

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



“CARACTERIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y ESTUDIO DE PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE DOS DERIVADOS ARILMERCAPTOQUINÓNICOS, SOBRE AISLAMIENTOS CLÍNICOS GRAM POSITIVOS MULTIRRESISTENTES”

"CHARACTERIZATION OF ACTIVITY AND STUDY ANTIBACTERIAL PROPERTIES PHARMACODYNAMIC OF TWO DERIVATIVES ARILMERCAPTOQUINÓNICOS, INSULATION ON GRAM POSITIVE CLINICAL MULTIRESTANT"

MEMORIA PRESENTADA A LA UNIVERSIDAD DE CHILE PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

POR:

NICOLÁS ANTONIO HINOJOSA TORRES

**Director de Memoria:**

Prof. Dr. David Vásquez Velásquez  
Departamento Química Farmacológica y  
Toxicológica  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas  
Universidad de Chile

**Patrocinante de Memoria:**

Prof. Dr. David Vásquez Velásquez  
Departamento Química Farmacológica y  
Toxicológica  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas  
Universidad de Chile

**Codirector de Memoria:**

QF. Javier Campanini Salinas  
Departamento de Química Farmacológica y  
Toxicológica  
Facultad de Ciencias Químicas y  
Farmacéuticas  
Universidad de Chile

Santiago, Chile  
2016

## ÍNDICE TEMÁTICO

Dedicatoria.	2
Agradecimientos.	3
Índice temático.	5
Índice de figuras.	7
Índice de gráficos.	8
Índice de tablas.	10
Glosario.	13
Abreviaturas	14
Resumen	16
Summary	17
I. Introducción.	18
II. Hipótesis y objetivos.	28
2.1 Hipótesis.	28
2.2 Objetivo general.	29
2.3 Objetivos específicos.	29
III. Materiales y métodos.	30
IV. Resultados y discusión.	35
4.1 Determinación de CIM <sub>50</sub> y CIM <sub>90</sub> para DFUCh-O5 y DFUCh-P4.	35
4.2 Determinación del modo de acción de DFUCh-O5 y DFUCh-P4 sobre aislamientos clínicos de SARM y ERV.	44
4.3 Influencia de albúmina y de suero humano en la actividad antibacteriana de DFUCh-O5 y DFUCh-P4 sobre aislamientos clínicos de SARM y ERV.	47

4.4 Porcentaje de unión a albúmina de los derivados quinónicos DFUCh-O5 y DFUCh-P4.	49
4.5 Cuantificación de efecto post antibiótico de DFUCh-O5 y DFUCh-P4.	55
4.6 Determinación del porcentaje de permeabilidad de DFUCh-O5 y DFUCh-P4.	64
4.7 Actividad sinérgica en la coadministración de DFUCh-O5 y DFUCh-P4 Con linezolid y vancomicina sobre aislamientos clínicos de SARM y ERV.	67
V. Conclusiones.	74
VI. Proyecciones.	75
VII. Bibliografía.	76
VIII. Anexos.	79

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Cronología de introducción de familias de antibacterianos al mercado.	18
<b>Figura 2:</b> Antimicrobianos aprobados por la FDA entre 1983-2016.	19
<b>Figura 3:</b> Cronología de introducción de familias de antibacterianos al mercado y aparición de la resistencia.	21
<b>Figura 4:</b> Modificaciones estructurales a antibióticos ya existentes.	25
<b>Figura 5:</b> Estructura de la ubiquinona y los compuestos DFUCh-P4 y DFUCh-O5.	26
<b>Figura 6:</b> Imágenes de placas agar sangre con bacterias SARM (Izquierda) y VRE (derecha), respectivamente.	27
<b>Figura 7.</b> Fundamento de la reacción para la cuantificación colorimétrica del ácido salicílico.	49
<b>Figura 8:</b> Esquema del sistema PAMPA.	64

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Curva de calibración para ácido salicílico.	50
<b>Gráfico 2.</b> Curva concentración versus tiempo para ácido salicílico en el ensayo de diálisis al equilibrio.	50
<b>Gráfico 3.</b> Curva de calibración para DFUCh-O5	52
<b>Gráfico 4.</b> Curva de calibración para DFUCh-P4.	52
<b>Gráfico 5.</b> Curva concentración versus tiempo para DFUCh-O5 en el ensayo de diálisis al equilibrio.	53
<b>Gráfico 6.</b> Curva concentración versus tiempo para DFUCh-P4 en el ensayo de diálisis al equilibrio.	53
<b>Gráfico 7.</b> Crecimiento bacteriano expresado en unidades formadoras de colonias por mL, después del uso de DFUCh-O5 frente a <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC® 29213	58
<b>Gráfico 8.</b> Crecimiento bacteriano expresado en unidades formadoras de colonias por mL, después del uso de DFUCh-P4 frente a <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC® 29213	59
<b>Gráfico 9.</b> Crecimiento bacteriano expresado en unidades formadoras de colonias por mL, después del uso de DFUCh-O5 frente a <i>Staphylococcus aureus</i> 178 clínico	60
<b>Gráfico 10.</b> Crecimiento bacteriano expresado en unidades formadoras de colonias por mL, después del uso de DFUCh-P4 frente a <i>Staphylococcus aureus</i> 178 clínico.	60
<b>Gráfico 11.</b> Crecimiento bacteriano expresado en unidades formadoras de colonias por mL, después del uso de DFUCh-O5 frente a <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC® 29212	61

<b>Gráfico 12.</b> Crecimiento bacteriano expresado en unidades formadoras de colonias por mL, después del uso de DFUCh-P4 frente a <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC® 29212	62
<b>Gráfico 13.</b> Crecimiento bacteriano expresado en unidades formadoras de colonias por mL, después del uso de DFUCh-O5 frente a <i>Enterococcus faecium</i> 828 clínico	62
<b>Gráfico 14.</b> Crecimiento bacteriano expresado en unidades formadoras de colonias por mL, después del uso de DFUCh-P4 frente a <i>Enterococcus faecium</i> 828 clínico.	63
<b>Gráfico 15.</b> Curva de calibración para tiopental sódico	64

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorización de aislamientos SARM por características clínicas y patrón de susceptibilidad.	36
Tabla 2. Categorización de aislamientos ERV por características clínicas y patrones de susceptibilidad.	36
Tabla 3. Perfil de susceptibilidad de SARM frente a DFUCH-05.	37
Tabla 4. Perfil de susceptibilidad de SARM frente a DFUCH-P4.	37
Tabla 5. Perfil de susceptibilidad de SARM frente a vancomicina y daptomicina.	38
Tabla 6. Susceptibilidad <i>in vitro</i> de SA aislados en el año 2012 y 2014 en población adulta.	39
Tabla 7. Perfil de susceptibilidad de ERV frente a DFUCH-05.	40
Tabla 8. Perfil de susceptibilidad de ERV frente a DFUCH-P4.	40
Tabla 9. Perfil de susceptibilidad de ERV frente a vancomicina.	41
Tabla 10. Susceptibilidad <i>in vitro</i> de ERV aislados en el año 2012 y 2014 en población adulta.	42
Tabla 11. Actividad bactericida de DFUCH-05 sobre <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina.	44
Tabla 12. Actividad bactericida de DFUCH-P4 sobre <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina.	45
Tabla 13. Actividad bactericida de DFUCH-05 sobre <i>Enterococcus spp.</i> resistente a vancomicina.	45
Tabla 14. Actividad bactericida de DFUCH-P4 sobre <i>Enterococcus spp.</i> resistente a vancomicina.	46

<b>Tabla 15.</b> Efecto del suero humano (SH) en la actividad de DFUCh-O5 y DFUCh-P4.	47
<b>Tabla 16.</b> Efecto de la albúmina 40 g/dL en la actividad de DFUCh-O5 y DFUCh-P4.	48
<b>Tabla 17.</b> Resumen de datos para el cálculo del porcentaje de unión a albúmina de ácido salicílico.	51
<b>Tabla 18.</b> Resumen de datos para el cálculo del porcentaje de unión a albúmina de DFUCh-O5 y DFUCh-P4.	54
<b>Tabla 19.</b> Efecto post antibiótico de DFUCh-O5 y DFUCh-P4 frente a <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC® 43300, UFC: unidades formadoras de colonia.	56
<b>Tabla 20.</b> Efecto post antibiótico de DFUCh-O5 y DFUCh-P4 frente a <i>Staphylococcus aureus</i> 178 clínico, UFC: unidades formadoras de colonia.	56
<b>Tabla 21.</b> Efecto post antibiótico de DFUCh-O5 y DFUCh-P4 frente a <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC® 29212, UFC: unidades formadoras de colonia.	57
<b>Tabla 22.</b> Efecto post antibiótico de DFUCh-O5 y DFUCh-P4 frente a <i>Enterococcus faecium</i> 828 clínico, UFC: unidades formadoras de colonia.	57
<b>Tabla 23.</b> Absorbancias, concentraciones y porcentaje de permeabilidad para tiopental sódico.	65
<b>Tabla 24.</b> Valores de absorbancias obtenidos en la realización de PAMPA para DFUCh-O5 y DFUCh-P4.	65
<b>Tabla 25.</b> Absorbancias obtenidos en estudio cinético de degradación para DFUCh-O5.	66
<b>Tabla 26.</b> Efecto de la asociación de DFUCh-O5 y DFUCh-P4 frente a SASM ATCC® 29213	68
<b>Tabla 27.</b> Efecto de la asociación de DFUCh-O5 y linezolid.	69
<b>Tabla 28.</b> Efecto de la asociación de DFUCh-P4 y linezolid.	70
<b>Tabla 29.</b> Efecto de la asociación de DFUCh-O5 y vancomicina.	71

**Tabla 30.** Efecto de la asociación de DFUCh-P4 y vancomicina. 72

**Tabla 31.** Efecto de la asociación de DFUCh-P4 y DFUCh-O5. 73