

**ESTUDI DE L'ELIMINACIÓ BILIAR DE TETRACICLINA  
EN LA RATA**

Comunicació presentada el dia 19 de gener de 1967 per

**M. BARTOLOMÉ**

Professor ajudant de Farmacologia a la Facultat  
de Medicina de Barcelona

## INTRODUCCIÓ

Els primers treballs publicats sobre l'eliminació de la tetraciclina, tant en l'animal d'experimentació com en l'home, consistiren en l'estudi dels processos d'eliminació urinària d'aquesta droga i en llurs particularitats. Així, DOWLING i col·laboradors, BRAINERD i col·laboradors, etc., demostraren que en 24 hores l'eliminació urinària és superior al 15 per cent de la quantitat total administrada. D'altra banda, ENGELUND i col·laboradors han demostrat que la tetraciclina s'elimina aproximadament en les mateixes proporcions per filtració glomerular que per excreció tubular.

L'estudi de l'eliminació de tetraciclina per la bilis ha estat fet sobretot pels cirurgians, els quals observaren en llurs intervencions quirúrgiques que la tetraciclina es troba en la bilis dels individus operats que havien estat sotmesos a tractament amb tetraciclina.

L'eliminació biliar de tetraciclina, l'hem estudiada tenint en compte els resultats obtinguts en treballs anteriors que fan referència a les concentracions plasmàtiques i a l'eliminació urinària d'aquesta droga en animals d'experimentació tractats amb tetraciclina en forma de clorhidrat (TCl) i amb un nou derivat de la tetraciclina, el guaiacolsulfonat de tetraciclina (TGI).

Els resultats obtinguts en aquests treballs demostraren que la concentració de tetraciclina en plasma és paral·lela per a ambdues substàncies, mentre que l'eliminació urinària té les característiques que assenyallem: durant les sis primeres hores després de l'administració, l'eliminació urinària és sensiblement igual, mentre que a partir d'aquest temps i sobretot a partir de les 24 hores, l'eliminació és superior quan s'administra TGI, que quan s'administra TCl.

Aquestes dades fan pensar que existeix una fixació més gran a l'organisme quan s'administra TGI, que quan s'administra TCl. L'estudi de l'eliminació biliar pot aclarir aquest punt en el sentit d'indicar l'existència d'una retenció en l'eliminació per aquest mecanisme.

## MATERIAL I MÈTODE

*Animal d'experimentació.* — Hem emprat rates Wistar de pes mitjà 250 gr. Anestèsia amb etiluretà per via intraperitoneal a dosi d'1.2 gr per quilogram de pes.

*Preparació de l'animal.* — Una vegada anestesiàt, es fa una incisió de la pell, músculs i peritoneu a la línia mitjana de la regió abdominal. Se separen els lòbuls hepàtics a fi de veure el lloc de confluència del conducte colèdoc al duodè. Aquestes estructures es netegen d'adherències per alliberar el colèdoc, per sota del qual hom passa un fil de seda prim.

Tot seguit es fa una incisió en el punt mitjà del colèdoc i s'hi introdueix una sonda de politè del diàmetre adequat, tenint en compte que no arribi fins al lloc d'unió del conducte cístic amb l'hepàtic. La cànula es lliga al colèdoc amb el fil que abans havíem deixat per sota d'aquest darrer. Es comprova seguidament que la bilis surti amb normalitat per la cànula, i es tanca per plans. Als voltants de la ferida es fixa una peça de plàstic per evitar la deshidratació de l'animal; amb el mateix fi hom administra a cada animal així preparat una quantitat d'aigua a raó de 5 cc de solució salina per cada 200 gr de pes. És important de mantenir els animals en posició horitzontal, car hem observat que en aquestes condicions la sortida de la bilis es fa més regularment que no quan es mantenen els animals en posició vertical, com recomanen d'altres autors.

*Administració de les drogues.* — Es formaren quatre grups d'animals de 10 rates cada grup, els quals reberen TCl i TGI de la forma següent:

- Grup 1) TGI 100 mg/kg per via oral
- Grup 2) TCl 100 mg/kg per via oral
- Grup 3) TGI 10 mg/kg per via intravenosa
- Grup 4) TCl 10 mg/kg per via intravenosa

Aquestes dosis són expressades en contingut de tetraciclina base.

Quan les drogues s'administren per via oral, es fa mitjançant la implantació d'una sonda intragàstrica.

*Determinació de la tetraciclina a la bilis.* — Hem seguit el mètode descrit per KOHN, que, fonamentalment, consisteix a mesurar la intensitat de la fluorescència del complex que es forma quan es posen en contacte tetraciclina i ions càlcics. La intensitat de la fluorescència, l'hem mesurada amb fluorímetre de làmpara de vapor de mercuri i fototub IP-21. L'espectre de fluorescència, l'hem obtingut amb espectrefotofluorímetre Aminco-Bowman.

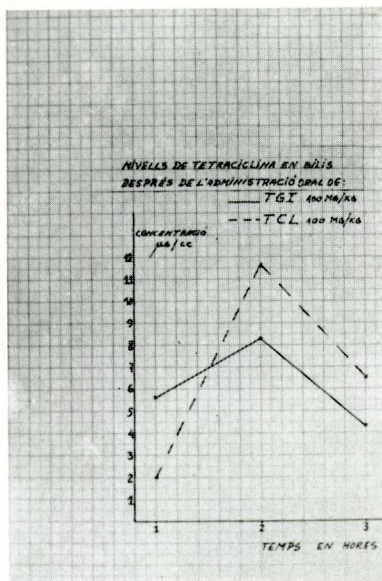


FIG. 1

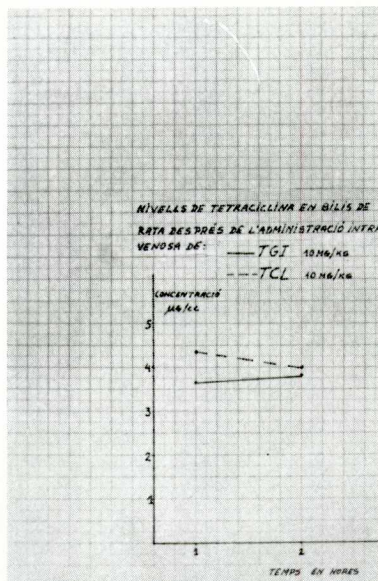


FIG. 2

TAULA I

Nivells de tetraciclina en bils de rata obtinguts després de l'administració intravenosa de:

TGI (1 hora)		TCL (1 hora)	
valors expressats en µg/cc		valors expressats en µg/cc	
3.1	5.7	3.1	5.8
5.0	3.8	5.8	3.1
3.7	4.0	3.9	4.3
6.0	3.9	4.0	3.9
6.4	4.0	3.9	5.9
3.8	1.8	1.5	1.8
4.0	1.4	2.0	4.8
1.8	1.3		

TAULA II

Anàlisi estadística de les dades de la taula I

Nº animals	Tractament	M	σ	E	t
10	TGI	3.53	1.53	0.51	5.5
10	TCL	4.3	1.62	0.53	

TAULES I-II

TAULA III

Nivells de tetraciclina en bils de rata obtinguts després de l'administració intravenosa de:

TGI (2 hores)		TCL (2 hores)	
valors expressats en µg/cc		valors expressats en µg/cc	
5.0	7.0	3.8	2.5
8.5	2.1	5.6	3.0
1.2	4.4	2.0	1.8
4.4	1.8	4.3	4.0
3.8	4.4	2.7	3.0
3.2	3.0	5.1	
4.4			
5.0			
3.0			

TAULA IV

Anàlisi estadística de les dades de la taula III

Nº animals	Tractament	M	σ	E	t
10	TGI	3.86	2.16	0.72	0.9
10	TCL	4.0	1.61	0.53	

TAULES III-IV

## RESULTATS

*Grups tractats amb TGI i TCl per via oral.* — Com podem veure a la figura 1, l'eliminació de tetraciclina quan s'administra TGI té un màxim al cap de dues hores de l'administració. El mateix passa quan s'administra TCl, bé que la quantitat trobada és més gran en aquest cas que no en l'anterior.

*Grups tractats amb TGI i TCl per via intravenosa.* — Els nivells de tetraciclina s'han mesurat al cap d'una hora i al cap de dues hores de l'administració. Les dosis han estat les equivalents a 10 mg/kg de tetraciclina base. A la taula I s'exposen les dades numèriques dels nivells al cap d'una hora de l'administració. Com podem veure a la taula II i a la figura 2, els valors obtinguts al cap d'una hora de l'administració, estadísticament són molt significatius, la qual cosa contrasta amb les dades recollides a les taules III i IV, en les quals s'expressen els nivells de tetraciclina quan la recollida es fa al cap de dues hores de l'administració.

## COMENTARIS

Els resultats obtinguts de l'estudi de l'eliminació biliar de tetraciclina en les condicions esmentades, demostratius que per aquesta via l'eliminació és menor quan s'administra TGI que no quan s'administra TCl, junt amb el fet que l'eliminació urinària és més gran a través del temps, permeten de mantenir la hipòtesi que existeix, o bé un organtropisme induït per les modificacions de l'estructura química de la tetraciclina en aquest nou compost, o bé un dipòsit tissular més gran, la qual cosa determina una persistència més gran a l'organisme. Fet sostingut pels nivells obtinguts en plasma, que hem vist reiteradament que són sensiblement iguals quan s'administra TGI o TCl, sigui en l'animal d'experimentació, sigui en l'organisme humà.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALBERT, A. — *Avidity of terramycin and aureomycin for metallic cations*. «Nature», 172: 201, 1953.
2. BARTOLOMÉ, M. — Tesi doctoral. Barcelona, 1966
3. BARTOLOMÉ, M. y CUENCA, E. — *Niveles de tetraciclina en sangre y su persistencia en el organismo obtenidos con diversos derivados*. «IX Reunión Nac. Soc. Es. Cien. Fisiol.» Pamplona, 1965.
4. BRAINERD, H. D.; BRUIN, H. B.; MEIKLEJOH, G. i SCAPARONE, M. — *Assay of aureomycina in body fluids*. «Prod. Soc. Exp. biol. med.» 70: 318, 1949.
5. CHICcarelli, F. S.; WOOLFORD, M. H. i AVERY, M. E. — *The spectrophotometric assay for chlortetracycline HCl and tetracycline HCl in pharmaceuticals*. «J. amer. Pharm. Ass.» 5: 263, 1959.
6. DOWLING, H. F.; LEPPER, M. H.; CALDWELL, E. R.; WHELTON, R. L. i BRICKHOUSE, R. L. — *The concentration of aureomycin in urine and cerebrospinal, pleural and ascitic fluides after oral and intravenous administration*. «J. clin. Invest.» 28: 983, 1949.
7. ENGELUND, A.; TERP, P. i TROLLE-LASEN, C. — «Acta Pharm. Tox. Kbh.» 12: 227, 1956. Citat per Pindell.
8. KOHN, K. W. — *Determination of tetracyclines by extraction of fluorescent complexes*. «Ann. Chem.» 33: 862, 1961.
9. OXFORD, A. E. — *A colorimetric method, based on metallic complex formation, for the detection of aureomycin in presence of amino-acids and proteins*. «Nature», 172: 395, 1953.
10. PINDELL, M. H.; CULI, K. M.; DORAN, K. M. i DICKISON, H. L. — *Absorption and excretion studies on the tetracycline*. «J. Pharm. Ther.» 125: 287, 1959.
11. PURCELL, E. M.; WRIGHT, S. S.; MOU, T. W. i FINLAND, M. — *Blood levels and urinary excretion in normal subjects after ingestion of tetracycline analogues*. «Proc. Soc. Ex. biol. med.» 85: 61, 1964.
12. ROKOS, J.; BURGER, M. i PROCHAZHA, P. — *Effect of calcium ions on the inhibition of hydrolases by chlortetracycline*. «Nature», 181: 1201, 1958.

## DISCUSSIÓ

Dr. ALEMANY i VALL

Aquest estudi és incomplet, i cal l'actuació dels microbis enfront d'aquest antibiòtic per a veure els resultats contra la infecció provocada.

Dr. BARTOLOMÉ

Ja s'ha pensat en això i s'han establert els primers contactes amb bacteriòlegs, però això fuig del nostre camp estrictament farmacològic i bioquímic, com són aquestes determinacions.