipertensivi
 - Beta-blocantele adrenergice cronic în sarcină corelate cu dezvoltare fetală deficitară, bradicardie, hipoglicemie
 - Labetalolul utilizat în crizele HTA din sarcină, nu alterează fluxul uterin și placentar, posibilă bradicardie fetală
 - Esmololul este sigur pentru reacția presoare la IOT (F/M=0,2)

Transferul transplacentar al altor medicamente asociate anesteziei

- Sulfatul de magneziu, hidralazina, nifedipina dar mai ales nitroprusiatul trec placenta și produc vasodilatație fetală
- Clonidina trece rapid placenta produce la mamă și făt bradicardie, hiperglicemie, și hipoxemie la făt
- Nitroglicerina trece limitat placenta ($F/M=0.18$) și nu produce modificări hemodinamice fetale.
- IECA (enalaprilul în special) trec placenta și afectează funcția renală fetală

Transferul transplacentar al altor medicamente asociate anesteziei

- Warfarina trece placentă și se dovedește teratogenă și abortivă
- Warfarina este strict contraindicată în trimestrul 1 de sarcină, se înlocuiește cu LMWH.
- Heparinele nu trec placentă motiv pentru care se pot administra pe durata întregii sarcini

