

Terapia antibacteriana: de los antibióticos convencionales a los metalofármacos frente a la resistencia bacteriana

Antibacterial therapy: From conventional antibiotics to metallodrugs against bacterial resistance

Michelle D. Acosta-Encinas¹ , David O. Corona-Martínez² , Maritza L. Álvarez-Ainza² , Karen Ochoa Lara¹ , Juan Carlos Gálvez-Ruiz² , Josué Juárez³ , David Morales-Morales⁴ , Viviana Reyes-Márquez^{2*} 

¹ Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales. Universidad de Sonora. Blvd. Luis Encinas y Rosales s/n. Hermosillo, Son. CP 83000.

² Departamento de Ciencias Químico-Biológicas. Universidad de Sonora. Blvd. Luis Encinas y Rosales s/n. Hermosillo, Son. CP 83000.

³ Departamento de Física. Universidad de Sonora. Blvd. Luis Encinas y Rosales s/n. Hermosillo, Son. CP 83000.

⁴ Instituto de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. Cd. Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacan, Ciudad de México CP 04510.

*Correspondencia: Correo electrónico: viviana.reyes@unison.mx (Viviana Reyes-Márquez)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v20i1.2312>

Recibido: 28 de abril de 2026; Aceptado: 01 de septiembre de 2026

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. Johan Mendoza-Chacón

Resumen

Este artículo de revisión aborda la evolución de los antibióticos y las estrategias actuales para enfrentar la resistencia bacteriana. Se sitúa el tema desde el uso histórico de sustancias antimicrobianas hasta la consolidación del concepto moderno de antibiótico. Se describe su clasificación por estructura y por mecanismo de acción, haciendo énfasis en blancos esenciales: pared celular, síntesis de ácidos nucleicos, vías metabólicas y síntesis de proteínas. Se revisan brevemente los mecanismos de resistencia intrínseca, adquirida y adaptativa, como modificaciones del blanco, reducción de permeabilidad, bombas de eflujo, inactivación enzimática y biofilms. Finalmente, se compendian investigaciones donde antibióticos convencionales se coordinan con centros metálicos (p. ej., Cu(II), Zn(II), Co(II), Ni(II), entre otros), con el objetivo de mejorar solubilidad, estabilidad y, en algunos casos, potenciar la actividad frente a bacterias Gram positivas y negativas. En conjunto,

estos enfoques buscan reposicionar fármacos conocidos mediante química de coordinación y formulación avanzada, con evaluación rigurosa de eficacia.

Palabras clave: antibiótico, complejo metálico, resistencia bacteriana, antibacteriano, bacterias.

Abstract

This review article discusses the evolution of antibiotics and current strategies to address bacterial resistance. The topic is framed from the historical use of antimicrobial substances to the consolidation of the modern concept of antibiotics. Antibiotics are classified by structure and mechanism of action, emphasizing essential targets: the cell wall, nucleic acid synthesis, metabolic pathways, and protein synthesis. The review also briefly covers mechanisms of intrinsic, acquired, and adaptive resistance, such as target modification, reduced permeability, efflux pumps, enzymatic inactivation, and biofilms. Finally, it compiles studies in which conventional antibiotics are coordinated to metal centers (e.g., Cu(II), Zn(II), Co(II), Ni(II) among others) to improve solubility and stability and, in some cases, enhance activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Overall, these approaches aim to reposition known drugs through coordination chemistry and advanced formulation, supported by rigorous efficacy assessment.

Keywords: antibiotic, metal complex, bacterial resistance, antibacterial, bacteria.

1. Introducción

El estudio y uso de sustancias de diversos orígenes para tratar infecciones humanas se ha explorado durante siglos. Si bien se reconoce que los compuestos de naturaleza orgánica han predominado en esta área, se ha demostrado que los metales y sus complejos también desempeñan un papel relevante en el ámbito de la salud y actualmente son objetivos prioritarios para diversos grupos de investigación. En las últimas dos décadas, se ha observado un incremento significativo en la resistencia de ciertas bacterias a los antibióticos convencionales. El grupo de patógenos originalmente clasificado bajo el acrónimo ESKAPE que incluye a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. fue catalogado como prioritario debido a la gravedad de sus infecciones y su facilidad de transmisión. Con las actualizaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se han añadido a este listado otros microorganismos como *Helicobacter pylori*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Salmonella* spp., debido a su alta resistencia a la mayoría de los fármacos disponibles. La OMS ha declarado esta situación como una prioridad sanitaria, estimando que, para el año 2050, las bacterias con mecanismos de multirresistencia podrían causar al menos 39 millones de muertes [Giono et al., 2020, Paho.org, 2021].

La Agenda para el Desarrollo Sostenible 2030 postula 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), con 169 metas orientadas a las personas, el planeta, la prosperidad, la paz y la creación de alianzas. En particular, el objetivo 3, "Salud y bienestar", tiene como ejes principales el combate de epidemias y enfermedades transmisibles, la promoción de la cobertura sanitaria universal y el acceso a medicamentos y vacunas seguras y asequibles para todos. Para alcanzar estas metas, es necesario

aumentar la inversión en sistemas sanitarios y fortalecer la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos.

En este contexto, parte de la comunidad científica se ha enfocado en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas y en la síntesis de compuestos con potencial clínico. Una de las primeras tácticas fue la combinación de dos antibióticos para buscar un efecto sinérgico; sin embargo, esto incrementa los costos y, en ocasiones, el tiempo de tratamiento. Lamentablemente, esta opción presenta limitaciones, ya que muchos agentes etiológicos han desarrollado multirresistencia, un problema de salud pública mundial que afecta a personas de todas las edades y orígenes. Ante esto, se están explorando otras estrategias, como la modificación de la estructura química de antibióticos comerciales para potenciar su eficacia, así como la formación de complejos de coordinación con el fin de analizar si logran incrementar la actividad antibacteriana e inhibir los mecanismos de resistencia.

2. Historia y evolución

A lo largo de la historia de la medicina se reconocen diversos aportes de gran importancia en esta área. Por ejemplo, alrededor del siglo II, *Galeno* realizaba algunas preparaciones medicinales basadas en plantas y minerales para tratar diversas enfermedades. No obstante, estas preparaciones no contaban con información alguna sobre su composición ni concentración. *Paracelso* en el siglo XVI marcó el inicio de la medicina experimental mostrando interés en la composición del ingrediente activo en cada formulación, así como la importancia de conocer la cantidad que debería suministrarse para tratar una enfermedad causada por agentes externos, como patógenos y toxinas. Esto dio origen al término “dosis”. Se considera que la evolución de los antibióticos y su uso durante esa época tuvo pocos avances. En el siglo XIX, *Louis Pasteur* sentó las bases de la Teoría Microbiana en la cual menciona “las enfermedades contagiosas deben su existencia a causas semejantes”, haciendo referencia a la trascendencia de los microorganismos en la salud humana. Sin embargo, con el descubrimiento de la penicilina por *Alexander Fleming* (1928), se inició una época de gran revolución en el mundo de los antibióticos, aunque dicho término fue acuñado por el microbiólogo *Selman Waksman* en 1941. Waksman definió a un antibiótico como una sustancia producida por un microorganismo que es capaz de contrarrestar el crecimiento de otros microorganismos; en la actualidad la OMS define a un antibiótico como un medicamento que se utiliza para prevenir y tratar las infecciones causadas por bacterias y actúa matando o inhibiendo su crecimiento [Foti et al., 2021, Who.org, 2026]. Los primeros antibióticos descubiertos y empleados fueron la penicilina (perteneciente al grupo de los β -lactámicos), las sulfonamidas, la estreptomina (aminoglucósidos), cefalosporinas. Los antibióticos se pueden agrupar de varias formas, por ejemplo, de acuerdo con su estructura química, por su mecanismo de acción, por su clase y espectro o por el efecto bactericida o bacteriostático. Los antibióticos que tienen efecto bacteriostático son los que detienen el crecimiento bacteriano y su replicación, mientras que los bactericidas destruyen por completo a las bacterias [Belloso, 2009, Camacho, 2023].

Posterior al primer uso y caso de éxito de los antibióticos, una gran variedad de compuestos fue utilizada para tratar infecciones. Aunque la mayoría de estos compuestos eran de naturaleza orgánica, existen reportes en los cuales se incluyen complejos metálicos. Por ejemplo, el salvarsan, medicamento utilizado a inicios del siglo XX para tratar la sífilis, es un compuesto organometálico de arsénico (Fig. 1a). Posteriormente este tratamiento fue sustituido por un complejo con bismuto y

alrededor de 1940 por la penicilina. Otros ejemplos de complejos metálicos usados en el tratamiento de enfermedades son los complejos de oro para tratar la artritis reumatoide (auranofin), complejos de platino (cisplatino, oxaliplatino), como terapia contra diferentes tipos de cáncer, complejos con hierro para tratar la malaria (ferroquina), entre otros (Figs. 1b-e, respectivamente) [House y House, 2016].

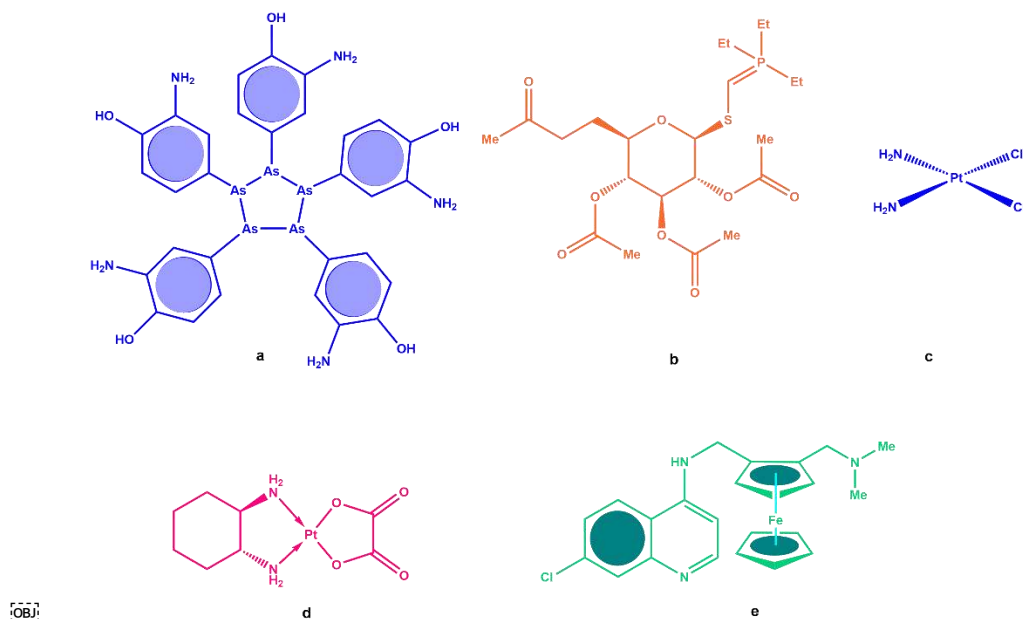


Figura 1. Estructuras químicas de los metalofármacos a) salvarsán, b) auranofin, c) cisplatino, d) oxaliplatino, e) ferroquina.

Figure 1. Chemical structures of metallopharmaceuticals a) salvarsan, b) auranofin, c) cisplatin, d) oxaliplatin, e) ferroquine.

Aunque se ha demostrado la utilidad de los metales en diversos campos de la medicina, el diseño y la síntesis de antibióticos siguen siendo una disciplina casi exclusiva de los compuestos orgánicos. No obstante, ante la creciente demanda de sustancias más eficaces contra las infecciones bacterianas, ha surgido un notable interés en el diseño y la preparación de complejos metálicos para su evaluación como agentes antibacterianos. Ante la interrogante de por qué los complejos metálicos representan una alternativa viable, diversos estudios recientes han demostrado que la actividad biológica de ciertas moléculas orgánicas se potencia significativamente al formar un complejo metálico. Según la literatura científica, esta mejora en la actividad podría atribuirse al aumento de la lipofilicidad, la modulación de la carga eléctrica y la reducción de la toxicidad del compuesto. La elección del metal para formar estos complejos de coordinación dependerá, en gran medida, de las características estructurales del antibiótico elegido, el cual actuará como ligante. Entre los factores críticos a considerar se encuentran la presencia, el número y el tipo de átomos donadores, la solubilidad, la geometría molecular y el estado de oxidación, entre otros. Dada la gran diversidad de antibióticos existentes y sus variados mecanismos de acción, a continuación, se abordarán los aspectos más relevantes sobre este tema, así como los principales avances en la investigación actual.

3. Clasificación y mecanismo de acción de los antibióticos

Los antibióticos se pueden clasificar según su estructura molecular, su modo de acción y su espectro de actividad. Según su estructura molecular se agrupan en β -lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, fluoroquinolonas, por mencionar algunos. El modo de acción se refiere a la inhibición de los procesos vitales de la célula bacteriana que incluyen, la síntesis de la pared celular, la síntesis de proteínas, la síntesis de ácidos nucleicos y el bloqueo de vías metabólicas fundamentales. Hay dos tipos de actividades, los bactericidas (que son capaces de matar bacterias) y los bacteriostáticos (capaces de inhibir el crecimiento de las bacterias).

Los antibióticos se clasifican por su estructura y actúan mediante el bloqueo de funciones vitales, este conocimiento molecular es fundamental para optimizar los tratamientos médicos y enfrentar el desafío global que representa la resistencia bacteriana. En la Fig. 2, se muestra un esquema que resume las vías de acción de los antibióticos descritos aquí.

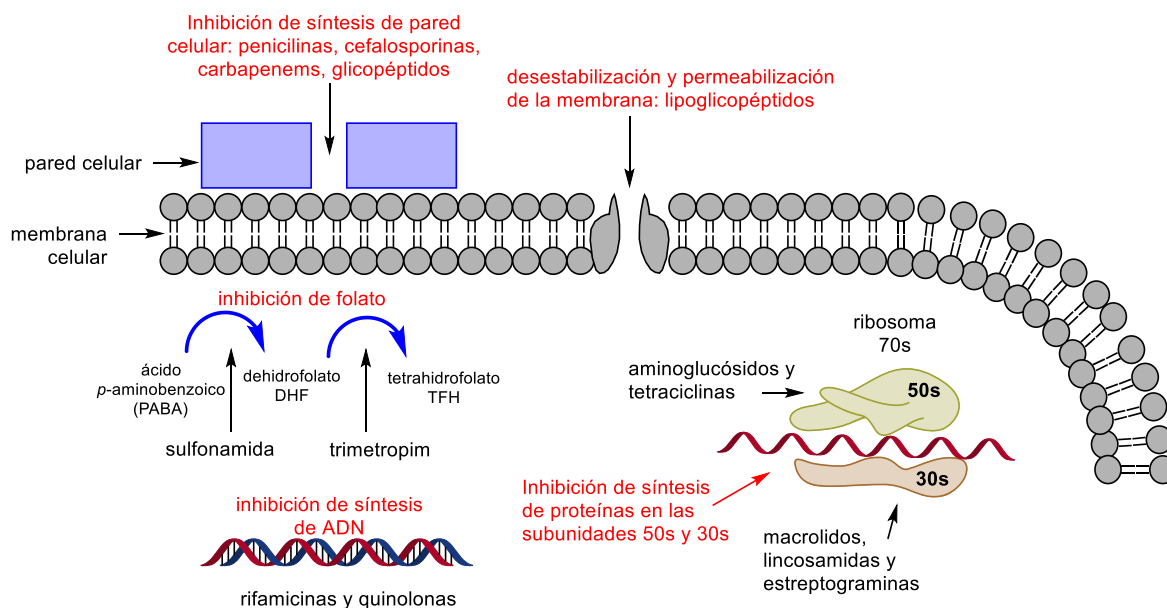


Figura 2. Principales rutas de inhibición de antibióticos. Basado en Etebu, 2016.

Figure 2. Main routes of antibiotic inhibition. Based on Etebu, 2016.

3.1 Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular

La pared celular de las bacterias está compuesta por peptidoglicano, compuesto por azúcares (*N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico), y cadenas cortas de aminoácidos, lo que le proporciona estructura, flexibilidad, rigidez y protección osmótica. Los antibióticos que actúan sobre la pared celular son generalmente bactericidas [Dowling, 2017]. Dentro de este grupo encontramos a la familia de compuestos conocidos como β -lactámicos, los ejemplos más importantes son las

penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. La característica principal de estas moléculas es el anillo lactámico que imita la secuencia del precursor de la pared celular. Estos compuestos se unen covalentemente mediante el grupo carbonilo del anillo a un residuo de serina de las transpeptidasas (proteínas de unión a penicilina). Al inactivar estas enzimas, evitan el entrecruzamiento de las unidades de peptidoglicano, lo que ocasiona la lisis celular [Kırmusaoğlu, 2019]. Debido a este mecanismo de acción, los β -lactámicos presentan una elevada eficacia frente a bacterias en fase de crecimiento activo. Sin embargo, la aparición y diseminación de β -lactamasas, así como las modificaciones en las proteínas de unión a penicilina (PBPs), han reducido considerablemente la eficacia de estos antibióticos y representan uno de los principales mecanismos responsables de la resistencia bacteriana frente a esta familia de compuestos [Veeraraghavan, 2023].

Otro tipo de compuestos que presentan este modo de acción son los glicopéptidos y lipoglicopéptidos, como la vancomicina y la telavancina, que actúan inhibiendo la síntesis del peptidoglicano en las etapas tardías. Estos se unen a la parte terminal de los precursores del péptido mediante su porción aglicona, lo que genera un impedimento estérico que bloquea la actividad de las transpeptidasas y las transglicosilasas. En el caso de los lipoglicopéptidos tienen un mecanismo dual, ya que además causa la desestabilización y permeabilización de la membrana debido a la unión a su porción hidrofóbica a la pared celular de la bacteria [Etebu y Ariekpar, 2016].

La bacitracina, un antibiótico de la familia de los polipéptidos, detiene el transporte de los precursores del peptidoglicano al inhibir el reciclaje del transportador lipídico bactoprenol. Por su parte, la daptomicina interactúa con la membrana citoplasmática de bacterias Gram positivas en presencia de calcio, provocando despolarización de la membrana, pérdida del potencial de membrana y, finalmente, muerte celular [Bubna, 2025].

Las polimixinas actúan sobre la membrana externa de bacterias Gram negativas mediante la interacción con el lipopolisacárido (LPS), alterando su integridad y aumentando la permeabilidad celular. Por otro lado, el etambutol inhibe la síntesis de arabinogalactano, componente esencial de la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis*, mientras que la isoniazida y la etionamida bloquean la biosíntesis de ácido micólico, indispensable para la estructura y virulencia de las micobacterias [Bubna, 2025].

3.2 Antibióticos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

Estos antibióticos interfieren con la replicación y transcripción del ADN. Entre los principales representantes de este grupo se encuentran las fluoroquinolonas y las rifamicinas, así como rifabutina y metronidazol [Bubna, 2025]. Las primeras inhiben la topoisomerasa, y su blanco principal en las bacterias Gram negativas es la topoisomerasa II (ADN girasa) y en las Gram positivas, la topoisomerasa IV [Dowling, 2017]. La inhibición de estas enzimas impide el adecuado desenrollamiento y segregación del ADN durante la replicación, generando roturas irreversibles en el material genético que culminan con la muerte celular bacteriana [Hooper y Jacoby, 2016]. Por otra parte, las fluoroquinolonas se unen al complejo ADN-enzima, estabilizan la estructura e impiden el resellado lo que genera la muerte celular y las rifamicinas, inhiben el inicio de la transcripción al unirse a la subunidad de la ARN polimerasa [Kırmusaoğlu, 2019].

3.3 Bloqueo de vías metabólicas fundamentales

Estos compuestos actúan como análogos estructurales que bloquean rutas esenciales. Por su similitud con el sustrato habitual, “engañan” a las proteínas involucradas. Como ejemplo tenemos las sulfonamidas y el trimetoprim, los cuales bloquean la síntesis de ácido fólico (ácido tetrahidrofólico), vital para la síntesis de ácidos nucleicos y aminoácidos. Las sulfonamidas son análogos del ácido *p*-aminobenzoico e inhiben la enzima dihidropteroato sintetasa. El trimetoprim inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa en el paso posterior. Regularmente ambos antibacterianos se utilizan combinados por su sinergia [Etebu y Arikekpar, 2016]. La combinación de ambos fármacos produce una inhibición secuencial de la vía de biosíntesis del ácido fólico, lo que incrementa la eficacia antibacteriana y disminuye la probabilidad de desarrollo de resistencia en comparación con el uso de cada compuesto por separado [Masters, 2003].

3.4 Antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas

Estos fármacos tienen como blanco el ribosoma 70S bacteriano, que se compone de las subunidades 30S (que inicia la síntesis), y 50S (que cataliza el enlace peptídico). Los antibióticos que involucran a la subunidad 30S son los aminoglucósidos y las tetraciclinas. Los primeros se unen al 16S ARNr y causan la lectura errónea del código genético y la terminación prematura de la traducción. Su transporte es energía-dependiente (requiere un potencial eléctrico de membrana). Las tetraciclinas, inhiben la fijación del aminoacil ARNt al sitio A del ribosoma y generalmente es un bacteriostático [Torrence e Isaacson, 2003; Van Bambeke, et al., 2010; Bubna, 2025].

Por otro lado, tenemos a las moléculas cuyo blanco es la subunidad 50S, como los macrólidos que se unen al centro peptidil transferasa (ARNr 23S) y ocasionan el bloqueo de la translocación del péptido. También están las lincosamidas y las estreptograminas, que actúan de forma similar a los macrólidos, ya que interfieren la síntesis de proteínas. El cloranfenicol, inhibe de forma competitiva la actividad de la peptidil transferasa, lo que evita la unión correcta al ARNt. Las oxazolidinonas actúan de manera semejante, al unirse al ARN en una etapa temprana, lo que previene la formación del complejo de iniciación de la traducción (ARNm, ARNt met y la subunidad 50S) [Kapoor, et al., 2017].

4. Mecanismos de resistencia bacteriana

Los mecanismos de resistencia bacteriana son estrategias biológicas (genéticas, bioquímicas, fisiológicas), que desarrollan las bacterias con la finalidad de sobrevivir a los efectos de los antibióticos, evitando que estos funcionen de manera óptima. Los mecanismos de resistencia de los microorganismos son variables (alteraciones en las enzimas, bombas de eflujo, pérdida de porinas, entre otros), y la mayoría de estos se deben a mutaciones cromosómicas. También estos genes de resistencia se han encontrado en plásmidos, y algunos de estos elementos tienen la capacidad de moverse y transmitirse entre bacterias de la misma o de diferente especie, lo que ha provocado gran resistencia ante fluoroquinolonas, cefalosporinas, carbapenémicos y colistina (Durán, 2018). Los mecanismos de resistencia bacteriana pueden clasificarse de manera general en tres tipos: resistencia

intrínseca, resistencia adquirida y resistencia adaptativa, cada tipo de mecanismo representa una estrategia de las bacterias para evadir el efecto antibacteriano de los antibióticos.

4.1 Resistencia intrínseca

La resistencia intrínseca es una característica innata de cada especie bacteriana, derivada de elementos cromosómicos esenciales que forman parte de su biología basal. Este tipo de resistencia está asociada a barreras estructurales propias, como los lipopolisacáridos (LPS), en bacterias Gram negativas, así como a la presencia constitutiva de genes de resistencia antimicrobiana (ARG), y mecanismos de defensa naturales (Fig. 3). Entre sus rasgos más representativos se incluyen la producción de enzimas β -lactamasas, la actividad de bombas de eflujo encargadas de expulsar agentes antimicrobianos y modificaciones o variaciones estructurales que limitan la penetración o acumulación de antibióticos, incluyendo alteraciones en la permeabilidad de la envoltura celular [Elshobary, et al., 2025].

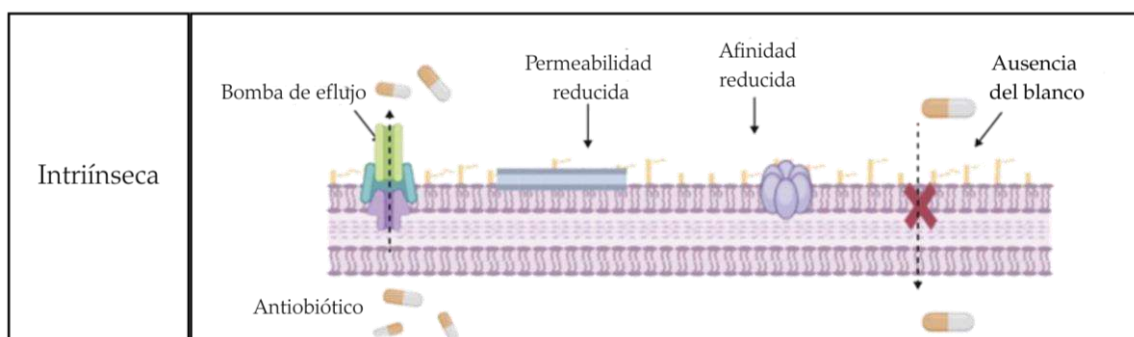


Figura 3. Tipos de resistencia intrínseca (modificada y reproducida de Ho et al., 2025).

Figure 3. Types of intrinsic resistance (modified and reproduced from Ho et al., 2025).

4.2 Resistencia adquirida

La resistencia adquirida surge principalmente a partir de la transferencia horizontal de material genético (HGT) entre especies bacterianas, lo que favorece la rápida diseminación de determinantes de resistencia entre distintas cepas. Este proceso permite que las bacterias incorporen nuevos genes mediante mecanismos como la transformación, conjugación y transducción, facilitando la adquisición y propagación de genes de resistencia antimicrobiana (ARG). La HGT confiere a las poblaciones bacterianas la capacidad de desarrollar resistencia a antibióticos en tiempos considerablemente más cortos, acelerando su adaptación frente a la presión selectiva ejercida por los agentes antimicrobianos (Fig. 4) [Elshobary et al., 2025].

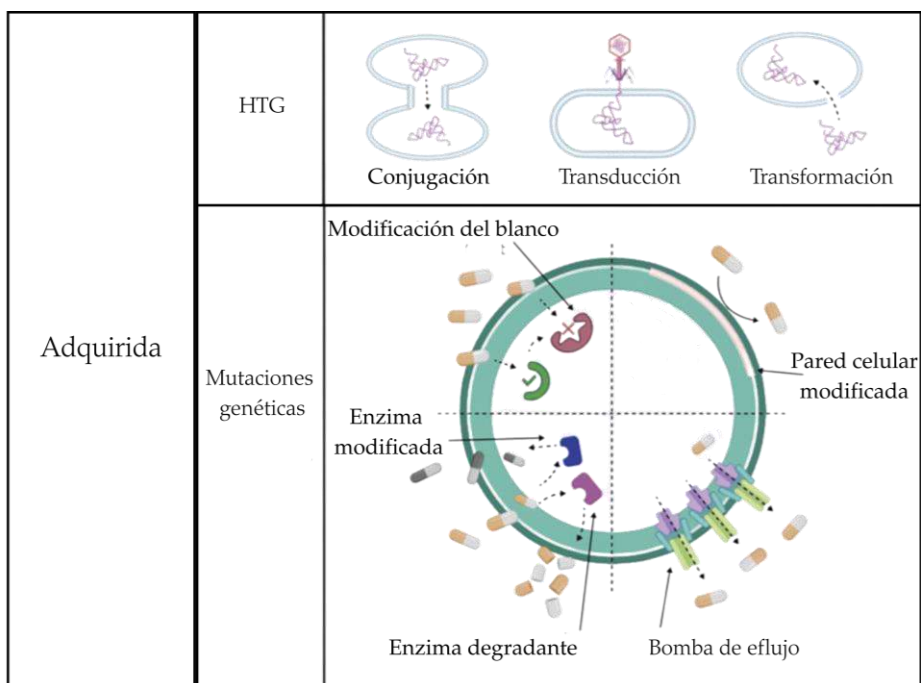


Figura 4. Tipos de resistencia adquirida (modificada y reproducida de Ho et al., 2025).
Figure 4. Types of acquired resistance (modified and reproduced from Ho et al., 2025).

4.3 Resistencia adaptativa

La resistencia adaptativa surge como una respuesta fenotípica transitoria activada por las bacterias frente al estrés inducido por la exposición a antibióticos. Este tipo de resistencia involucra mecanismos multifactoriales que permiten la supervivencia bacteriana mediante la reprogramación temporal de procesos celulares y metabólicos. Entre los mecanismos adaptativos más relevantes se encuentran la formación de biopelículas (biofilms), la disminución reversible de la permeabilidad de la membrana (por alteración de porinas o cambios en la envoltura celular), la activación o sobreexpresión de bombas de eflujo, así como modificaciones temporales del blanco molecular del antibiótico y la inducción de mecanismos enzimáticos de defensa (Fig. 5). La convergencia y acción sinérgica de estos procesos confiere a las bacterias un estado de tolerancia incrementada, lo que puede resultar en una reducción drástica de la eficacia antibiótica, donde el efecto de los compuestos antimicrobianos se vuelve mínimo o clínicamente indetectable, favoreciendo la persistencia de la infección [Elshobary et al., 2025].

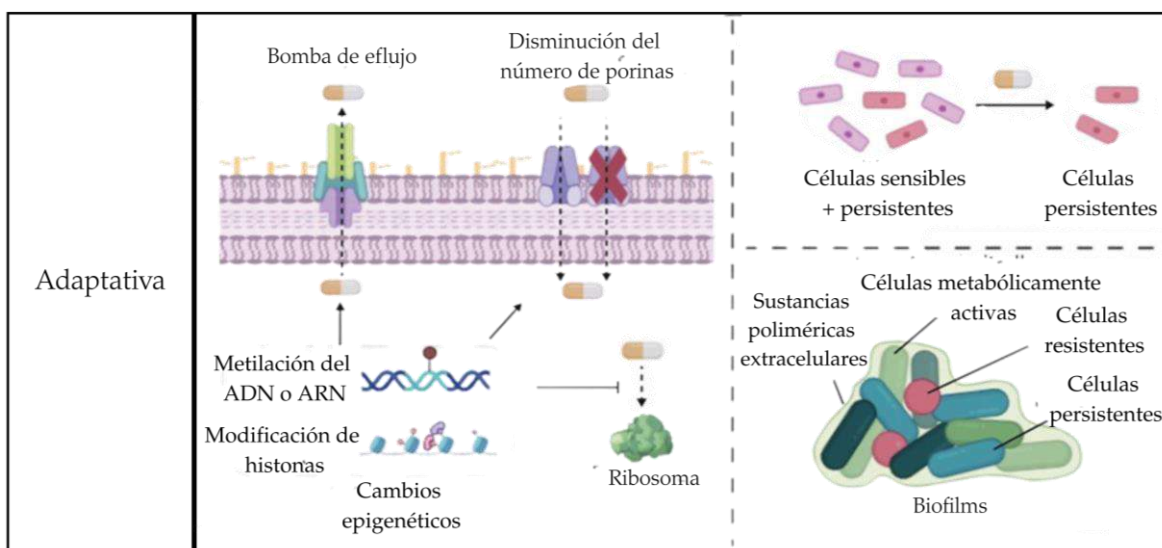


Figura 5. Tipos de resistencia adaptativa (reproducida de Ho et al., 2025).

Figure 5. Types of adaptative resistance (reproduced from Ho et al., 2025).

5. Investigaciones recientes de compuestos antimicrobianos con centros metálicos

Como se mencionó anteriormente, uno de los caminos que han tomado algunos grupos de investigación es trabajar con moléculas que posean esta actividad biológica conocida, como los antibióticos disponibles comercialmente, y a partir de esto, tratar de mejorar su actividad mediante la formación de complejos de coordinación con algunos metales como Cu(II), Zn(II), Co(II) o Ni(II).

5.1 Complejos metálicos con sulfamidas

Dentro del grupo de las *sulfamidas* se encuentran el sulfatiazol, sulfadiazina y el sulfametoxazol. Este grupo de antibióticos se reconocen por ser empleados para tratar una gran variedad de infecciones principalmente de tipo bacteriano y en menor medida de tipo parasitario o micótico. Hace algunos años, el grupo de investigación de Regupathy y Nair (2014) estudió el impacto del cobre en la estabilidad y la actividad biológica de estos antibióticos. Para ello, sintetizaron complejos de cobre (II) con sulfatiazol y diversos ligantes, tales como glicina y ácido diaminopropanoico (Fig. 6a). La actividad antimicrobiana se evaluó mediante la técnica de difusión en disco, midiendo el halo de inhibición de crecimiento (en mm), frente a la bacteria Gram negativa *Salmonella typhi*, la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y los hongos *Lasiodiplodia theobromae* y *Fusarium oxysporum*, utilizando ampicilina como control positivo. Los resultados demostraron que los complejos de cobre con sulfatiazol presentan una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de estos microorganismos, superando tanto al sulfatiazol libre como al antibiótico utilizado como control. Si bien estos hallazgos resultan alentadores, el reporte carece de estudios detallados sobre las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) necesarias para eliminar los patógenos, un dato farmacológico fundamental para evaluar su viabilidad en aplicaciones clínicas [Regupathy y Nair, 2014].

En 2017 Rizotto y colaboradores prepararon complejos de cobalto (II) con sulfatiazol (Fig. 6b). Los autores llevaron a cabo pruebas de inhibición de crecimiento frente a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina ATCC 29213, *S. aureus* resistente a meticilina ATCC 4330, Gram negativas *Escherichia coli* ATCC 25922, LM1-*E. coli*, LM2-*E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, las levaduras *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida tropicalis* C131, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763, *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264; y frente los hongos filamentosos *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934, *Aspergillus flavus* ATCC9170, *Aspergillus niger* ATCC 9029; y los dermatofitos *Microsporum gypseum* C115, *Trichophyton rubrum* C113, *T. mentagrophytes* ATCC 9972. Como controles positivos para bacterias usaron cefotaxima y para el crecimiento micótico anfotericina B, ketoconazol y terbinafina. Los complejos se prepararon en dimetil sulfóxido (DMSO), en concentraciones de 10-100 µg/mL. Después de esto los autores determinaron la concentración mínima inhibitoria (CMI) de sus compuestos, la cual es la concentración más baja de un fármaco necesaria para inhibir el crecimiento de un microorganismo. Los resultados demostraron que tiene mayor actividad el complejo metálico que el sulfatiazol libre, sin embargo, estos complejos aún no son capaces de inhibir completamente el crecimiento de hongos o bacterias bajo las mismas condiciones que los antibióticos que se usaron como controles positivos. Un punto que hay que destacar es que estos dos trabajos con sulfatiazol se llevaron a cabo usando condiciones diferentes, es decir, no se pueden comparar directamente el efecto observado ya que las concentraciones empleadas difieren bastante entre sí [Pontoriero et al., 2017].

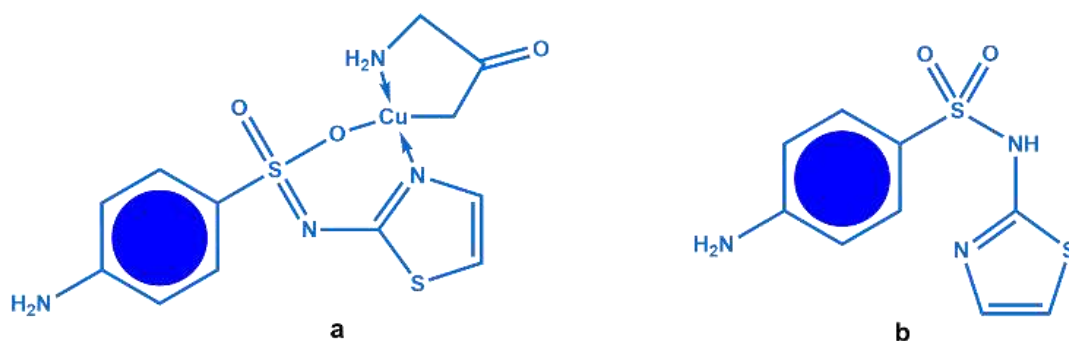


Figura 6. Estructura química de: a) Complejo sulfatiazol con cobre, b) Sulfatiazol.
Figure 6. Chemical structure of: a) sulfathiazole complex with copper, b) Sulfathiazole.

5.2 Complejos metálicos con fluoroquinolonas

Otro grupo de antibióticos de gran importancia es el de las quinolonas, particularmente las fluoroquinolonas han sido ampliamente estudiadas y utilizadas. Estos antibióticos de tipo sintético originalmente se utilizaron para combatir infecciones de tipo bacteriano, sin embargo, su uso se extendió a otros patógenos dada su buena actividad. Estos se reconocen como compuestos con actividad antimicrobiana hacia cepas resistentes a penicilinas y tetraciclinas. Dentro de este grupo se encuentran varios antibióticos conocidos y empleados habitualmente como la lomefloxacin, ciprofloxacin y levofloxacin. Con el objetivo de analizar los cambios en la actividad biológica de la lomefloxacin, el grupo de Mohamed (2023) preparó una serie de complejos metálicos de este antibiótico con cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc, torio y uranio (Fig. 7a). Los autores midieron los halos de inhibición de crecimiento de bacterias y hongos que provocan estos

compuestos en las cepas estudiadas, las cuales fueron una bacteria Gram negativa *Escherichia coli*, una bacteria Gram positiva *Staphylococcus aureus*, el hongo filamentoso *Aspergillus flavus* y la levadura *Candida albicans*. Al igual que en otros estudios, con fines comparativos se emplearon controles positivos y negativos, como antibióticos de efecto conocido que en este caso fueron tetraciclina y anfotericina B y el disolvente empleado (DMSO), los cuales fueron usados a la misma concentración que los complejos estudiados (100 µg/mL). A partir de este ensayo se observó que de manera general los complejos preparados por este grupo de investigación, tienen mejor efecto que el antibiótico sin metal. No obstante, para el caso de *A. flavus*, ningún compuesto probado mostró efecto sobre el crecimiento del hongo (0 mm), ni libre, ni en forma de complejo, solamente anfotericina B logró inhibir su crecimiento. En el caso de la levadura *C. albicans*, todos los complejos fueron competitivos o ligeramente superiores a la lomefloxacin, sin embargo, no superaron el efecto de anfotericina B. Para las bacterias, se observó que tienen mejor efecto que la lomefloxacin y que el antibiótico control logrando aumentar un 30 % el halo de inhibición para *E. coli* y un 58 % para *S. aureus*. Este resultado muestra la ventaja de la incorporación del metal en la estructura del antibiótico, para inhibir el crecimiento de bacterias, pero aparentemente no para hongos filamentosos. Para este sistema estudiado los mejores resultados se observaron con Cu(II), Mn(II) y Co(II) [Abd El-Halim et al., 2014]. Posteriormente Horozic y colaboradores (2018), usaron la ciprofloxacina para obtener complejos con cobalto, níquel y manganeso (Fig. 7b). Los autores evaluaron la capacidad antibacteriana de estos nuevos complejos frente a cepas Gram positivas, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 y Gram negativas, *Escherichia coli* 25922 y *Salmonella enteritidis* ATCC 13076. Los resultados al medir los halos de inhibición de crecimiento bacteriano demostraron que los complejos metálicos tienen prácticamente el mismo efecto que la ciprofloxacina, con rangos de 1-2 mm de diferencia en los halos de inhibición, a excepción del complejo con níquel para el cual en todos los casos fue el de menor actividad biológica [Horozic et al., 2018]. Estos resultados difieren ligeramente de los obtenidos por el grupo de investigación de Supuran (2005), quienes previamente reportaron la síntesis de complejos de ciprofloxacina con Co(II), Cu(II), Ni(II) y Zn(II) para los cuales, utilizando las mismas concentraciones que Horozic y colaboradores (2018), en todos los casos obtuvieron halos de inhibición mayores que el antibiótico libre y particularmente para los complejos con cobre y zinc los resultados fueron mejores. Es importante mencionar que la concentración a la cual se usaron los complejos de Horozic y colaboradores (2018), y Supuran y colaboradores (2005), fue solamente de 1 mg/mL la cual es menor a lo reportado por otros grupos de investigación. El daño bacteriano causado por el cobre se explica mediante varias teorías, entre ellas se destaca la capacidad de los iones cúpricos y cuprosos para generar especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que se sustenta en la desregulación de los genes encargados de eliminar las ROS tras la exposición al cobre [Bozic et al., 2023, Chohan et al., 2005].

Otra fluoroquinolona estudiada es la enrofloxacin, la cual es empleada para tratar infecciones bacterianas como las de tracto urinario y su uso en animales ha sido aprobado. Su administración habitualmente es vía oral o intravenosa. Chaturvedi et al., (2023), prepararon complejos de níquel con enrofloxacin y un derivado de la cumarina (Fig. 7c). Los autores determinaron la CIM de los compuestos mediante el método de microdilución en caldo, frente a las cepas de bacterias Gram positivas *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes*, Gram negativas *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, la levadura *Candida albicans* y el hongo filamentoso *Aspergillus niger*. Las observaciones mostraron que en todos los casos el complejo con níquel tuvo mejores resultados que en ausencia del metal, y particularmente el efecto es mejor para bacterias que para los hongos estudiados, sin embargo, esto aún no es suficiente para igualar el efecto de inhibición de los controles usados (norfloxacin para bacterias, nistatina y fluconazol para hongos) [Prajapati y Chaturvedi, 2023]. Otros

grupos de investigación han trabajado con este antibiótico no obstante fue el de Elshafie y colaboradores (2023) quienes realizaron una modificación química a la enrofloxacin mediante una reacción con etilendiamina para generar una base de Schiff y posteriormente formar los complejos de la enrofloxacin modificada con Fe(III), Y(III), Zr(IV) y La(III) (Fig. 7d) [Mohamed et al., 2023]. Este trabajo de investigación de Elshafie tiene relación con el presentado previamente por El-Shwiniy et al., (2013) en el cual consistió en formar complejos de la enrofloxacin con titanio, ytrio, zirconio, paladio y cerio (Fig. 7e) para probar su efectividad como antibacteriano dando como resultado un buen desempeño de estos complejos con respecto a el antibiótico libre y los otros antibióticos usados como controles. Considerando esto, Elshafie y colaboradores realizaron la evaluación de la eficacia como antimicrobianos de sus complejos mediante el método de difusión en disco frente a las bacterias Gram positivas *S. aureus* ATCC 6538, *Bacillus cereus* GST4, Gram negativas *E. coli* ATCC 11229, *S. typhi* ATCC 14028, la levadura *C. albicans* OC12 y el hongo filamentoso *Penicillium vulpinum* CM1. Los autores reportaron que ni los complejos metálicos usados a una concentración 1 mM, ni la enrofloxacin modificada tienen efecto sobre los hongos estudiados, ni sobre *E. coli*. De los complejos solo el formado con lantano tuvo muy buena actividad sobre *S. typhi* y ligera sobre *B. cereus*, mientras que para *S. aureus* casi todos los complejos, a excepción del complejo con lantano, tuvieron el mismo o mejor efecto que el antibiótico solo y que los usados como control positivo. De acuerdo con este resultado, se sugiere un posible efecto del tamaño del metal en la diferencia de la actividad inhibitoria sobre bacterias Gram positivas y negativas [El-Shwiniy et al., 2013].

Otra investigación reciente es la que realizaron Wu et al. (2024), al evaluar el efecto antibacteriano de un complejo de gatifloxacin con cobre (II) (Fig. 7f) frente a *S. aureus* (resistente a metilicina), *B. subtilis*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. Los autores determinaron la CMI de sus complejos y los compararon directamente con el antibiótico. Los resultados demostraron que el complejo con cobre tiene efecto inhibitorio sobre todas las cepas estudiadas, con mayor efecto en *S. aureus*. En estos resultados se destaca también que la actividad fue mejor para las bacterias Gram positivas que para el caso de las Gram negativas lo cual concuerda con uno de los mecanismos de acción reportados para compuestos con cobre en el que se sugiere un aumento en la lipofilicidad y un efecto disruptor de pared celular, además de la carga positiva del complejo reportado el cual favorece la interacción con la pared celular de la bacteria Gram positiva [Wu et al., 2024].

Además de estos trabajos con metales, existen otros en los que se plantea el efecto positivo que puede tener en la actividad antimicrobiana la formación de complejos de inclusión de los antibióticos con moléculas macrocíclicas. Algunos autores reportan que los complejos de inclusión con ciclodextrinas, los cuales son macrociclos naturales pueden tener grandes ventajas como el aumento en la solubilidad y estabilidad del fármaco y por lo tanto un aumento en su biodisponibilidad, así como la ventaja de la modulación en la liberación del antibiótico de estudio [Suarez et al., 2014, Szabó et al., 2018, Panigrahi et al., 2024].

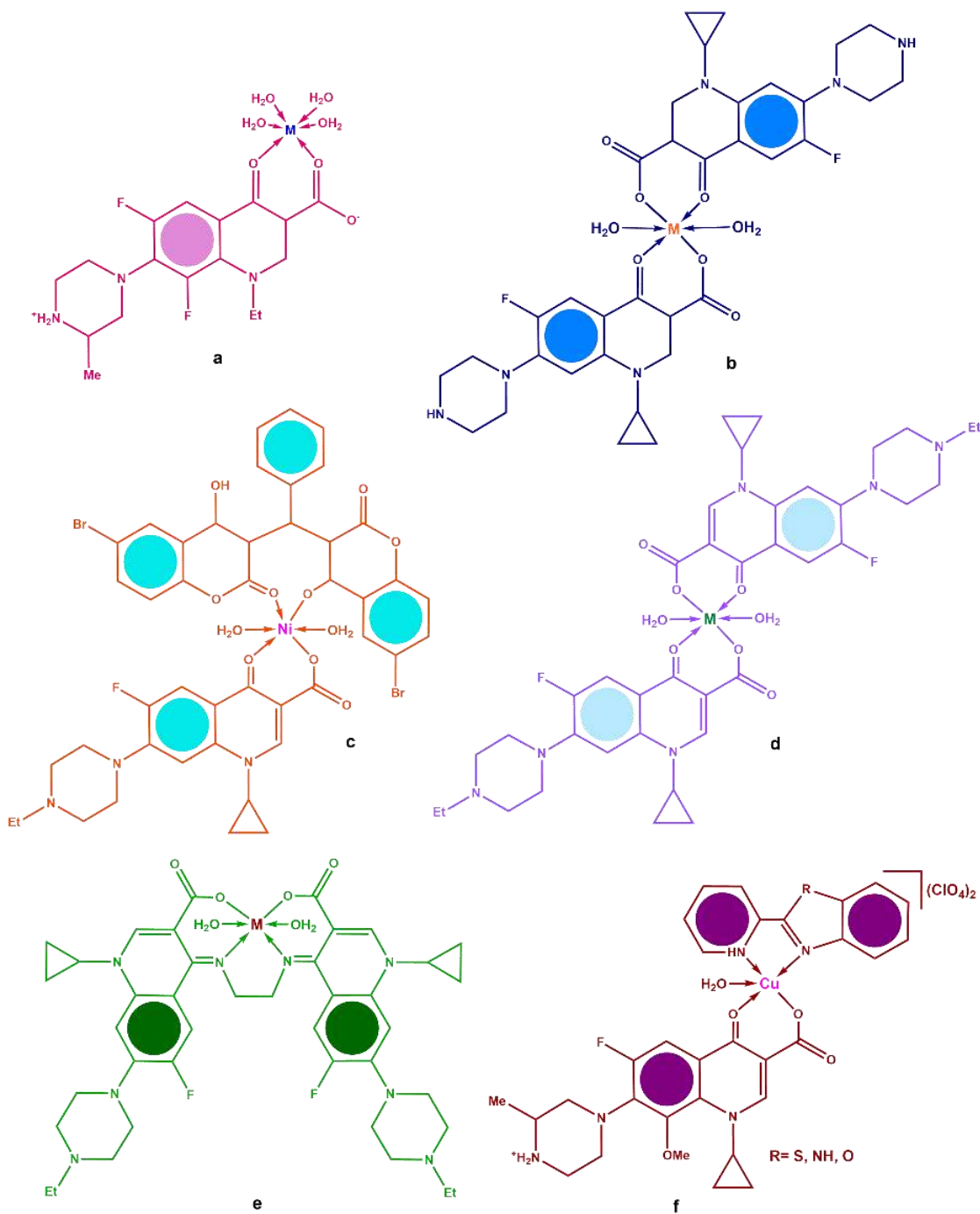


Figura 7. Estructura química de complejos metálicos con Fluoroquinolonas reportadas por: a) Abd El-Halim et al., 2014, b) Horozic et al., 2017 c) Prajapati y Chaturvedi 2023, d) Mohamed et al., 2023, e) El-Shwiny et al., 2013 y f) Wu et al., 2024.

Figure 7. Chemical structure of metal complexes with Fluoroquinolones reported by: a) Abd El-Halim et al., 2014, b) Horozic et al., 2017 c) Prajapati y Chaturvedi 2023, d) Mohamed et al., 2023, e) El-Shwiny et al., 2013 and f) Wu et al., 2024.

5.3 Complejos metálicos con aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son antibióticos semi sintéticos empleados comúnmente para tratar infecciones bacterianas que no tengan un cuadro clínico muy complejo. Debido a la presencia de oxígenos y nitrógenos en su estructura algunos investigadores se han planteado la idea de preparar complejos metálicos y evaluar el efecto de estos en la actividad biológica, tal como lo hizo el grupo de investigación de Elasala et al., (2024), quienes usaron la amikacina para formar complejos con Fe(III), Cr(III), Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Hg(II). En la Fig. 8 se presenta la estructura propuesta por estos autores para esos complejos. Los autores prepararon y caracterizaron por métodos analíticos nueve complejos, no obstante, solamente estudiaron la actividad antibacteriana de los complejos de cobre y zinc, donde encontraron que, en ambos casos, la inhibición del crecimiento bacteriano fue el mismo que con la amikacina libre sin diferencia entre la presencia de cobre o zinc, ni tampoco se observó selectividad entre bacterias Gram positivas o negativas. Las bacterias frente a las cuales se evaluó el efecto de estos dos complejos fueron *S. aureus* y *B. subtilis*, *E. coli* y *P. aeruginosa* [Elasala et al., 2023]. El grupo de Tolmasky también utilizó amikacina para formar un complejo con la piritiona de zinc (ZnPT), la cual modificaron (y llamaron Zn5002), para extender la cadena hidrocarbonada y mejorar su solubilidad y biodisponibilidad. La evaluación antibacteriana la realizaron mediante un ensayo de viabilidad celular, frente a las cepas *Klebsiella pneumoniae* JHCK1 y *Acinetobacter baumannii* A144, A155, A118. Los resultados fueron bastante alentadores ya que mostraron que la combinación de Zn y amikacina produce un decremento dramático de la viabilidad bacteriana de ambas cepas, pero en particular aún mayor para *A. baumannii*. Otro dato interesante es que se requirieron concentraciones más elevadas de Zn5002 para lograr el mismo resultado que con ZnPT lo cual puede sugerir que el efecto bactericida no está relacionado con la facilidad para permear la pared celular sino más bien por efectos a nivel enzimático como se conoce para la amikacina [Magallon et al., 2022].

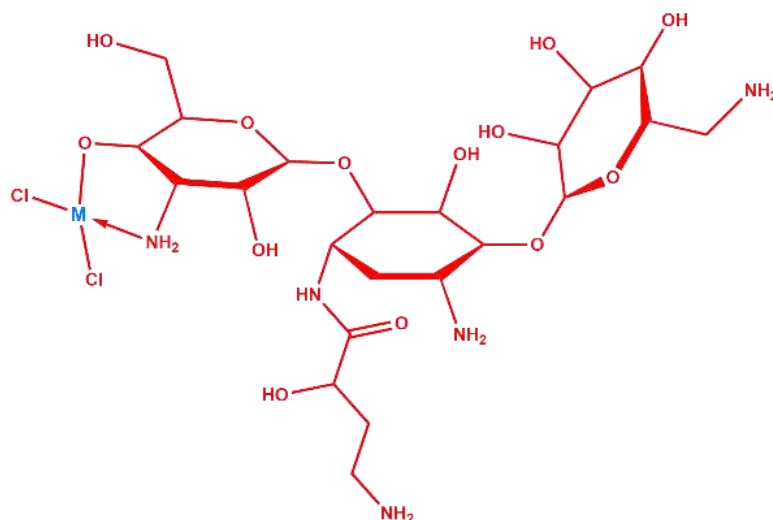


Figura 8. Estructura química propuesta por Elasala et al., (2023) del complejo Amikacina-metal.
Figure 8. Chemical structure proposed by Elasala et al., (2023) of the Amikacin-metal complexes.

5.4 Complejos metálicos con cefalosporinas

Las cefalosporinas son antibióticos semi sintéticos cuya estructura química es muy parecida a la de los antibióticos β -lactámicos. Se usan para tratar infecciones bacterianas y se clasifican de acuerdo con la bacteria o grupo de bacterias en los cuales tienen efecto, algunos ejemplos de este tipo de antibióticos son la cefuroxima, ceftriaxona y cefepima. Recientemente el grupo de investigación de Hamza et al., (2022) preparó complejos metálicos con cefotaxima. Los autores reportan que este antibiótico puede funcionar como ligante tridentado por lo que prepararon los complejos con cobre, zinc y calcio (Fig. 9) La evaluación antibacteriana la realizaron a través del método de microdilución en caldo frente a *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli*. Los resultados demostraron que en todos los casos los complejos metálicos producen mayor inhibición del crecimiento bacteriano que el antibiótico solo, además, encontraron que al usar los complejos de cobre y selenio se requiere menor concentración para inhibir el crecimiento de las bacterias, tanto Gram positivas como negativas. Se conoce que la resistencia que han generado las bacterias hacia este tipo de antibióticos proviene de la presencia de enzimas que rompen el anillo β -lactámico, por lo que se sugiere que la presencia del metal podría estar impidiendo la actividad de esta enzima [Al-Thubaiti et al., 2022].

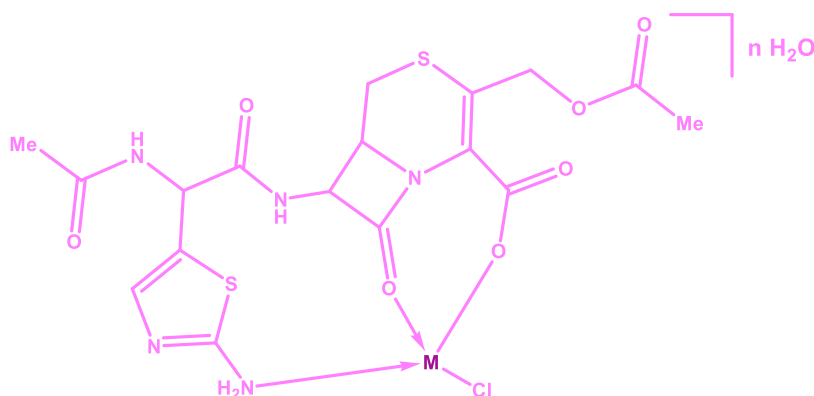


Figura 9. Estructura química propuesta del complejo metálico Cefotaxima con cobre, zinc y calcio, (donde M = metal).

Figure 9. Proposed chemical structure of the Cefotaxime metal complex with copper, zinc and calcium, (where M= metal).

Otro antibiótico de tercera generación que ha sido estudiado es la ceftriaxona. Hamza et al., (2022), prepararon complejos con magnesio, cobre, zinc, hierro y selenio y probaron su actividad antibacteriana mediante el método de difusión en disco frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados mostraron que al usar los complejos con zinc y selenio se obtienen diámetros de inhibición más grandes que al usar solo la ceftriaxona. También se observó una ligera diferencia en cuanto al efecto, advirtiéndose que en las bacterias Gram positivas la inhibición es mayor que en Gram negativas y de forma general los complejos de zinc mostraron mayor actividad que los otros complejos, sin embargo, también se observó que el efecto de estos complejos es menor que el que se obtiene cuando se compara con otro antibiótico del tipo de los aminoglucósidos [El-Megharbel et al., 2022].

Kolkaila et al., (2024) prepararon complejos de ceftizidima con cromo, manganeso, níquel, cobre, cobalto, zinc, cadmio y mercurio para probar su actividad antimicrobiana. Los experimentos fueron extensos en cuanto al número de compuestos probados, controles y número de microorganismos estudiados. Los autores estudiaron *Staphylococcus aureus* (Gram positiva), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Vibrio damsela*, (Gram negativas), mientras que, del grupo de los hongos, estudiaron *Fusarium solani*, *Penicillium oryzae*, *Penicillium oxalicum*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*. Para probar la actividad antimicrobiana, los autores utilizaron el método de difusión en disco y el de microdilución en caldo. De manera general los autores concluyeron que el efecto sobre los microorganismos siempre es mejor al usar complejos metálicos; en el caso de bacterias, el efecto fue mayor para *Pseudomonas aeruginosa*, mientras que en el caso de los hongos no hubo efecto en la inhibición del crecimiento, solo en *Fusarium solani* se logró determinar la CIM la cual es alta comparada con el control [Elasala et al., 2024].

5.5 Tendencias observadas en los complejos metálicos derivados de antibióticos

En conjunto los estudios analizados evidencian que la coordinación de los antibióticos con diversos centros metálicos constituye una estrategia prometedora para potenciar su actividad antimicrobiana frente a microorganismos Gram positivos y Gram negativos, incluidos algunos aislados resistentes. Las diversas investigaciones realizadas recientemente coinciden que la incorporación de un centro metálico puede modificar las propiedades fisicoquímicas del antibiótico, como la lipofilicidad, estabilidad y permeabilidad celular, favoreciendo así la interacción con los blancos biológicos y en consecuencia mejorar la actividad antimicrobiana [Frei et al., 2023].

Los metales de transición más utilizados para el desarrollo de las investigaciones revisadas corresponden a Cu(II), Zn(II), Co(II) y Ni(II); sin embargo, la evidencia disponible indica que no existe un metal universalmente superior, ya que la actividad biológica depende de factores como la naturaleza del antibiótico, el ligante, el estado de oxidación del metal, la geometría del complejo y el microorganismo analizado [Mohamed et al., 2023]. Dentro de los antibióticos abordados en esta revisión las fluoroquinolonas representan el grupo más ampliamente estudiado y muestran las mejoras más consistentes en su actividad, mientras que las sulfamidas, aminoglucósidos y cefalosporinas también presentan resultados prometedores tras su coordinación con metales de transición [Al-Thubaiti et al., 2022].

En general, la evidencia revisada sugiere que el incremento en la actividad antimicrobiana de los complejos metal-antibiótico es consecuencia de la combinación de diversos factores fisicoquímicos y estructurales, más que del efecto aislado del metal. No obstante, aún son necesarios estudios mecanísticos y metodologías de evaluación estandarizadas que permitan establecer relaciones estructura-actividad y facilitar el diseño racional de nuevos metalofármacos con potencial aplicación clínica [Waters et al., 2023]. Las principales tendencias identificadas en los estudios revisados se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Comparación de complejos metálicos derivados de las familias de antibióticos revisadas

Table 1. Comparison of metal complexes derived from the reviewed antibiotic families

Familia de antibiótico	Antibiótico(s) y metal(es) evaluados	Comparación de la actividad antimicrobiana	Posible efecto de la coordinación metálica	Referencia
Sulfamidas	Sulfatiazol con Cu(II) y Co(II)	En ambos estudios, los complejos mostraron mayor actividad que el sulfatiazol libre. Los complejos de Cu(II) presentaron resultados favorables frente a bacterias y hongos, mientras que los de Co(II) no superaron la actividad de los controles comerciales.	Posible modificación de la lipofilicidad, estabilidad y capacidad de interacción con blancos biológicos. El efecto depende del metal, del microorganismo y de las condiciones de evaluación.	Regupathy y Nair (2014); Pontoriero et al. (2017); Chohan et al. (2005); El-Shwiny et al. (2013); Abd El-Halim et al. (2014)
Fluoroquinolonas	Lomefloxacin, ciprofloxacin y enrofloxacin coordinadas con Cu(II), Zn(II), Co(II), Ni(II) y otros metales	Esta familia presentó las mejoras más consistentes tras la coordinación metálica. En la mayoría de los estudios, los complejos fueron más activos que los antibióticos libres frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas.	Posible aumento de la lipofilicidad y permeabilidad celular, modificación de la carga y mayor interacción con la envoltura bacteriana y con blancos intracelulares.	Horozić et al. (2018); Mohamed et al. (2023); Prajapati y Chaturvedi (2023); Elasala et al. (2023); Elasala et al. (2024); Wu et al. (2024)
Aminoglucósidos	Amikacina coordinada o combinada con Zn(II), Cu(II), Fe(III), Cr(III), Mn(II), Co(II), Ni(II), Cd(II) y Hg(II)	La actividad fue variable y dependió del metal y de la concentración. Algunos sistemas con Zn(II) potenciaron notablemente la actividad de la amikacina, mientras que otros complejos mostraron una actividad semejante a la del antibiótico libre.	Posible efecto sinérgico metal-antibiótico, así como modificaciones en la solubilidad, biodisponibilidad e interacción con procesos enzimáticos bacterianos.	Magallon et al. (2022)
Cefalosporinas	Cefotaxima y ceftazidima con Ca(II), Cr(III), Zn(II), Cu(II), Se(IV)	Los complejos mostraron, en general, una mayor actividad biológica que las cefalosporinas libres, aunque la magnitud del efecto dependió del metal y del microorganismo evaluado.	Posible modificación de las propiedades fisicoquímicas del antibiótico y de su interacción con enzimas bacterianas relacionadas con la síntesis de la pared celular.	Al-Thubaiti et al. (2022)

6. Conclusiones

La resistencia bacteriana constituye uno de los desafíos más complejos y urgentes de la medicina contemporánea, con implicaciones directas para la salud pública a escala global. A lo largo de este artículo se ha presentado una revisión integral sobre la evolución de los antibióticos, desde su desarrollo histórico y mecanismos de acción, hasta las estrategias actuales orientadas a contrarrestar la pérdida progresiva de su eficacia clínica. Uno de los principales aportes de este trabajo radica en la integración crítica de investigaciones recientes que exploran la formación de complejos de coordinación entre antibióticos convencionales y centros metálicos como estrategia alternativa para potenciar la actividad antibacteriana. El análisis de diversos grupos farmacológicos —incluyendo sulfamidas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y cefalosporinas— muestra que la coordinación metálica puede modificar propiedades fisicoquímicas clave, como lipofilicidad, estabilidad y biodisponibilidad. En ciertos casos, estas modificaciones se traducen en mejoras significativas de la actividad frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas. No obstante, también queda claro que estos efectos no son universales y dependen críticamente de la naturaleza del antibiótico, del metal empleado, de la geometría del complejo y de las condiciones experimentales utilizadas.

Contribuciones de los autores

Conceptualización, M.D.A.E., D.C.M., M.A.A., J.J., V.R.M.; Investigación, M.D.A.E, D.C.M, J.C.G.R., V.R.M; Redacción-redacción del borrador original, J.C.G.R., K.L.O.L., D.M.M.; Redacción-revisión y edición, D.O.C.M., J.J., D.M.M., V.R.M.; Supervisión, V.R.M. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad de Sonora, a la Facultad Interdisciplinaria de Ciencias Biológicas y de Salud por el financiamiento otorgado al proyecto USO313009067.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

7. Referencias

Abd El-Halim, H.F., Mohamed, G.G., El-Dessouky, M.M.I., & Mahmoud, W.H. (2014). Ligational behaviour of lomefloxacin drug towards Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Th(IV) and UO₂(VI) ions: synthesis, structural characterization and biological activity studies.

- Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 82(1), 8-19. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.05.089>
- Al-Thubaiti, E.H., El-Megharbel, S.M., Albogami, B., & Hamza, R.Z. (2022). Synthesis, spectroscopic, chemical characterizations, anticancer capacities against HepG-2, antibacterial and antioxidant activities of Cefotaxime metal complexes with Ca(II), Cr(III), Zn(II), Cu(II) and Se(IV). *Antibiotics*. 11(7), 967. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070967>
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: a review. *Journal of Pharmaceuticals Analysis* 6(2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Belloso, W. H. (2009). Historia de los antibióticos. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*. 29(2), 102-111. <https://doi.org/10.51987/Rev.Hosp.Ital.B.Aires.v29i2.1048>
- Božić Cvijan, B., Korać Jacić, J., & Bajcetić, M. (2023). The Impact of Copper Ions on the Activity of Antibiotic Drugs. *Molecules*, 28(13), 5133. <https://doi.org/10.3390/molecules28135133>
- Bubna, A.K. (2025). Bacitracin. In: *Therapeutics in Dermatology - Essentials for Clinical Practice*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-95-3803-4_19
- Camacho Silvas, L.A. (2023). Resistencia bacteriana, una crisis actual. *Revista Española de Salud Pública*. 97: e 202302013. <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/93>
- Chohan, Z.H., Supuran, C.T., & Scozzafava, A. (2005). Metal binding and antibacterial activity of ciprofloxacin complexes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 20(3), 303-307. <https://doi.org/10.1080/14756360310001624948>
- Dowling, A., O'Dwyer, J., & Adley, C. C. (2017). Antibiotics: Mode of action and mechanisms of resistance. In: Méndez-Vilas, A. (Ed.) *Antimicrobial Research: Novel bioknowledge and educational programs*. Microbiology Laboratory, School of Natural Sciences, University of Limerick. Formatex Research Center. https://www.researchgate.net/publication/317381477_Antibiotics_Mode_of_action_and_mechanisms_of_resistance
- Durán, L. (2018). Antimicrobial resistance and implications for urinary tract infection treatment. *Revista médica clínica los condes*, 29(2), 213-221. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.01.002>
- Elasala, G.S., Fyala, S.S., & Ali, A.E. (2023). Spectroscopic studies, thermal analysis and molecular docking of Amikacin metal complexes. *Chemistry Research Journal*. 8(2), 32-41. <https://chemrj.org/download/vol-8-iss-2-2023/chemrj-2023-08-02-32-41.pdf>
- Elasala, G.S., Ali, A.E., Gad, W.A., & Kolkaila, S.A. (2024). Synthesis, molecular docking as anti-prostate cancer, and biological evaluation of Ceftazidime transition metal complexes. *Chemistry Research Journal*. 9(3), 190-201. <https://chemrj.org/download/vol-9-iss-3-2024/chemrj-2024-09-03-202-209.pdf>
- El-Megharbel, S.M., Qahl, S.H., Alaryani, F.S., & Hamza, R.Z. (2022). Synthesis, spectroscopic studies for five new Mg(II), Fe(III), Cu(II), Zn(II) and Se(IV) Ceftriaxone antibiotic drug complexes and their possible hepatoprotective and antioxidant capacities. *Antibiotics*. 11(5), 547. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050547>
- Elshobary, M. E., Badawy, N. K., Ashraf, Y., Zatioun, A.A., Masriya, H.H., Ammar, M.M., Mohamed, N.A., Mourad, S., & Assy, A.M., (2025). Combating antibiotic resistance: mechanism,

- multidrug-resistance pathogens, and novel therapeutic approaches: an updated review. *Pharmaceuticals* 18(3), 402. <https://doi.org/10.3390/ph18030402>
- El-Shwiny, W.H., El-Attar, M.S., & Sadeek, S.A. (2013). Metal complexes of enrofloxacin Part I: preparation, spectroscopic, thermal analyses studies and antimicrobial evaluation. *Journal of the Korean Chemical Society*. 57(1), 52-62. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2013.57.1.52>
- Etebu, E., & Ariekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*, 4, 90-101. https://www.researchgate.net/publication/338357904_Antibiotics_Classification_and_mechanisms_of_action_with_emphasis_on_molecular_perspectives
- Frei, A., Verderosa, A.D., Elliott, A.G., Zuegg, J., & Blaskovich, M.A.T. (2023). Metals to Combat Antimicrobial Resistance. *Nature Reviews Chemistry*. 7, 202–224. <https://doi.org/10.1038/s41570-023-00463-4>
- Foti, C., Piperno, A., Scala, A., & Giuffrè, O. (2021). Oxazilidinone antibiotics: chemical, biological and analytical aspects. *Molecules*, 26(14), 4280. <https://doi.org/10.3390/molecules26144280>
- Giono- Cerezo, S., Santos-Preciado, J.I., Morfín-Otero, M., Torres-López, F.J., & Alcantar-Curie, M.D. (2020). Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gaceta Médica de México*. 156, 172-180. <https://doi.org/10.24875/gmm.20005624>
- Ho, C. S., Wong, C. T. H., Aung, T. T., Lakshminarayanan, R., Mehta, J.S., Rauz, S., Macnally, A., Kintsjes, B., Peacock, S.J., Fuentes-Nunez, C., Hancock, R.E.W., & Ting, D.S.J. (2025). Antimicrobial resistance: a concise update. *The Lancet Microbe* 6(1), 100947. <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.07.010>
- Hooper, D.C., & Jacoby, G.A. (2016). Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 6(9), a025320. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025320>
- Horozić, E., Cipurković, A., Ademović, Z., Bjelosević, D., Zukić, A., Kolarević, L., Husejnagić, D., & Hodžić, S. (2018). Synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of some M(II) complexes with Ciprofloxacin. *Journal of Engineering and Processing Management*. 10(2), 16-22. <https://doi.org/10.7251/jepm181002016h> <https://jepm.tfzv.ues.rs.ba/article/id/157/>
- House J.E., & House K.A. (2016). Inorganics substances in biochemical applications. In: *Descriptive inorganic chemistry*. Chapter 23. pp 395-409. 3 edición. Elsevier In. All.
- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 33(3), 300-305. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29109626/>
- Kirmusaoğlu, S., Gareayaghi, N., & Kocazeybek, B. S. (2019). Introductory chapter: The action mechanisms of antibiotics and antibiotic resistance. In: S. Kirmusaoğlu (Ed.), *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85211>
- Magallon, J., Vu, C., Reeves, C., Kwan, S., Phan, K., Oakley-Havens, C.L., Rocha, K., Jimenez, V., Ramirez, M.S., & Tolmasky, M.E. (2022). Amikacin potentiator activity of zinc complexed to a pyrithione derivative with enhanced solubility. *Scientific Reports*. 12:285. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04724-4>

- Masters, P. A., O'Bryan, T. A., Zurlo, J., Miller, D. Q., & Joshi, N. (2003). Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *JAMA Internal Medicine*, 163(4), 402–410. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.402>
- Mohamed, A.A., Ahmed, F.M., Zordok, W.A., El-Shwiny, W.H., Sadeek, S.A., & Elshafie, H.S. (2023). Novel Enrofloxacin Schiff base metal complexes: synthesis, spectroscopic characterization, computational simulation and antimicrobial investigation against some food and phytopathogens. *Inorganics*. 10(11), 177. <https://doi.org/10.3390/inorganics10110177>
- PAHO (2021) <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
- Panigrahi, S.D., Klebba, K.C., Rodriguez, E.N., Mayhan, C.M., Kotagiri, N., & Kumari, H. (2024). Enhancing antibacterial efficacy through macrocyclic host complexation of fluoroquinolone antibiotics for overcoming resistance. *Scientific Reports*. 14:24637. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73568-5>
- Pontoriero, A., Mosconi, N., Monti, L., Bellu, S., Williams, P.A.M., Raimondi, M. Lima, B., Feresin, G.E., Nerli B., & Rizzotto, M. (2017). Synthesis, characterization and biological studies of a cobalt(III) complex of sulfathiazole. *Chemico-Biological Interactions*. 278, 152-161. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.004>
- Prajapati, N., & Chaturvedi, S. (2023). Preparation, structures, and antimicrobial activity of Ni(II) complexes on the base of Enrofloxacin with dicumarol derivative. *Indian Journal of Science and Technology*. 16(12) 931-940. <https://doi.org/10.17485/IJST/v16i12.2445>
- Regupathy, S., & Nair, S. (2014). Studies on the mixed ligand complexes of Copper(II) involving a sulfa drug and some potentially bi or tridentate ligands under physiologically conditions. *Arabian Journal of Chemistry*. 7(6), 1003-1012. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.12.027>
- Sethuvel, D.P.M., Bakthavatchalam, Y.D., Karthik, M., Irulappan, M., Shrivastava, R., Periasamy, H., & Veeraraghavan, B. (2023). β -Lactam Resistance in ESKAPE Pathogens Mediated Through Modifications in Penicillin-Binding Proteins: An Overview. *Infectious Diseases and Therapy*. 12(3), 829–841. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00771-8>
- Suárez, D.F., Consuegra, J., Trajano V.C., Gontijo, S.M.L., Guimarães, P.P.G., Cortés, M.E., Denadai, A.L., & Sinisterra, R.D. (2014). Structural and thermodynamic characterization of doxycycline/ β -cyclodextrin supramolecular complex and its bacterial membrane interactions. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 118, 194-201. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.01.028>
- Szabó, Z.I., Deme, R., Mucsi, Z., Rusu, A., Mare, A.D., Fiser, B., Toma, F., Sipos, E., & Tóth, G. (2018). Equilibrium, structural and antibacterial characterization of moxifloxacin- β -cyclodextrin complex. *Journal of Molecular Structure*. 1166, 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.04.045>
- Torrence, M. E., & Isaacson, R. E. (Eds.). (2003). Microbial food safety in animal agriculture: Current topics. Iowa State Press. <https://doi.org/10.1002/9780470752616>
- Van Bambeke, F., Glupczynski, Y., Mingeot-Leclercq, M.-P., & Tulkens, P. M. (2010). Mechanisms of action. In J. Cohen (Ed.), *Infectious Diseases* (3.^a ed., pp. 1288-1307). Elsevier/Mosby. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00137-4>

- Waters, J.E., Stevens-Cullinane, L., Siebenmann, L., & Hess, J. (2023). Recent Advances in the Development of Metal Complexes as Antibacterial Agents with Metal-Specific Modes of Action. *Current Opinion in Microbiology*. 75, 102347. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2023.102347>
- WHO (2026) <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- WHO Bacterial Priority Pathogens List, (2024). Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
- Wu, X.Y., Liu, Q.Y., Jiang, S., Pan, Z.Y., Dong, J.H., Chen, B.H., Li, J.H., Liu, Y., & He, L. (2024). Copper(II) aromatic heterocyclic complexes of Gatifloxacin with multi-targeting capabilities for antibacterial therapy and combating antibiotic resistance. *Bioorganic Chemistry*. 153, 107938 <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107938>

2026 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>