

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



**Complejos metálicos con potencial aplicación para el
tratamiento de la tuberculosis**

Trabajo de investigación para obtener el grado académico de Bachiller
en Ciencias con mención en Química presentado por:

Celeste Kaori Guillén Chucho

Asesora:

Dra. Paloma Friedda Salas Fernández

Lima, agosto, 2023

Informe de Similitud

Yo, Paloma Friedda Salas Fernández, docente de la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Pontificia Universidad Católica del Perú, asesora del trabajo de investigación titulado **Complejos metálicos con potencial aplicación para el tratamiento de la tuberculosis** de la autora *Celeste Kaori Guillén Chucho*, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 30%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software *Turnitin* el 14/08/2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la Tesis o Trabajo de Suficiencia Profesional, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las pautas académicas.

Lugar y fecha:

Lima, 13 de diciembre de 2023

Apellidos y nombres del asesor / de la asesora: <u>Salas Fernández, Paloma Friedda</u>	
DNI:41656539	Firma 
ORCID: 0000-0002-3410-5885	

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad epidémica causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, que suele afectar principalmente a los sectores más vulnerables de la población mundial, razón por la cual, a pesar de ser prevenible y curable, tiene una alta tasa de incidencia que continúa incrementándose. Aunque en los últimos años dicho incremento estuvo asociado a los impactos negativos de la pandemia del COVID-19 y los conflictos en curso en diferentes partes del mundo, el principal factor que no ha permitido erradicar la enfermedad es la resistencia a los medicamentos que han desarrollado las diferentes cepas de la micobacteria. En ese contexto, existe una urgente necesidad de desarrollo de nuevos compuestos anti-TB eficaces contra la tuberculosis resistente para enfrentar la crisis de salud. Dentro de las estrategias evaluadas para superar la resistencia, los compuestos basados en metales han mostrado ser prometedores.

En este trabajo se presentará una investigación bibliográfica en el uso de iones metálicos para la formación de complejos metálicos con fragmentos o derivados de moléculas bioactivas para tratar la tuberculosis con la finalidad de incrementar su actividad antimicobacteriana. Para ello se abordarán la enfermedad, los tratamientos empleados actualmente y la problemática inherente a esta, así como una revisión de los complejos metálicos antituberculosos reportados en las últimas dos décadas, teniendo en cuenta los posibles mecanismos de acción y los valores de las cantidades mínimas inhibitorias, que hacen de estos una herramienta prometedora.

TABLA DE CONTENIDO

1. TUBERCULOSIS	1
1.1 Sintomatología	1
1.2 Patogénesis.....	2
1.3 Epidemiología y comorbilidades asociadas	4
1.4 Diagnóstico.....	7
2. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO	9
2.1 Vacunas	9
2.2 Intervenciones quirúrgicas	9
2.3 Quimioterapia.....	10
2.3.1 Fármacos de primera línea	11
2.3.2 Tuberculosis farmacorresistente	14
2.3.2.1 Resistencia a los fármacos de primera línea.....	16
2.3.2.2 Tratamiento para la tuberculosis resistente a los medicamentos.....	17
3. TERAPIA A BASE DE METALES	24
3.1 Actividad antimicrobiana de compuestos basados en metales.....	24
3.2 Actividad antituberculosa de complejos metálicos en exploración	26
3.2.1 Complejos de zinc.....	27
3.2.2 Complejos de cobre.....	34
3.2.3 Complejos de hierro	39
4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	49
5. BIBLIOGRAFÍA	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Patogénesis de la tuberculosis y respuesta inmunitaria.	4
Figura 2. Tasas estimadas de incidencia de TB a nivel global, 2021.	5
Figura 3. Tendencia del número estimado de muertes por TB, 2020-2021.....	6
Figura 4. Fármacos de primera línea contra la <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	12
Figura 5. Fármacos de segunda línea contra la <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	18
Figura 6. Sulfadiazina de plata y Ferroquina.....	25
Figura 7. Complejo Zn (II) con RIF como ligando quelante.....	28
Figura 8. Bases de Schiff de quinolina y sus complejos de Zn (II).	30
Figura 9. Complejos de Zn(II) con ligandos hidrazonas.	32
Figura 10. Complejos de Zn(II) con ligandos bases de Schiff de isonicotinoilhidrazida.....	33
Figura 11. Complejos de cobre (II) con hidracidas y bases heterocíclicas como ligandos. ...	35
Figura 12. Complejos de Cu (II) con pirrolil hidrazonas como ligandos.	36
Figura 13. Hidrazonas derivadas de INH y sus complejos de Cu (II).	37
Figura 14. Complejos de ácido fusárico con Cu (II).....	38
Figura 15. Complejo de Cu(II) con cumarina y CIP como ligandos.....	38
Figura 16. Complejo cianoferratos con INH, PZA y sus derivados como ligandos.....	41
Figura 17. Mecanismo de activación del profármaco IQG-607.	42
Figura 18. Activación oxidativa del complejo 32 con H ₂ O ₂	43
Figura 19. Complejos de ferrocenilo preparados con fragmentos derivados de cloroquina e isoniacida.....	44
Figura 20. Sal sódica de 1-óxido de piridina-2-tiol y su complejo de Fe(II).....	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tratamientos farmacológicos para la tuberculosis recomendados por la OMS.....	11
Tabla 2. Clasificación de medicamentos recomendado para usar en regímenes largos para tratar MDR-TB.....	19
Tabla 3. Datos de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> para el complejo Zn-RIF.....	29
Tabla 4. Datos de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> de los ligandos 2-6 y los complejos 7-11 contra <i>M. tuberculosis</i> H37Rv.....	31
Tabla 5. Datos de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> de 37 contra cepas de <i>M. tuberculosis</i> ..	46



ABREVIATURAS

CMI	Concentración mínima inhibitoria
ESAT-6	Objetivo antígeno 6kDa secretado tempranamente
ETB	Etambutol
INH	Isoniazida
InhA	Proteína transportadora de enoil-acilo reductasa
LD ₅₀	Dosis letal media
katG	Enzima catalasa peroxidasa
MA	Macrófago alveolar
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido
OMS	Organización Mundial de la Salud
PZA	Pirazinamida
PZasa	Enzima pirazinamidasa
RIF	Rifampicina
ROS	Especies reactivas de oxígeno
TB	Tuberculosis
MDR-TB	Tuberculosis resistente a múltiples fármacos
XDR-TB	Tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos

1. TUBERCULOSIS

1.1 Sintomatología

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, que ha afectado a los seres humanos desde hace miles de años.¹ La bacteria patógena es transmitida por vía aérea mediante el aerosol expulsado por un paciente con TB cuando estornuda o tose; las partículas secretadas contienen bacilos capaces de iniciar la infección en otro hospedador.² También puede transmitirse por vía digestiva, por ejemplo, a través de la ingesta de la leche de una vaca infectada, aunque esto no es muy común debido a la pasteurización de la leche para consumo humano.¹

Dependiendo de la respuesta del sistema inmunitario del huésped, se pueden distinguir dos formas de TB: TB latente y TB activa.² En la primera, la bacteria está inactiva, lo que implica que el infectado no presenta síntomas y no contagia, pero existe la posibilidad de que desarrolle la enfermedad en algún momento de su vida si no recibe tratamiento.^{2,3} En contraste, en la TB activa, la infección se convierte en la enfermedad de TB propiamente dicha, la cual es contagiosa y desarrolla síntomas que se manifiestan paulatinamente durante semanas o incluso años después de la infección.² Dentro de los síntomas más comunes se listan los siguientes: tos crónica con sangre o moco, fiebre, fatiga, dolor torácico, sudoraciones nocturnas y pérdida de apetito y peso, entre otros.⁴ Se estima que uno de cada diez infectados con la micobacteria puede desarrollar TB activa en alguna etapa de su vida.⁵ En la mayoría de los casos, la infección se encuentra localizada en forma de un granuloma necrótico en el sitio donde inició la infección.⁶ Estos granulomas hipóxicos desencadenan la destrucción pulmonar progresiva hasta desarrollar necrosis, lo cual genera lesiones severas en los pulmones.⁶

La infección usualmente afecta a los pulmones, pero también puede dañar otros órganos como la piel y el hígado, entre otros, que forman parte de los sistemas gastrointestinal, linforreticular, musculoesquelético y reproductivo.^{1,3,5} Esto se manifiesta a través de síntomas

diferentes a los que usualmente se observan en pacientes de TB pulmonar. Por ejemplo, la linfadenitis tuberculosa es una de las TB extrapulmonares más comunes, en la que los ganglios resultan afectados, lo cual genera que estos aumenten de tamaño o aparezcan nuevos ganglios en respuesta inmunitaria a la micobacterias.⁷ También se ha reportado que la TB de los riñones puede manifestarse como sangre en la orina, la TB de la columna puede causar dolor en la espalda y la TB de la laringe puede causar ronquera.⁸

1.2 Patogénesis

La infección de TB comienza con el ingreso de las partículas que contienen bacilos de *M. tuberculosis* a los alvéolos pulmonares del huésped.² A pesar de que estos bacilos no producen toxinas que activen una respuesta inmunológica rápida,⁹ existen factores como el tamaño de la partícula y la calidad del surfactante generado por los neumocitos de tipo II que limitan su capacidad infectiva.^{1,2} Las gotas respiratorias grandes (más grandes que 10μ , μ es una gota de Flügge) no atraviesan las vías respiratorias altas tras quedar sedimentadas y aglutinadas en los ductos respiratorios; mientras que las más pequeñas ($1-5 \mu$) son capaces de alcanzar los alvéolos pulmonares, ya que estas son capaces de mantenerse suspendidas en el aire hasta ser absorbidas por los alvéolos, cuyas paredes solo permiten la difusión de gases.¹ En esta primera instancia, el surfactante producido por los neumocitos o células epiteliales alveolares puede destruir la pared micobacteriana para que así los macrófagos alveolares (MA) puedan destruir los bacilos.² Sin embargo, el rol protector del surfactante también representa un problema, ya que evita el ingreso de anticuerpos a los alvéolos pulmonares debido a la fuerte adherencia de sus células, lo cual impide la entrada del plasma a través de estas.² Sin embargo, los MA, células localizadas en los alvéolos pulmonares, compensan dicha situación, ya que se encargan de limpiar y evitar cualquier inflamación que pueda dañar la estructura alveolar.^{2,9,10} Esto explica por qué no todas las personas expuestas a la micobacteria han sido infectadas, lo

cual sugiere que el individuo debe estar expuesto al patógeno de manera continua para desarrollar tuberculosis activa.^{2,9}

La virulencia del patógeno comienza cuando los bacilos absorbidos en los alvéolos son fagocitados por los MA (Figura 1i), desde donde secretan el péptido especial ESAT-6 (objetivo antígeno 6kDa secretado tempranamente) que evita varios procesos celulares tales como la unión fagosoma-lisosoma y la apoptosis, permitiendo así la supervivencia de los bacilos y su entrada al citoplasma.^{2,10,11} En este punto, el bacilo comienza a multiplicarse e incrementa su concentración, en un período de 5-6 días, hasta desencadenar la necrosis del MA y el rompimiento de la pared celular que ocasiona la diseminación de bacilos, los cuales vuelven a ser fagocitados por otros MA.² Este proceso se repite hasta desencadenar una respuesta inflamatoria mediada por la liberación de quimiocinas y citocinas, las cuales atraen a otras células fagocíticas e inmunitarias.^{2,11} Este escenario puede ser contenido mediante la inducción de la respuesta inmune innata, en la que los linfocitos T son estimulados por la diseminación de los antígenos secretados por la bacteria (Figura 1ii).^{2,11} Los linfocitos T, específicamente los de tipo Th1, activan los MA infectados mediante la síntesis del interferón gamma, permitiendo así el ingreso de células polimorfonucleares como neutrófilos y linfocitos B al MA infectado, lo cual promueve el control de la multiplicación de bacilos, destruyendo los bacilos y evitando la formación de granulomas.^{2,11} Si la respuesta inmunológica es eficiente, los bacilos pueden permanecer encapsulados hasta la reactivación de los granulomas (Figura 1iii), evitando así el progreso de la enfermedad.¹ Esto se conoce como infección de tuberculosis latente, en la que los bacilos permanecen adormecidos hasta ser reactivados nuevamente y desarrollar TB activa, también conocida como tuberculosis de reactivación.¹¹ En caso contrario, cuando la respuesta inmunitaria no es lo suficientemente eficaz o los granulomas erosionan por lesiones caseificantes, la diseminación de las bacterias contenidas desencadena una reinfección con

bacilos, impulsando el desarrollo de la TB activa, tal como se muestra en Figura 1iv.^{2,11} En este caso se trata de tuberculosis primaria.



Figura 1. Patogénesis de la tuberculosis y respuesta inmunitaria.¹¹

1.3 Epidemiología y comorbilidades asociadas

A pesar de ser prevenible y curable, la TB permanece bastante latente actualmente, siendo la causa de aproximadamente 1,6 millones de muertes en 2021 según la Organización Mundial de la Salud (OMS).³ Esto convierte a la TB en la segunda enfermedad con mayor tasa de muertes producto de la infección de un solo patógeno, solo por detrás del COVID-19.³ Según el reporte anual de la OMS se estima que, al menos, la cuarta parte de la población mundial ha sido infectada con la bacteria de la TB, pero solo alrededor del 5% al 10% desarrolla la infección.^{1,5} Si bien representa una problemática global, el número de casos incidentes de TB varía mucho entre países, entre 150-400 casos por cada 100 000 habitantes en la mayoría de ellos, entre las cuales las regiones de Asia Sudoriental (45%), África (23%) y Pacífico Occidental (18%) son las que presentan mayor porcentaje de incidencia.³ Asimismo, cabe mencionar que la región de América representa el 2,9 %, de los cuales Perú y Bolivia son los países con mayor tasa de incidencia en el 2021 (Figura 2).³ Para controlar la epidemia de TB y eventualmente alcanzar el final de esta, la OMS plantea dos objetivos mundiales para 2030: el primero, la reducción del 90% en el número de muertes por TB y el segundo, una reducción del 80% de la tasa de incidencia de TB, ambos en comparación a los niveles registrados en el 2015.⁴

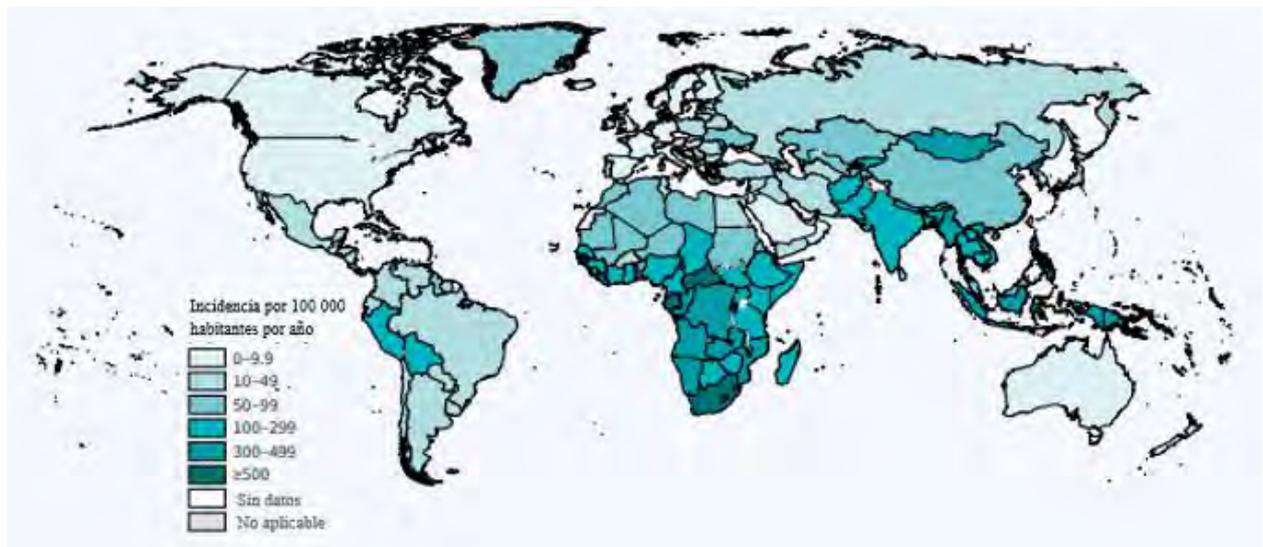


Figura 2. Tasas estimadas de incidencia de TB a nivel global, 2021.³

En algunos países la tasa de incidencia y mortalidad de TB se han reducido a diez casos y una muerte por cada 100 000 habitantes por año, respectivamente.³ Sin embargo, debido a la emergencia sanitaria generada por la pandemia del COVID-19, el acceso al diagnóstico y tratamiento de la TB se ha limitado, llevando a revertir el progreso alcanzado hasta el 2019 respecto a los objetivos mundiales.^{3,4} Esto es evidenciado en el incremento de las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad reportados por la OMS en 2022.³ En la Figura 3 se muestra la tendencia del número estimado de muertes por TB en el período 2000-2021. Debido a la falta de datos fiables sobre el número de casos de tuberculosis y el número de muertes entre el 2020 y 2021, se han empleado sistemas de registro civil y encuestas realizadas en países de bajos y medianos ingresos para generar esta estimación.³

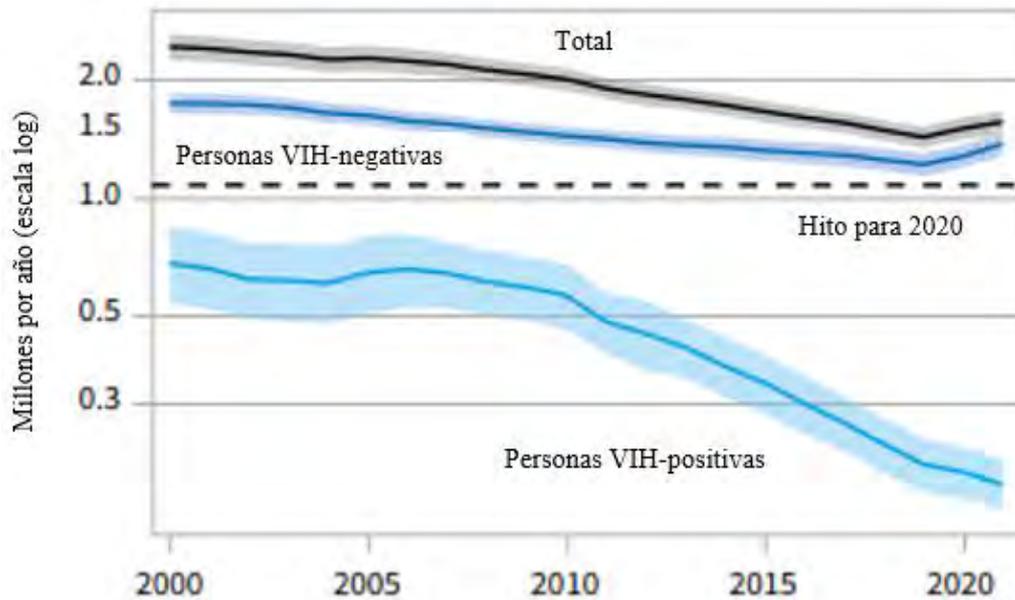


Figura 3. Tendencia del número estimado de muertes por TB, 2020-2021. La línea discontinua representa el objetivo global de reducción del 35% total de muertes, mientras que las sombras representan intervalos de 95% de incertidumbre (Adaptado de 3).

Aunque todos los grupos de edad tienen el mismo riesgo de infectarse, se sabe que el 90% de los infectados son adultos y en su mayoría son varones (56,5% en 2021).³ Además, existen factores clave que incrementan la posibilidad de contraer la infección. Algunos de estos son la pobreza, la desnutrición y las comorbilidades asociadas como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y diabetes tipo 2, especialmente en algunas regiones endémicas.^{1,3,4} De hecho, se estima que en el 2021, el 6,7 % de casos incidentes de TB fueron en personas VIH-positivas, y alrededor del 12% de las muertes por TB fueron personas VIH positivas (51% hombres, 38% mujeres y 11% niños).³ Además, los estudios muestran que los pacientes infectados por VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar TB extrapulmonar y diseminada.⁵

En la Figura 3, también se muestra una línea discontinua horizontal que representa el objetivo global de reducción del 35 % del total de muertes por TB (entre pacientes VIH positivos y negativos) comparado con 2015. Como se observa, hasta el 2019 hubo un progreso significativo, aunque no se alcanzó el objetivo fijado para el 2020; en cambio, el avance fue

revertido desde entonces debido a la emergencia sanitaria afrontada.³ Adicionalmente, las barreras económicas y financieras también afectaron el acceso a los servicios de salud para el diagnóstico y tratamiento de TB, entre los cuales las regiones en desarrollo como África, Asia Sudoriental e India son las afectadas con mayor impacto, llegando a registrar los más altos porcentajes del total de muertes por TB.^{3,12}

1.4 Diagnóstico

Existen varios métodos para diagnosticar la tuberculosis según el tipo de TB del que se sospecha de acuerdo a los síntomas y, por lo general, se requieren varias pruebas para confirmarla. Uno de los métodos más empleados y recomendados por la OMS es la detección molecular rápida como primer diagnóstico.³ De hecho, en el 2021, se diagnosticaron 6,4 millones de casos de TB, de los cuales el 38% fue diagnosticado por la prueba molecular rápida recomendada por la OMS.³ Luego, se realiza una radiografía de tórax para visualizar indicios que sugieran la infección de los pulmones.¹³ Otro de los métodos más antiguos para la detección de la infección de TB es la microscopía de frotis de esputo. Esta prueba es la más usada en países en desarrollo y se suele realizar solo cuando se han observado signos de tuberculosis en la prueba por imágenes (Rayos X).^{13,14} Estos cultivos pueden diferenciar entre las micobacterias tuberculosas y no tuberculosas; siendo los cultivos en medio líquido los más sensibles y más rápidos (10-14 días).⁵ Estos últimos métodos son usados también para el monitoreo durante el tratamiento.¹⁵ En algunos casos, como el de la TB que afecta la parénquima pulmonar, la infección no puede ser diagnosticada mediante imágenes de rayos X o tomografías, de modo que es necesario una biopsia pulmonar quirúrgica para confirmar el diagnóstico.¹⁶⁻¹⁸

La TB extrapulmonar activa es diagnosticada de forma similar a la TB pulmonar, sin embargo, para un diagnóstico definitivo se deben aislar los bacilos de *M. tuberculosis*; por ello, se realizan biopsias para extraer tejido de los órganos afectados.⁵ Asimismo, la Sociedad

Torácica Americana y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América también recomiendan verificar los niveles de adenosina desaminasa e interferón gamma en cualquier líquido secretado por los pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar.¹⁹

Por otra parte, para diagnosticar una infección de TB latente, se utiliza la prueba de Mantoux, que consiste en inyectar un derivado proteico purificado de tuberculina en la piel del antebrazo.¹³ En el caso de que la persona esté infectada, se observará una pequeña protuberancia roja en el punto de aplicación 2-3 días después.¹³

El diagnóstico de la TB también está asociado a factores económicos, por ejemplo, los países con mayor nivel de ingresos son los que tienen mayor acceso a las pruebas de diagnóstico más sensibles, razón por la que presentan mayor registro de diagnóstico en comparación a la regiones más pobres del mundo.³ Es importante subsanar esta disparidad para lidiar eficazmente con la epidemia de TB, ya que según modelos específicos desarrollados por la OMS, el rápido diagnóstico y tratamiento de los casos de TB permitirá desacelerar el incremento de incidencia observado con el fin de restaurar el progreso alcanzado hasta el 2019.^{3,9} Además, una detección rápida y correcta es necesaria para diagnosticar y evaluar la resistencia a los medicamentos, problemática asociada a los tratamientos que será abordada en el siguiente capítulo, con la finalidad de asegurar un régimen de tratamiento eficaz.^{3,15}

2. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

2.1 Vacunas

Aunque las vacunas no pueden prevenir las infecciones pulmonarias primarias, pueden detener la progresión de las infecciones antes de desarrollar la enfermedad clínica.³ Esto es posible por la rápida inducción de las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos Th 1, lo cual impulsa la activación de los MA encargados de destruir a los bacilos absorbidos, inhibiendo así el crecimiento de los mismos y evitando una lesión pulmonar producto de la TB.^{9,20} Actualmente, solo se cuenta con vacunas para prevenir la TB en niños, mas no en adultos. Esta se denomina vacuna de Bacilo de Calmette y Guérin (BCG) y, aunque fue desarrollada hace más de 100 años, continúa siendo ampliamente usada y se estima que aproximadamente 100 millones de bebés la reciben anualmente.^{3,9,20}

Teniendo en cuenta el incremento de casos de infección de TB en los últimos años, resulta necesario el desarrollo de nuevas vacunas orientadas a la prevención de TB, por lo cual es una de las prioridades de la OMS.^{3,21} De hecho, según el reporte de la OMS, hasta setiembre del 2022, 16 vacunas fueron candidatas en pruebas clínicas en fase I, II y III para prevenir la infección y la enfermedad de TB.³ Entre estas destaca la vacuna M72/ASO1E, candidata prometedora para vacuna contra TB para adultos, la cual se encuentra en la fase II de las pruebas clínicas y ha mostrado una protección de 54% contra la TB activa sin problemas de seguridad.²² El desarrollo de este tipo de vacunas es imprescindible para alcanzar los objetivos globales en cuanto a la reducción de las tasas de incidencia y mortalidad de TB.^{3,9,20}

2.2 Intervenciones quirúrgicas

Antes del descubrimiento de los medicamentos anti-TB, la cirugía torácica estaba contemplada en el tratamiento primario de la TB.¹⁸ Sin embargo, actualmente, estas intervenciones se realizan solo para diagnosticar y controlar la infección y secuelas de la TB.¹⁶

Estas son indicadas cuando la quimioterapia antituberculosa no es eficaz, se conocen lesiones pulmonares localizadas o el paciente se encuentra en peligro de muerte inminente como resultado de una hemorragia pulmonar.¹⁷ Algunos médicos consideran oportuno realizar un intervención quirúrgica además de seguir un tratamiento médico, pues existe una mayor probabilidad de recuperación si se diagnostica oportunamente y si se limitan las lesiones a ciertos sectores del pulmón.¹⁶ Las ventajas de este tipo de intervenciones radican en su alta efectividad y sus secuelas menos traumáticas, es decir, que no genera un gran impacto negativo en la calidad de vida del paciente.¹⁶ Esto último está asociado al avance tecnológico de los últimos años, lo cual permite un enfoque quirúrgico mínimamente invasivo como aquellas en las que se emplean videotoracoscopios para examinar el tórax.¹⁸

2.3 Quimioterapia

Desde el descubrimiento de los medicamentos antimicobacterianos en los años 1940s, la TB ha sido tratada efectivamente mediante terapias basadas en regímenes de fármacos anti-TB.^{3,18} En base a la revisión de estudios realizados antes de esta era, se estima que, sin el tratamiento con fármacos, alrededor de 50% de pacientes con TB fenecería entre 5 y 10 años después de ser diagnosticados.¹⁴

Generalmente, la terapia de TB sensible a los antibióticos consiste en un régimen de 4-6 meses de la combinación de 4 medicamentos denominados fármacos de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida), bajo monitoreo clínico.^{3,23} En la Tabla 1 se indican los tratamientos recomendados por la OMS para distintos tipos de pacientes, también se incluye el tratamiento preventivo en caso de exposición a una persona infectada o si padece VIH u otra comorbilidad de riesgo clínico.^{3,23} Regularmente, se reporta la recuperación exitosa de, al menos, el 85% de los pacientes que siguen los tratamientos recomendados.³ De hecho, a pesar de los problemas enfrentados en la pandemia, el 86% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con fármacos de primera línea se recuperaron exitosamente en 2020, lo cual sugiere

que la calidad de atención no resultó completamente alterada, aunque la tasa de recuperación de los pacientes con VIH se mantiene baja.³

Tabla 1. Tratamientos farmacológicos para la tuberculosis recomendados por la OMS (Adaptado de 3).

Paciente objetivo	Régimen
TB pulmonar y extrapulmonar sensible a medicamentos	(H, R, E y Z) por 2 meses + (H y R) por 4 meses
12 años a más con TB pulmonar sensible a medicamentos	(P, H, Z y M) por 4 meses
3 meses – 16 años con TB no grave	(H, R, Z y E) por 2 meses + (H y R) por 2 meses
Personas con alta probabilidad de desarrollar TB (prevención)	(H y P) por 3 meses, (H y R) por 3 meses, (H y P) por 1 mes, R por 4 meses o H por 6 meses

H: isoniacida, R: rifampicina, E: etambutol, Z: pirazinamida, P: rifapentina y M: moxifloxacino

2.3.1 Fármacos de primera línea

Los fármacos anti-TB de primera línea mostrados en la Figura 4 se usan para tratar la TB sensible a los medicamentos.

La isoniacida (INH) (Figura 4) es uno de los fármacos más antiguos y eficaces usados para tratar la TB.²⁴ El medicamento solo es activo contra los bacilos tuberculosos en crecimiento y suele recetarse en dosis de 4-6 mg/kg al día en adultos durante un periodo de 6 meses.²⁵ Este profármaco es absorbido en todos los fluidos y tejidos hasta ingresar a la célula micobacteriana por difusión pasiva, donde es activado por la enzima micobacteriana catalasa-peroxidasa (KatG) mediante dos pasos oxidativos.²⁴ Primero se forma el radical isonicotinoilo y luego ocurre una reacción en la que se libera amoniaco para formar los productos isonicotinamidas.²⁴ Estos productos activos de INH desactivan a la proteína transportadora de enoil-acilo (ACP) reductasa (InhA) dependiente de NADH (nicotinamida adenina dinucleótido) y a la proteína beta-cetoacil ACP sintasa (KasA), ambas componentes esenciales en la síntesis de los ácidos micólicos de la pared celular.²⁶ Esto desencadena la inhibición de la síntesis de la pared celular de la micobacteria, lo cual facilita la fagocitosis de los MA e

induce la lisis celular que posteriormente produce la muerte de la bacteria.^{24,26} La *M. tuberculosis* presenta una alta sensibilidad a INH, con una cantidad inhibitoria mínima (CMI) en el rango de 0,02-0,2 $\mu\text{g/mL}$.^{24,26} No obstante, dentro de los efectos secundarios se ha reportado toxicidad en el hígado y en el sistema nervioso.²⁴ Sin embargo, la alta actividad antimicobacteriana, la buena biodisponibilidad y la facilidad para penetrar la pared celular de la micobacteria que presenta han convertido a INH en uno de los principales fármacos para tratar la TB.^{26,27}

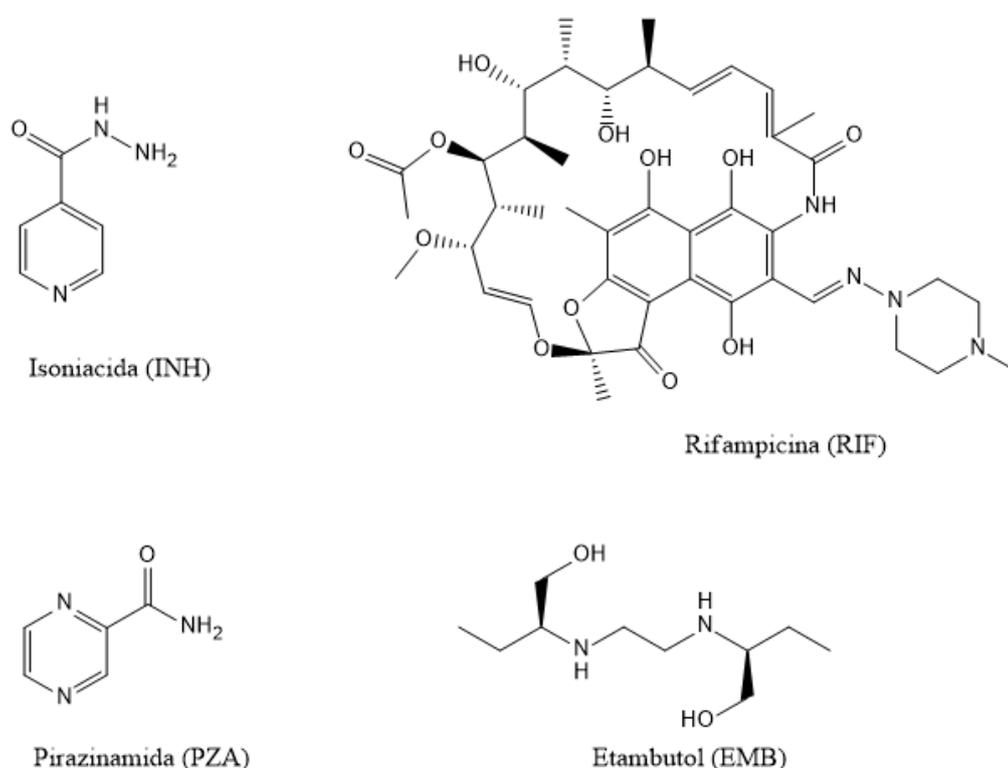


Figura 4. Fármacos de primera línea contra la *Mycobacterium tuberculosis*.

La rifampicina (RIF) (Figura 4) es un antibiótico macrocíclico con una excelente actividad esterilizante debido a su capacidad para inhibir la síntesis de ácidos ribonucleicos en patógenos microbianos como bacterias, hongos y virus.²⁵ El medicamento es activo contra los bacilos que se encuentran en crecimiento o en estado latente y suele recetarse en dosis de 8-12 mg/kg al día o 3 veces por semana en adultos, por un periodo de 6 meses.²⁵ La

M. tuberculosis es extremadamente sensible a RIF, con una CMI en el rango de 0,05-1 µg/mL en medios sólidos y líquidos.²⁴ Por ello, es uno de los principales fármacos empleados para el tratamiento de la TB junto con INH y pirazinamida (PZA).²⁸ Esta actividad anti-TB está asociada a su capacidad para inhibir la enzima encargada de la transcripción y expresión de genes de la *M. tuberculosis* mediante su unión con la subunidad beta de la ARN polimerasa (RNAP) de la micobacteria, codificada por el gen *rpoB*.²⁹ Esta unión bloquea la elongación de la cadena de ARN, lo que posteriormente genera la muerte de los bacilos tuberculosos, aunque no se conoce cómo ocurre esto último.²⁸ Una de las ventajas del fármaco es que prácticamente no presenta reacciones adversas además de algunas molestias gastrointestinales.^{24,25}

El etambutol (EMB) (Figura 4) es un fármaco esencial para el tratamiento de la TB, y con un rol relevante en el tratamiento de la TB resistente a otros medicamentos.²⁴ Este antibiótico solo tiene efecto sobre los bacilos que se replican y se suele recetar en dosis de 15-20 mg/kg al día en adultos, por un periodo de 2 meses.²⁵ La *M. tuberculosis* presenta una alta sensibilidad a EMB, con una CMI en el rango de 0,5-2 µg/mL.²⁴ EMB puede potenciar el efecto de otros fármacos complementarios como aminoglucósidos, rifampicinas y quinolonas y, de hecho, una de las funciones principales de EMB es prevenir el desarrollo de la resistencia a los otros medicamentos de la terapia combinada.²⁵ El mecanismo de acción propuesto para este fármaco sugiere que actúa inhibiendo la biosíntesis de la pared celular de la micobacteria al inducir la acumulación de D-arabinofuranosil-P-decaprenol, lo cual interrumpe la polimerización de un análogo de arabinosa, el arabino, componente de la pared celular.²⁴ Se cree que el objetivo de EMB es la enzima arabinosil transferasa de la micobacteria, codificada por el gen *eBb*.^{24,30} El etambutol presenta una serie de efectos secundarios como mareos, vómitos, dolor de estómago, sarpullido, hinchazón de la cara, ojos y labios, así como dificultad para respirar, por lo que debe dosificarse cuidadosamente y asistir a controles oftalmológicos antes y después del periodo de tratamiento.^{25,30}

La pirazinamida (PZA) (Figura 4) es empleada en regímenes de tratamientos cortos y es un fármaco fundamental para el tratamiento de la TB resistente a múltiples fármacos. La PZA inhibe bacilos semidormidos ubicados en regiones ácidas,²⁴ es decir, su actividad antimicobacteriana solo es potente en condiciones ácidas, como el área intracelular de los MA y áreas de inflamación aguda.^{25,31} Usualmente es recetado en dosis más altas, de 25 mg/kg al día en adultos por un período de 2 a 3 meses cuando los cambios inflamatorios debido a la infección persisten.²⁵ La *M. tuberculosis* presenta una moderada sensibilidad a PZA, con una CMI en el rango de 6,25 a 50 µg/mL.²⁴ Este medicamento es activado por la enzima pirazinamidasa (PZasa) de la micobacteria para convertirse en ácido pirazinoico, la forma activa, mediante una reacción de hidrólisis.³¹ Esta forma activa es protonada en el interior de la micobacteria y liberada hacia el exterior, para luego reingresar a la bacteria, pero esta vez solo los protones son liberados en el interior de la bacteria, mientras que el ácido pirazinoico es bombeado hacia el exterior.³¹ Este proceso cíclico incrementa la acidez en el interior de la micobacteria, lo que posiblemente induce la muerte de la misma.²⁴ Dentro de los efectos secundarios se ha reportado hipersensibilidad y molestias en el sistema gastrointestinal.²⁵

2.3.2 Tuberculosis farmacorresistente

La TB resistente a los medicamentos es una amenaza para la salud pública causada por cepas de *M. tuberculosis* resistente a, al menos, uno de los fármacos de primera línea.²³ Esta resistencia es producto de los largos tratamientos con quimioterapia, el mal uso de los fármacos o el mal cumplimiento del régimen farmacológico.³² Se distinguen dos grupos marcados de TB resistente: TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina e isoniazida, y la TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) causada por cepas resistentes a la rifampicina, más cualquier fluoroquinolona, además de al menos uno de los fármacos bedaquilina y linezolid.³ La detección de la TB-resistente requiere una confirmación bacteriológica de TB, además del diagnóstico y

evaluación de la resistencia a los fármacos mediante el uso de pruebas fenotípicas de susceptibilidad, pruebas moleculares o secuenciaciones del genoma completo, para de este modo determinar la susceptibilidad al fármaco y detectar las mutaciones responsables de la resistencia a cierto medicamento.³³

Para combatir estas cepas de TB-resistente se requiere seguir un tratamiento con fármacos más potentes, razón por la cual, los fármacos de segunda generación fueron desarrollados.²⁴ Estos tienden a ser más tóxicos y requieren un tratamiento más prolongado que los de primera línea, por lo que deben ser administrados bajo la supervisión de personal especializado.²³ La alta actividad antimicobacteriana de estos fármacos debería garantizar un eficaz tratamiento y la prevención de la selección de mutantes resistentes a los fármacos para lograr una curación permanente; sin embargo, la farmacoterapia moderna no ha sido capaz de erradicar la TB.³ De hecho, se estima que la incidencia de la resistencia a los fármacos contra la TB se incrementó entre 2020 y 2021; el 3,6% de casos nuevos de TB y el 18% entre los tratados anteriormente desarrollaron MDR.³ Factores como la disponibilidad de medicamentos, las crisis políticas y sociales y, las diferencias socioeconómicas han contribuido en este incremento. Por ejemplo, no todos los pacientes con la enfermedad o infección pueden cubrir los gastos asociados a los tratamientos completos. Esta problemática es acentuada durante las crisis políticas y sociales, de manera que se produce una elevación de casos con tratamientos incompletos e insuficientes que pueden dar lugar a la resistencia a los medicamentos, lo cual se reflejaría en el incremento de la incidencia de la TB-resistente.²⁸ Además, durante la pandemia de COVID-19, muchos de los pacientes no pudieron acceder a los tratamientos adecuados debido a la emergencia sanitaria;^{3,34} razón por la cual los países en desarrollo como Perú se encuentran en la lista de los países con más alta incidencia de MDR-TB.³

2.3.2.1 Resistencia a los fármacos de primera línea

La resistencia a los fármacos desarrollada por la *M. tuberculosis* está asociada, en la mayoría de casos, a múltiples mutaciones genéticas de la bacteria, tal como se describirá a continuación.³⁵

La resistencia a la INH está asociada a la mutación de varios genes de la micobacteria, pero se cree que la que tiene mayor contribución es aquella que provoca la pérdida de la actividad de la enzima micobacteriana catalasa-peroxidasa (*katG*).^{26,36} Una de las mutaciones más observadas en el gen *katG* es la sustitución de una serina con una treonina en el codón 315, representada como S315T, lo cual se cree que modifica el punto de enlace a INH debido a algunos cambios localizados en los enlaces puentes de hidrógeno, generando así un significativo decrecimiento en la afinidad por INH.³⁶ En consecuencia, no se producen los compuestos activos de INH necesarios para inhibir a la enzima micobacteriana *InhA*, componente esencial en la biosíntesis de la pared celular.²⁶ Además, el completo desconocimiento de todas las contribuciones a la resistencia, hace que su detección sea bastante ambigua y complicada en comparación a la resistencia de otros fármacos como la rifampicina.^{26,28}

Por otro lado, los estudios realizados con las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a RIF han mostrado mutaciones en el gen *rpoB* que codifica a la subunidad beta de la ARN polimerasa de *M. tuberculosis*.³⁷ Estas mutaciones generan cambios conformacionales que alteran las interacciones de enlace con RIF, es decir, se pierde la afinidad por el fármaco, convirtiendo a la micobacteria en una cepa resistente a RIF. Para la detección de este tipo de resistencia, la OMS recomienda los métodos genotípicos Gene Expert/RIF y el ensayo plus MTB-DR.^{3,28}

Por otra parte, se sabe que la resistencia al etambutol surge comúnmente cuando el paciente es expuesto a un régimen prolongado de solo este fármaco.³⁰ Los estudios sugieren que la resistencia al etambutol está asociada a mutaciones puntuales en el gen *embB* que

codifica a la enzima arabinosil transferasa.^{24,30} Se ha reportado que la mayoría de mutaciones ocurren en el operón *embABC*, por lo que se cree que estas son las mutaciones responsables de la resistencia, aunque dichas mutaciones solo ocurren en el 50-60% de todas las cepas resistentes aisladas.²⁴

En cuanto a la resistencia desarrollada a PZA, se cree que es causada por las mutaciones en el gen *pncA*, el cual codifica a la enzima PZasa que activa al medicamento, pues la mayoría de las cepas resistentes presentan mutaciones en dicho gen.²⁴ Debido a estas mutaciones, PZasa pierde su actividad y PZA permanece inactivo al no ser convertido en ácido piranozoico, lo que finalmente resulta en una cepa de MDR-TB.^{24,31}

2.3.2.2 Tratamiento para la tuberculosis resistente a los medicamentos

Los tratamientos de MDR-TB recomendados por la OMS consisten en regímenes de 9-12 meses de bedaquilina-oral o regímenes más prolongados (18 meses a más) que generalmente incluyen una cantidad mínima de medicamentos anti-TB de segunda línea (Figura 5) considerados efectivos, según el historial del paciente.²³ En este marco, la guía de tratamiento para la tuberculosis resistente a los medicamentos de la OMS del 2020 clasificó a los medicamentos anti-TB disponibles actualmente en tres grupos (Tabla 2), en función de su eficacia y perfil de seguridad (toxicidad).

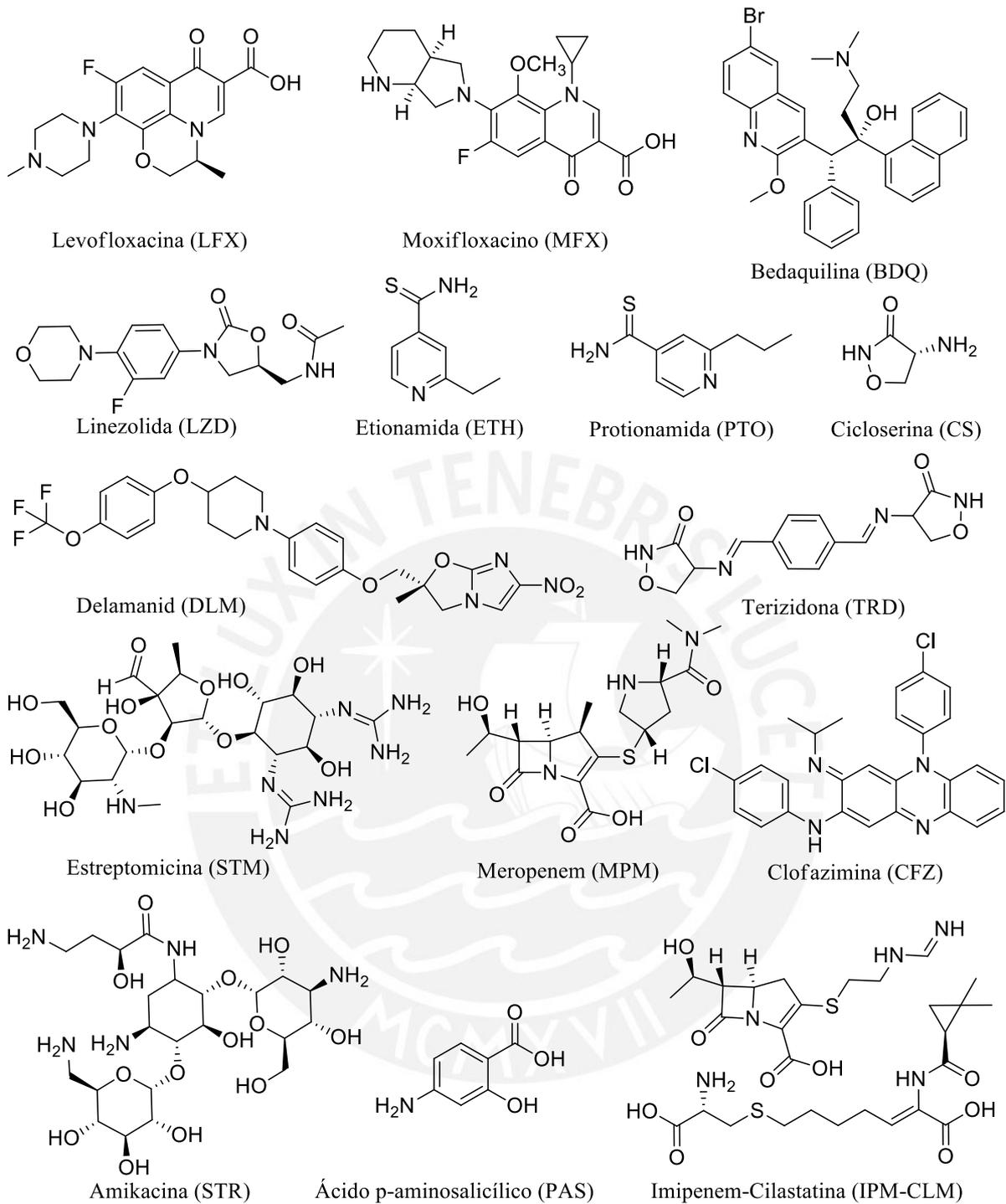


Figura 5. Fármacos de segunda línea contra la *Mycobacterium tuberculosis*.

Tabla 2. Clasificación de medicamentos recomendado para usar en regímenes largos para tratar MDR-TB (Adaptado de 25).

Grupo	Medicamento
Grupo A:	levofloxacinina o LFX
	moxifloxacinina MFX
	bedaquilina BDQ
	linezolid LZD
Grupo B:	clofazimina CFZ
	cicloserina o CS
	terizidona TRD
Grupo C:	etambutol ETB
	delamanid DLM
	pirazinamida PZA
	imipenem-cilastatina o IPM-CLM
	meropenem MPM
	amikacina o STR
	estreptomicina STM
	etionamida o ETH
protionamida PTO	
	ácido p-aminosalicílico PAS

El grupo A incluye a los fármacos de segunda línea considerados más efectivos: las fluoroquinolonas: levofloxacinina y moxifloxacinina; bedaquilina y linezolid, los cuales son recomendados para ser incluidos en todos los regímenes de tratamiento de MDR-TB, siempre que no haya contraindicaciones.²³

Las fluoroquinolonas (FQ), levofloxacinina (LVX) y moxifloxacinina (MFX), son fármacos fundamentales para el tratamiento de MDR-TB. Ambos presentan una alta actividad anti-TB con CMI de 1 µg/mL (LVX) y 0,5 µg/mL (MFX), y suelen recetarse en dosis de 1000 mg (LVX) y 400 mg (MFX) por día en adultos.³⁸ Sin embargo, debido a la potencial cardiotoxicidad de MFX a menudo se prefiere LVX, aunque este también puede generar hepatotoxicidad y trastornos musculoesqueléticos, especialmente en niños.³⁸ Estos fármacos inhiben la enzima ADN girasa de *M. tuberculosis*, conformada por dos subunidades A y dos subunidades B codificadas por *gyrA* y *gyrB*, respectivamente, de modo que bloquea las horquillas de replicación impidiendo el enrollamiento del ADN e interrumpiendo la replicación del ADN.³⁹ También se ha observado resistencia a las FQ, la cual está asociada a las mutaciones

en *gyrA* y *gyrB*, por lo que son usados como marcadores predictivos para el diagnóstico de TB resistente a las FQ.³⁹ En caso de MDR-TB con resistencia a una FQ, la OMS recomienda un régimen de 6 a 9 meses con bedaquilina, pretomanid, y linezolid.²³

La bedaquilina (BDQ) es uno de los últimos fármacos aprobados por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos para su uso individual en un régimen de tratamiento de MDR-TB pulmonar por hasta 24 semanas.⁴⁰ La dosis recomendada para adultos es de 400 mg por día durante las primeras tres semanas y 200 mg tres veces por semana durante las semanas 3 al 24.⁴¹ La BDQ actúa mediante un mecanismo de acción único y específico, que consiste en su unión, con una alta afinidad, a la unidad c de la bomba de protones de la adenosina trifosfato (ATP) sintasa de la micobacteria, inhibiendo así la síntesis de ATP, lo que posteriormente provoca la muerte de la bacteria.⁴² Aunque aún es incipiente (1 de cada 10⁸ organismos), ya se ha reportado la resistencia a la bedaquilina debido a la mutación en el gen *atpE* que limita la capacidad de unión de BDQ a su objetivo.⁴³ Dentro de las reacciones adversas reportadas se encuentran náuseas, dolor de cabeza, sarpullido, dolor en articulaciones y músculos y anorexia, entre otros.⁴⁰

El linezolid (LZD) es un fármaco empleado para el tratamiento de MDR-TB y XDR-TB que puede ser administrado vía oral o intravenosa.⁴⁴ Presenta una excelente actividad antimicrobiana, CMI de 0,125-0,5 µg/mL, con una dosis diaria de 600 mg por día en adultos, reduciéndola a 300 mg si se desarrollan efectos adversos graves debido a su alto riesgo de toxicidad, por lo que debe administrarse bajo un seguimiento riguroso.⁴⁵ Actúa uniéndose al complejo de iniciación 70S de los ribosomas micobacterianos, lo que genera la inhibición de la síntesis de proteínas, pero también puede unirse a las mitocondrias humanas e inhibir la síntesis de las proteínas.⁴⁴ En consecuencia, presenta efectos adversos más perjudiciales mencionados antes; los cuales incluyen supresión de la médula ósea que causa anemia, neuropatía óptica que puede causar ceguera irreversible, entre otros.⁴⁰

El grupo B incluye otros fármacos de segunda línea recomendados como medicamentos de segunda opción: clofazimina (CFZ), cicloserina (CS) o terizidona (TRD). La clofazimina (CFZ) es un fármaco antileproso utilizado para el tratamiento de MDR-TB, cuyo mecanismo de acción en *M. tuberculosis* no se conoce claramente, pero se cree que actúa como un profármaco que es activado mediante la reducción por la NADH deshidrogenasa, para ser reoxidado por oxígeno (O₂) y liberar especies reactivas de oxígeno (ROS) que provocan la muerte de la micobacteria.⁴⁶ La dosis recomendada en adultos es de 100 a 200 mg por día.⁴⁷ Tampoco se conoce el mecanismo de acción exacto de la cicloserina (CS), pero se cree que actúa inhibiendo a las enzimas L-alanina racemasa y D-alanina ligasa encargadas de producir peptidoglicanos necesarios para formar la pared celular; de modo que esta última se debilita y provoca la muerte de la micobacteria.^{24,48} La CS es administrada en dosis de 500-750 mg por día en adultos bajo supervisión psiquiátrica debido a sus efectos adversos.²⁴ Por otra parte, la terizidona (TRD) es un derivado de la combinación de dos moléculas de CS que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular, pero es menos tóxica que CS.⁴⁸

El grupo C incluye todos los fármacos de primera línea y otros de segunda línea (delamanid, imipenem-cilastatina, meropenem, amikacina, estreptomina, etionamida, protionamida y ácido p-aminosalicílico) usados solo si no se pueden usar los del grupo A y B.²³

El delamanid (DLM) es un profármaco derivado de nitroimidazol que es activado por la enzima nitroreductasa dependiente de deazaflavina de la micobacteria para inhibir la síntesis del ácido metoximicólico y el ácido cetomicólico, componentes de la pared celular de *M. tuberculosis*.⁴⁹ La imipenem-cilastatina (IPM-CLM) y el meropenem (MPM) son compuestos carbapenémicos de amplio espectro que actúan inhibiendo la síntesis de componentes vitales de la pared celular de las bacterias, lo que finalmente conduce a la muerte celular.⁴⁸ La amikacina (STR) es un medicamento inyectable anti-TB aminoglucósido, cuyo mecanismo interfiere con la actividad metabólica micobacteriana, ya que bloquea la síntesis de

proteínas.²⁴ La estreptomicina (STM) es un antibiótico del grupo aminoglucósidos-aminociclítoles y fue el primer fármaco utilizado para tratar TB, aunque ahora la OMS lo considera como un fármaco de segunda línea.³ Este fármaco es empleado solo cuando la amikacina no está disponible o existe resistencia hacia esta, y actúa uniéndose al ARNr 16S, lo cual genera una interferencia en la revisión de la traducción que resulta en la inhibición de la síntesis de proteínas.²⁴ La etionamida (ETH) es un análogo estructural de INH, ambos inhiben la biosíntesis de ácido micólico mediante mecanismos similares con dianas moleculares comunes (InhA y katG).³⁵ La protionamida (PTO) presenta una estructura similar a ETH, por lo que se presume que también actúa inhibiendo el mismo objetivo.²⁴ El ácido p-aminosalicílico (PAS) es otro de los primeros fármacos usados para el tratamiento de la TB, cuyo uso como fármaco de primera línea fue suspendido por su elevada toxicidad, pero actualmente es utilizado para el tratamiento de TB-resistente y, aunque su mecanismo de acción nunca fue dilucidado, se cree que inhibe a la enzima micobacteriana timidilato sintasa A, involucrada en la biosíntesis de timina.²⁴

Los regímenes prolongados para tratar MDR-TB deben iniciar con, al menos, cuatro medicamentos anti-TB con mayor probabilidad de ser efectivos (tres agentes del grupo A y al menos uno del grupo B) y continuar con al menos tres de ellos si se suspende la administración BDQ.²³ En caso de usar uno o dos medicamentos del grupo A, se debe incluir los dos medicamentos del grupo B; mientras que, si no se puede garantizar un tratamiento con solo medicamentos de los grupos A y B, se debe completar con medicamentos del grupo C.²³

Por otra parte, los pacientes con XDR-TB son sometidos a regímenes más individualizados siguiendo las directrices actuales de la OMS, las cuales incluyen una óptima selección de los medicamentos de segunda línea teniendo en cuenta el historial del paciente, los resultados de la prueba de susceptibilidad a los medicamentos y los efectos adversos.³ Sin embargo, cabe señalar que con los fármacos usados actualmente la probabilidad de curarse es

menor que la observada en pacientes con TB común.⁵⁰ Por ello, es importante desarrollar nuevas estrategias de terapia que sean más eficaces y que no solo permitan reducir el tiempo de tratamiento, sino también mantener un progreso sostenible en el tiempo.³³ Hasta setiembre de 2022, se reportaron 26 compuestos en evaluación para el tratamiento de la enfermedad de TB en fases I, II y III de pruebas clínicas, entre los cuales se encuentran compuestos nuevos, fármacos reformulados, y combinaciones de estos dos últimos.³



3. TERAPIA A BASE DE METALES

3.1 Actividad antimicrobiana de compuestos basados en metales

Desde hace miles de años, los iones metálicos de Ag, Cu, Hg, Te, Mg y As, entre otros, han sido usados en medicina para tratar diversas enfermedades infecciosas causadas por microorganismos como bacterias, hongos y virus, que han desafiado la existencia de la raza humana.⁵¹ Aunque al principio los conocimientos sobre las propiedades antimicrobianas de los iones metálicos eran limitados, las problemáticas enfrentadas y los avances en la ciencia impulsaron el desarrollo de fármacos basados en metales como alternativa a los antibióticos y antivirales convencionales. Dentro de las primeras propuestas resalta el desarrollo de compuestos orgánicos con arsénico trivalente para tratar la sífilis, trabajo por el cual Paul Ehrlich fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1908.⁵²

Esta estrategia de combinar iones metálicos con moléculas orgánicas activas también ha sido aplicada para enfrentar la resistencia a los antibióticos convencionales, principal problemática asociada a muchas enfermedades infecciosas.^{34,53} En efecto, existen complejos metálicos que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) o se encuentran en pruebas clínicas.⁵⁴ Por ejemplo, la sulfadiazina de plata (Figura 6) es un antibiótico tópico usado para tratar infecciones de heridas por quemaduras, cuya eficacia radica en la sinergia de la actividad antibacteriana de los iones de plata y la sulfadiazina.⁵⁵ En condiciones fisiológicas la sal se disocia liberando iones Ag(I), los cuales se unen a los pares de bases de los ácidos nucleicos y proteínas bacterianas, provocando la inhibición de la transcripción y daños en la membrana bacteriana, respectivamente, que finalmente desencadenan la muerte bacteriana.^{55,56}

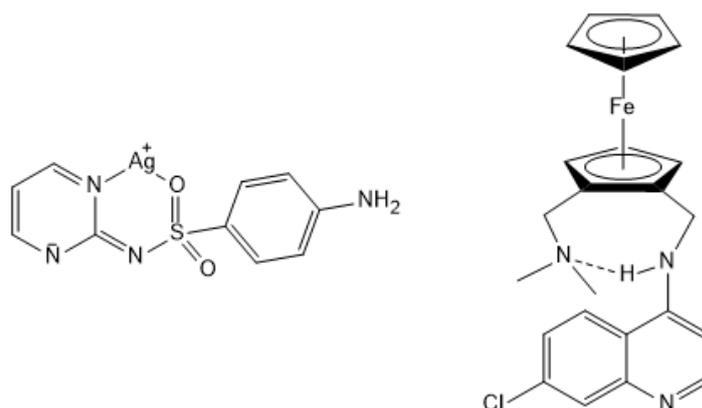


Figura 6. Sulfadiazina de plata (izquierda) y Ferroquina (derecha).

Inicialmente, la sulfadiazina era comercializada debido a su actividad antimicrobiana contra una variedad de microorganismos, sin embargo, a largo plazo, estos desarrollaron resistencia al fármaco como resultado de mutaciones genéticas.⁵⁶ No obstante, la combinación de la sulfadiazina con iones Ag(I) repotenció su actividad y actualmente, es vendido bajo el nombre Silvadene® y utilizado para prevenir y tratar infecciones de quemaduras de segundo y tercer grado.⁵⁴

También se puede destacar a la Ferroquina (Figura 6), compuesto organometálico producto de la integración de un grupo ferrocenilo a un fragmento de la estructura de la cloroquina (CQ), que fue desarrollado para tratar cepas del parásito *Plasmodium falciparum* resistentes a la CQ.⁵³ La inserción del metaloceno promueve cierta conformación en el compuesto (Figura 6), la cual le confiere mayor lipofilicidad respecto a la cloroquina, incrementando así su capacidad para concentrarse en la membrana y en el interior de la vacuola digestiva del parásito.⁵⁷ Ahí, la Ferroquina actúa de manera similar a la CQ, es decir, forma complejos con la hematina para inhibir la formación de hemozoína, lo cual conduce a la muerte del parásito.^{57,58} Adicionalmente, el fragmento metálico proporciona propiedades redox que generan la producción de radicales hidroxilos responsable del incremento de su citotoxicidad.⁵⁸ Durante la fase eritrocitaria del parásito, en las vacuolas se degrada la hemoglobina lo que da

lugar a la liberación de hemo libre y aniones superóxido que dismutan a peróxido de hidrógeno; bajo estas condiciones oxidantes, el ferrocenilo cataliza una reacción redox reversible que genera el ion ferriquinio y radicales hidroxilos, sin afectar la estabilidad de la ferroquina.^{57,58} Estos radicales desencadenan reacciones radicalarias con los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de la membrana, lo cual genera un daño severo en el parásito, y amplifica la actividad antiplasmódica antes de que intervengan los mecanismos de resistencia a la cloroquina.⁵⁸ Este es uno de los factores que lo diferencia de la cloroquina, ya que mediante experimentos de *spin trapping* se ha demostrado que la CQ no es capaz de producir ROS bajo las condiciones químicas del parásito.⁵⁸ La ferroquina es un candidato a metalofármaco antimalárico que actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase II.^{53,54}

Similarmente, la urgente necesidad de fármacos para enfrentar la crisis de salud generada por la TB resistente ha impulsado el desarrollo de complejos metálicos basados en fármacos en uso con el fin de incrementar su eficacia y viabilidad.^{59,60} En este documento, se describirán potenciales metalofármacos desarrollados en las últimas décadas que han mostrado una prometedora actividad específicamente contra la bacteria *M. tuberculosis*, lo que los convierte en candidatos a fármacos para la terapia de la TB.

3.2 Actividad antituberculosa de complejos metálicos en exploración

Uno de los factores principales que contribuye al desarrollo de resistencia a los fármacos antituberculosos está asociado a la dificultad que estos presentan para atravesar la pared celular lipídica de *M. tuberculosis*. No obstante, ajustando la estabilidad y lipofilicidad de las moléculas en forma de complejos metálicos se puede facilitar su difusión en el interior de la célula bacteriana, lo que incrementaría su eficacia.⁶⁰

Aunque actualmente no se utilizan fármacos basados en compuestos de coordinación para el tratamiento de la TB, desde hace décadas se han desarrollado potenciales fármacos basados en complejos de metales, como Ag, In, Cu, Ga, Zn, Fe, Bi, Hg, Mn, Ru, Mo y Ni, que

han mostrado altas actividades antituberculosas.⁶⁰⁻⁶⁵ La ventaja de trabajar con compuestos de coordinación radica en la posibilidad de modificar la disposición espacial y tamaño de los ligandos, así como la labilidad y los diferentes estados de oxidación de los metales, con el propósito de modular sus propiedades cinéticas y termodinámicas.⁵⁴ De este modo, las actividades antibacterianas, tanto del metal como del ligando, se combinan, con la posibilidad de potenciar su eficacia en el tratamiento.

Por otra parte, es conocido que los metales Zn, Cu y Fe son elementos traza esenciales en los organismos vivos porque cumplen roles relevantes en muchos procesos biológicos, ya que forman parte de una amplia gama de macromoléculas.⁶⁶ Además, tienen una importancia crítica en la virulencia de patógenos, como *M. tuberculosis*, de modo que su homeostasis es fundamental para la fisiología de la interacción entre las bacterias patogénicas y el huésped.⁶⁷ En ese sentido, resulta atractivo el desarrollo de fármacos con iones metálicos biorrelevantes, como Zn, Cu y Fe, que puedan ser regulados en la fisiología humana, de tal forma que se reduzcan los problemas de toxicidad.⁶⁸ Por esto, y por la buena actividad antimicobacteriana que han mostrado,^{60,69} en este trabajo se desarrollarán los complejos de zinc, cobre y hierro con ligandos bioactivos.

3.2.1 Complejos de zinc

Con el objetivo de mejorar la penetrabilidad de la RIF en la micobacteria, Pati y colaboradores sintetizaron el complejo Zn-RIF (**1**), en el que RIF coordina al ion Zn (II) mediante los grupos OH alifáticos y fenólicos de su estructura, tal como se muestra en la Figura 7.

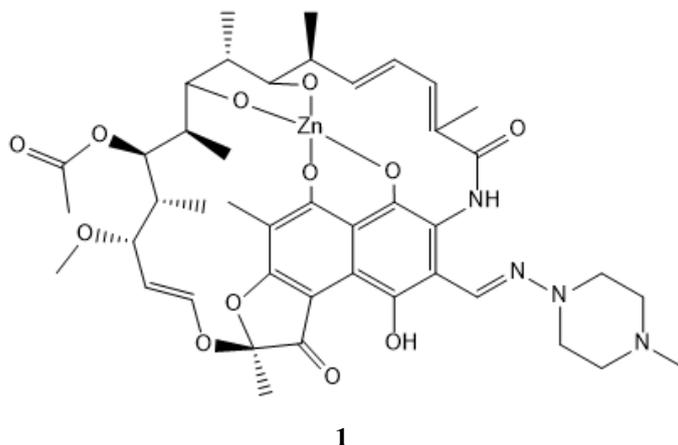


Figura 7. Complejo Zn (II) con RIF como ligando quelante.

Las actividades antibacterianas del complejo **1**, RIF y Zn(II) fueron evaluadas contra las cepas de una micobacteria patogénica, *Mycobacterium smegmatis*, y otra no patogénica, *Mycobacterium bovis*-GCG, que actúa como *M. tuberculosis*, y los resultados se muestran en la Tabla 3. El complejo **1** mostró significativamente una mayor actividad bacteriana en comparación a la RIF libre, pues eliminó un mayor porcentaje de las colonias micobacterianas; asimismo, la cepa de *M. bovis*-GCG fue más susceptible a **1**, ya que este inhibió el 90% del crecimiento de la bacteria con una dosis de 1 µg/mL, mientras que una dosis de 8 µg/mL fue capaz de eliminar a todas las colonias bacterianas por completo en 6 horas.⁷⁰ En contraste, la RIF sola requirió mayor tiempo de incubación y concentración para obtener valores similares a los del complejo, mientras que el ion metálico libre no mostró actividad antimicobacteriana en concentración equimolar.⁷⁰

Tabla 3. Datos de la actividad antibacteriana *in vitro* para el complejo Zn-RIF (Adaptado de 70).

Muestra \ Bacteria	Población bacteriana inhibida (%)			
	<i>M. smegmatis</i>		<i>M. bovis-GCG</i>	
	6 h	24 h	6 h	24 h
Zn-RIF (1 µg/mL)	53	91	90	82
Zn-RIF (8 µg/mL)	83	99	NC	98
RIF (1 µg/mL)	14,2	NA	-	46
RIF (8 µg/mL)	67,5	94	-	86
Zn(NO ₃) (8 µg/mL)	NA	NA	NA	NA

NA: sin actividad y NC: no hay colonias en lo absoluto

Además, como se describió en el primer capítulo, la virulencia de *M. tuberculosis* comienza cuando los bacilos son fagocitados por los MA,¹¹ de modo que idealmente los compuestos antimicobacterianos también deben ser capaces de penetrar dichas células. Por ello, el grupo de Pati también evaluó la actividad anti-TB de **1** en MA infectados con la cepa *M. smegmatis*; en 24 horas, dosis de 1 y 20 µg/mL del complejo **1** eliminaron el 50% y 98% de la carga bacteriana intracelular, respectivamente, mientras que concentraciones similares de RIF solo redujeron el 2,7% y 91% de la bacteria en condiciones experimentales similares.⁷⁰ Posteriormente, para verificar que el efecto producido por el compuesto **1** no se debe a la reducción de viabilidad de los MA, también se estudiaron los efectos citotóxicos de **1**, RIF y Zn(II) en MA de ratón mediante ensayos de viabilidad celular. No se observaron efectos citotóxicos en concentraciones bactericidas de **1**, lo cual sugiere que la alta actividad antibacteriana observada está directamente asociada con la capacidad del complejo **1** para penetrar y permanecer en los MA por tiempos extendidos.⁷⁰ Aunque se desconoce el mecanismo por el que actúa el complejo **1**, se cree que el ion metálico incrementa la lipofilicidad de RIF, lo cual mejora la penetración a la membrana bacteriana y facilita la difusión de RIF en el interior de la bacteria, donde inhibe la síntesis del ARN bacteriano.⁷⁰ Las muy buenas propiedades bacteriostáticas y la baja toxicidad de **1** lo convierten en un candidato prometedor para aplicaciones terapéuticas como alternativa a RIF.

También se ha mostrado interés en los derivados de la quinolina, compuesto heterocíclico bioactivo, como ligando debido a sus propiedades biológicas contra un amplio espectro de microorganismos y a que se encuentran en una variedad de compuestos naturales.^{58,71,72} Por ejemplo, Mandewale y colaboradores reportaron la síntesis de bases de Schiff de quinolina **2-6** y sus complejos de Zn (II) **7-11**, mostrados en la Figura 8, como inhibidores de *M. tuberculosis*. Estos compuestos mostraron muy buenas actividades antimicobacterianas *in vitro* contra la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*, los valores de CMI se presentan en la Tabla 4. Para los complejos metálicos **7-11** se obtuvieron valores de CMI en el rango de 1,6–3,2 $\mu\text{g/mL}$ (2,0–4,9 μM), los cuales son comparables a los observados para los fármacos anti-TB de primera línea en condiciones experimentales similares.⁷³ Asimismo, también se observó que los complejos **8-10** presentan mayor actividad que los ligandos libres, lo cual podría estar asociado nuevamente al incremento de la lipofilidad de las moléculas al coordinar al ion metálico, lo que facilita su difusión a través de la pared celular bacteriana.⁷² También se evaluaron las actividades anti-TB de complejos de Cu(II) con los ligandos **2-6**, pero estos no mostraron una significativa actividad contra *M. tuberculosis*, ya que presentaron valores de CMI de 50-100 $\mu\text{g/mL}$.⁷³

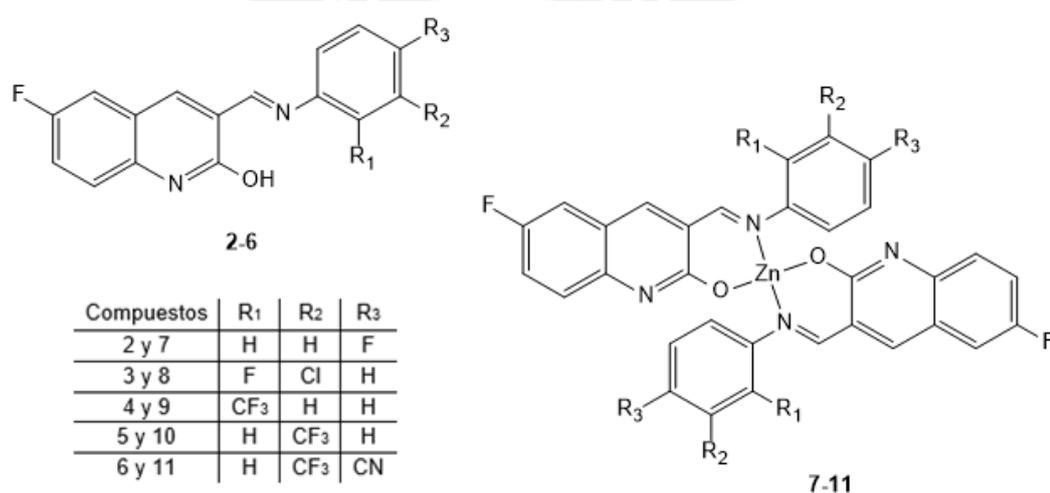


Figura 8. Bases de Schiff de quinolina y sus complejos de Zn (II).

Tabla 4. Datos de la actividad antibacterial *in vitro* de los ligandos **2-6** y los complejos **7-11** contra *M. tuberculosis* H37Rv (adaptado de 73).

Compuesto	CMI (µg/ml)	Compuesto	CMI (µg/ml)
2	1,600	7	3,120
3	12,500	8	3,120
4	3,120	9	1,600
5	6,250	10	3,120
6	1,600	11	1,600
Pirazinamida	3,125	Estreptomina	6,250
Ciprofloxacino	3,125	6-F-2-HQL*	6,250

*6-F-2-HQL: 6-fluoro-2-hidroxiquinolina-3-carbaldehído

Mandewale y colaboradores también sintetizaron y evaluaron la actividad anti-TB de derivados de hidrazonas de quinolina y sus complejos metálicos. En la Figura 9 se muestran las estructuras químicas de los complejos metálicos de Zn (II) **12** y **13**, los cuales mostraron las más altas actividades anti-TB contra la cepa H37Rv de *M. tuberculosis* en ensayos *in vitro*, con CMI de 8,00 µM o 5,95 µg/mL (**12**) y 7,42 µM o 6,00 µg/mL (**13**), los cuales serían comparables a los valores reportados para los complejos **7-11**.⁷² Además, estas actividades fueron superiores a las exhibidas por los ligandos libres con valores de CMI de 73,36 µM y 67,35 µM respectivamente, y comparables a los fármacos de referencia: ciprofloxacino (9,41 µM), STM (10,74 µM) y PZA (25,34 µM), los cuales se usaron para evaluar la potencia de los compuestos.⁷² Al igual que en los complejos descritos anteriormente, el incremento de la actividad anti-TB posiblemente está asociado a las propiedades resultantes de la interacción entre los ligandos quelatos y el ion metálico, las cuales mejorarían la anfifilicidad y la solubilidad del compuesto, haciéndolo adecuado para atravesar la pared celular lipídica de la bacteria, y así poder inhibir enzimas bacterianas al interactuar con los sitios de unión del metal.⁷² Particularmente, estos complejos inhibirían a la enzima micobacteriana ADN girasa, proteína necesaria para la multiplicación del ADN de la bacteria, provocando así la muerte celular.⁷²

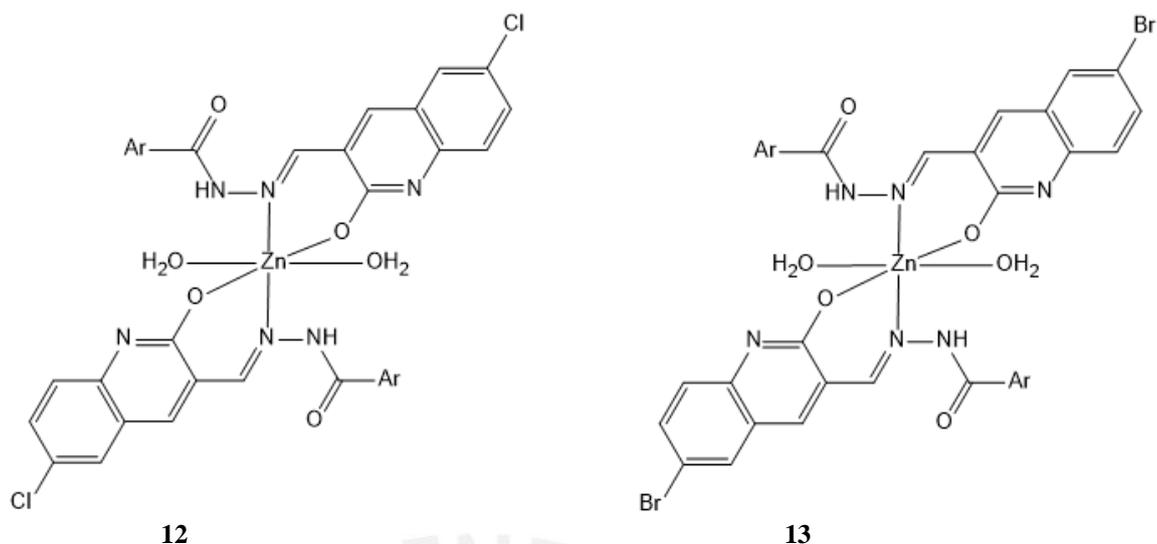


Figura 9. Complejos de Zn(II) con ligandos hidrazonas.

Por otro lado, Chohan y colaboradores reportaron la síntesis y la evaluación *in vitro* de la actividad antimicrobiana de bases de Schiff de isonicotinoilhidrazida, ligando bidentado que permite la formación de anillos quelatos estables, y sus complejos metálicos de Zn(II) **14** y **15** (Figura 10). Los compuestos son estables al aire y la humedad, y activos contra una amplia variedad de hongos y bacterias, entre los cuales se encuentra la *M. tuberculosis*.⁷⁴ La actividad antimicobacteriana de los ligandos se incrementó significativamente al coordinar a los iones Zn(II): el ligando libre del complejo **14** era inactivo y el ligando de **15** presentaba una CMI mayor a 100 $\mu\text{g/mL}$, mientras que sus complejos mostraron valores de CMI de 10,00 $\mu\text{g/mL}$ (**14**) y entre 10 y 25 $\mu\text{g/mL}$ (**15**).⁷⁴ Esto sugiere que la potencia de los compuestos no coordinados fue mejorada al coordinar los iones metálicos, similar a los compuestos descritos en este capítulo.

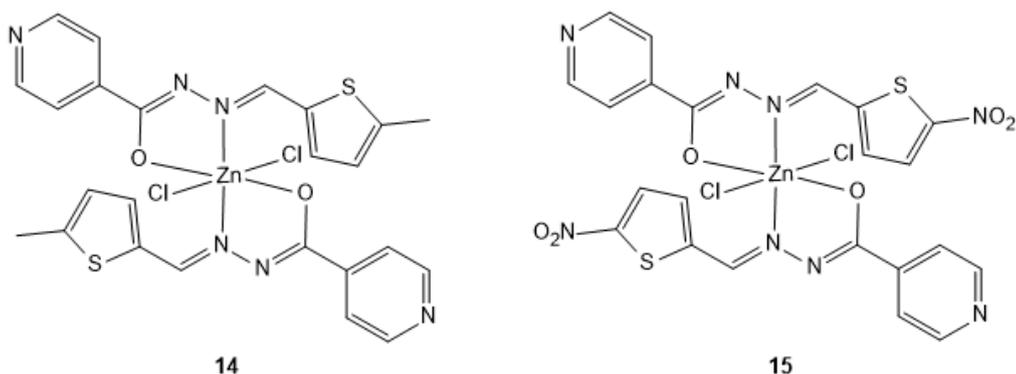


Figura 10. Complejos de Zn(II) con ligandos bases de Schiff de isonicotinoilhidrazida.

En esta sección se observó que la coordinación con Zn(II) incrementa significativamente la actividad anti-TB de los compuestos empleados como ligandos. El complejo **1** fue el que mostró una mejor actividad anti-TB de entre los complejos descritos, ya que la adición del ion metálico incrementó significativamente la actividad de RIF, fármaco extremadamente sensible a la *M. tuberculosis* (0,05-1 $\mu\text{g/mL}$). Se ha hipotetizado que estos complejos ejercen este efecto mejorado incrementando la lipofilicidad del compuesto, lo que permite una mejor penetración de la pared celular micobacteriana. En ese sentido, la actividad superior del complejo **1** con respecto a los demás complejos de Zn(II) descritos podría atribuirse, además de a la propiedad anti-TB inherente al ligando, al efecto macrocíclico que ejerce RIF sobre el ion metálico, lo cual potencia el efecto quelante con respecto al generado por los otros ligandos bidentados descritos. Sin embargo, se requieren más estudios para dilucidar el mecanismo de acción anti-TB de estos complejos y su estabilidad en pH fisiológico. Además de la RIF, entre los ligandos con buenas actividades antibacterianas resaltan los fragmentos de derivados de quinolinas, específicamente las bases de Schiff de quinolina, ya que sus complejos **7-11** mostraron menores valores de CMI con respecto a los demás ligandos bidentados descritos. En el caso de los complejos con ligandos bidentados descritos en esta sección, el incremento de la actividad anti-TB con respecto a sus ligandos estaría asociado a la coordinación del ion metálico con los átomos donantes de nitrógeno y oxígeno de los enlaces HC=N y C-O. Se ha

sugerido que estos grupos son necesarios para la actividades de ciertas enzimas, por lo que cuando se encuentran coordinando a los iones metálicos propiciarían la inhibición enzimática.⁷⁴ Por ello, se sugiere explorar más compuestos análogos y sus respectivos complejos de Zn, de modo que puedan ser considerados para el tratamiento de la TB en combinación a los fármacos usados actualmente.⁷²

3.2.2 Complejos de cobre

Paixão y colaboradores reportaron los complejos de cobre (II) **16** y **17** (Figura 11) con ligandos hidracidas y bases heterocíclicas que han mostrado actividad antibacteriana contra la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*.⁷⁵ Estos complejos presentaron valores de CMI de 10 μM o 6,27 $\mu\text{g/mL}$ (**16**) y 10,1 μM o 6,48 $\mu\text{g/mL}$ (**17**), menores al de los ligandos libres (CMI > 25 μM), pero mayores al de RIF (CMI 0,03 μM) en las mismas condiciones experimentales.⁷⁵ Los valores de CMI similares para ambos complejos sugiere que estos actúan mediante el mismo mecanismo de acción. Además, la actividad antimicobacteriana prácticamente se duplicó con respecto a los ligandos libres, lo que sugiere que la coordinación a los iones metálicos potencia su actividad bacteriana, es decir, ocurre una sinergia entre las propiedades anti-TB del ligando y los iones cobre (II).⁷⁵ Esto probablemente esté asociado con el incremento de la lipofilidad del complejo debido a la formación de anillos quelato, lo cual mejora la penetración de estos en la membrana lipídica bacteriana.⁷⁶ También se evaluaron las citotoxicidades de los compuestos en células epiteliales de cáncer de mama (MDA-MB-23); los resultados indican que los complejos **16** (IC₅₀ 8,8 μM) y **17** (IC₅₀ 5,5 μM) son significativamente tóxicos, lo cual está asociado a su capacidad para inducir la muerte celular apoptótica y a su disposición para unirse al ADN.⁷⁵

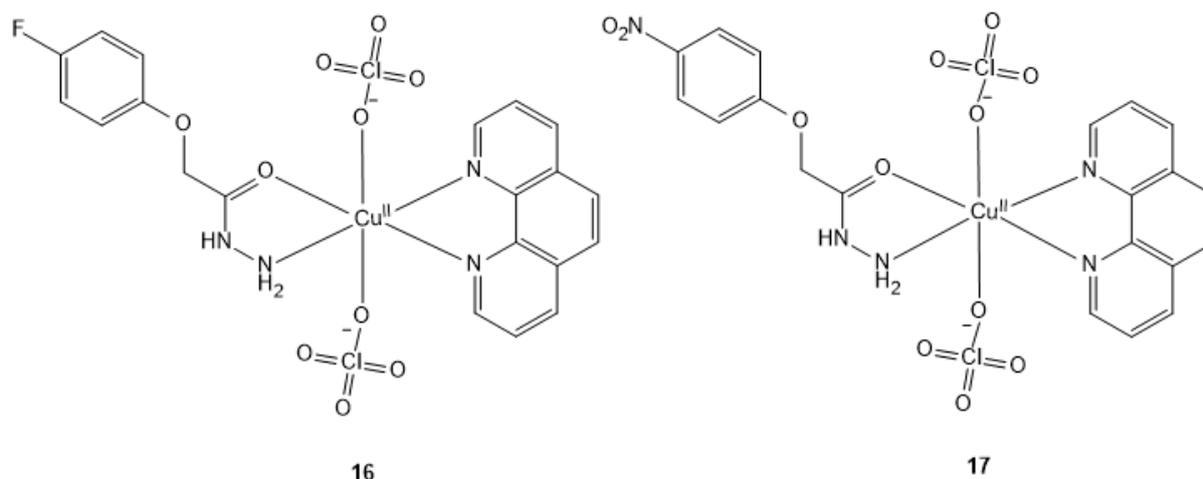


Figura 11. Complejos de cobre (II) con hidrazidas y bases heterocíclicas como ligandos.

Joshi y colaboradores reportaron la síntesis de complejos de cobre (II) con hidrazonas de pirrolilo y la evaluación de su actividad anti-TB contra la cepa *M. tuberculosis* H37Rv, cuyos resultados fueron comparados con los fármacos de referencia INH, RIF y PZA. Los complejos **18** y **19** (Figura 12) exhibieron una alta actividad antitubercular comparable a la de los fármacos de primera línea, INH (CMI 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y RIF (CMI 0,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$), con un valor de CMI de 0,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para ambos.⁷⁷ El hecho de que ambos complejos presenten la misma CMI sugiere que actúan mediante el mismo mecanismo de acción. Asimismo, ambos complejos mostraron un claro incremento en la actividad anti-TB en comparación a sus ligandos libres, los cuales muestran un CMI de 3,12 $\mu\text{g}/\text{mL}$.⁷⁷ Además, los complejos mostraron una baja citotoxicidad en células de cáncer de pulmón humano A549, **18** (IC_{50} 281 μM) y **19** (IC_{50} 305 μM). También se evaluó la actividad de inhibición y toxicidad de los ligandos y complejos contra la enzima bacteriana InhA, objetivo farmacológico importante debido a que no existe su homólogo en los humanos. Ambos complejos exhibieron 100% de unión con la enzima y una alta toxicidad (IC_{50} 2,4 μM), lo que sugiere que los complejos actúan inhibiendo dicha enzima.⁷⁷ Esto fue confirmado mediante estudios de simulación de acoplamiento, los cuales mostraron que los complejos **18** y **19** se une principalmente con el sitio de unión al sustrato de InhA.⁷⁷ En general,

la buena actividad anti- TB, la baja toxicidad y la alta actividad inhibitoria de InhA sugieren que los complejos **18** y **19** son agentes antituberculosos prometedores.

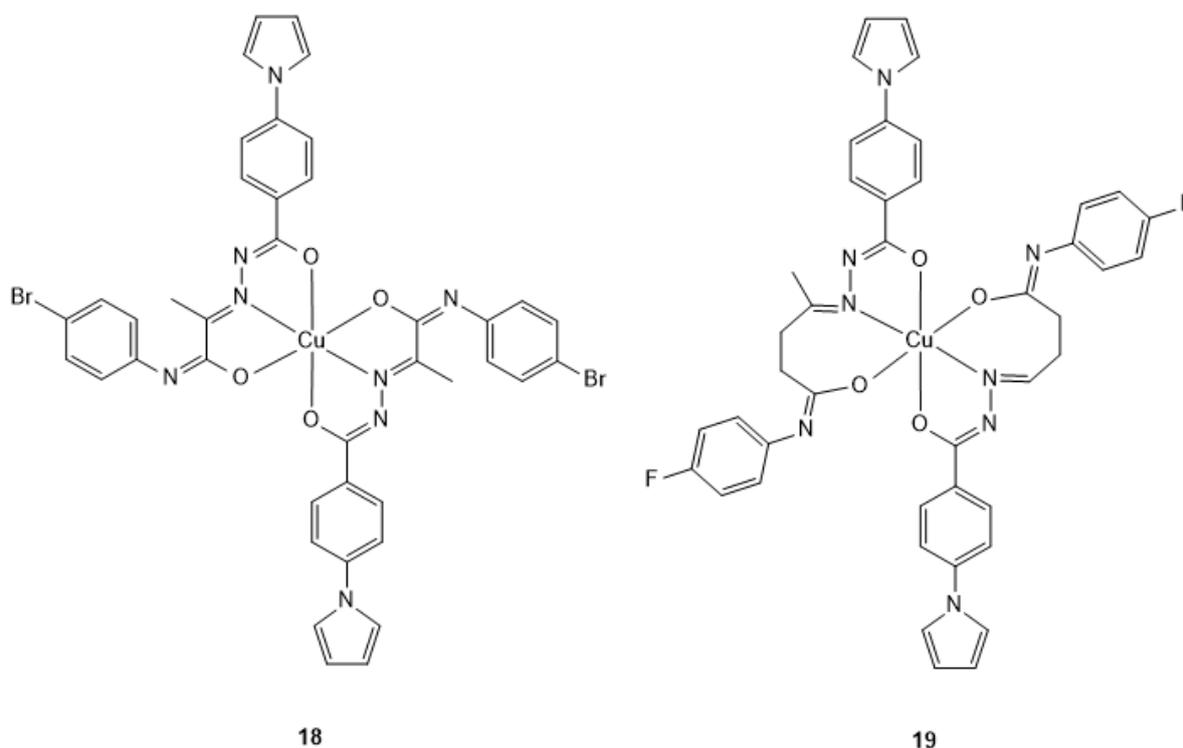


Figura 12. Complejos de Cu (II) con pirrolil hidrazonas como ligandos.

Por otra parte, Firmino y colaboradores han reportado complejos de cobre (II) con hidrazonas derivadas de INH con potente actividad antimicobacteriana.⁷⁸ En la Figura 13 se muestran las estructuras de las hidrazonas más activas (**20** y **21**) y sus complejos de cobre (**22** y **23**), los cuales mostraron potentes actividades contra *M. tuberculosis* H37Rv con valores de CMI de 0,85 μM o 0,31 $\mu\text{g/mL}$ (**22**) y 1,58 μM o 0,63 $\mu\text{g/mL}$ (**23**).⁷⁸ Estos valores son incluso menores a los obtenidos para los ligandos libres, 13,79 μM (**20**) y 2,60 μM (**21**), y INH (2,2 μM) al ser evaluados en las mismas condiciones experimentales.⁷⁸ Estos resultados, además, muestran que la sustitución del hidrógeno en el carbono de la imina en **20** por un grupo metilo (**21**) quintuplica su potencial antitubercular, mientras que la acomplejación del ion de cobre (**22**) lo hace 15 veces más efectivo; esto sugiere que la alta actividad del complejo es producto del efecto sinérgico entre el metal y el ligando.⁷⁸ Por otro lado, cabe señalar que

aunque **21** es más activo **20**, su complejo **23** es dos veces menos activo que **22**, lo cual sugiere que los complejos metálicos actúan mediante un mecanismo de acción diferente al de los ligandos. Además, los complejos presentaron actividades comparables a la observada para INH, lo que sugiere que podrían ser atractivos candidatos como fármacos antituberculares.⁷⁸

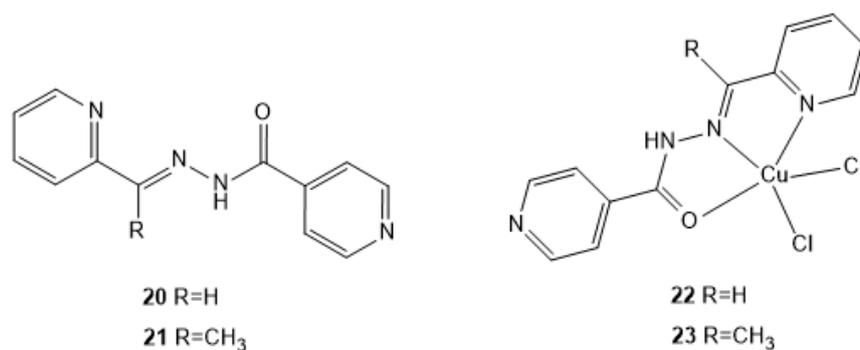


Figura 13. Hidrazonas derivadas de INH y sus complejos de Cu (II).

En base a la buena actividad observada para los derivados de INH y a la similitud estructural entre el ácido isonicotínico, metabolito principal de la INH, y el ácido fusárico (FA), también se ha evaluado la actividad antimicobacteriana del complejo de Cu(II) de este último **24** (Figura 14).⁷⁹ Los ensayos antimicobacterianos mostraron que **24** presenta una buena actividad inhibitoria (CMI 10 µg/mL o 0,023 µM) contra la cepa *M. tuberculosis* H37Rv, con similares grados de inhibición que el EMB (CMI 0,016-0,031 µM); mientras que frente a cepas MDR clínicas aisladas presenta grados inhibitorios moderados (CMI 30-40 µg/mL).⁷⁹ Además, la actividad inhibitoria contra *M. tuberculosis* H37Rv del complejo fue mayor a la observada para el ligando FA (CMI 40 µg/mL).⁷⁹ Aunque no se ha reportado el mecanismo de acción del complejo, se sabe que FA es capaz de dañar la membrana celular bacteriana y de inducir la peroxidación lipídica debido al carácter lipofílico que le confiere su cadena lateral alifática.⁸⁰ Entonces, la mejora de la actividad antimicobacteriana del complejo **24** respecto al ligando puede estar asociada al incremento de la lipofilidad del compuesto al coordinar al ion

metálico, lo cual potencia su capacidad para penetrar la pared celular micobacteriana e inhibir el crecimiento bacteriano.^{79,80}

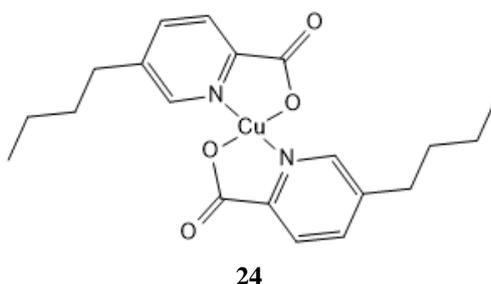


Figura 14. Complejos de ácido fusárico con Cu (II).

También se ha estudiado la actividad antimicobacteriana de complejos de Cu(II) con ligandos mixtos, con la finalidad de facilitar el transporte intercelular de los fármacos; por ejemplo, en la Figura 15 se muestra el complejo **25**, que tiene por ligandos al fármaco ciprofloxacino (CIP) y un derivado de 3,4-benzocumarina.⁸¹ Los ensayos *in vitro* mostraron que el complejo **25** presenta una potente actividad antimicobacteriana (CMI 9,28 $\mu\text{g/mL}$) contra la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*, incluso mayor que la observada para los fármacos de primera línea y segunda línea, como INH (CMI 20 $\mu\text{g/mL}$), RIF (CMI 500 $\mu\text{g/mL}$), EMB (CMI 40 $\mu\text{g/mL}$) y STM (CMI 60 $\mu\text{g/mL}$), en las mismas condiciones experimentales.⁸¹ También se reportó que la acomplejación del cobre mejora la actividad antituberculosa de los ligandos,⁸¹ similar a los complejos descritos previamente en esta sección.

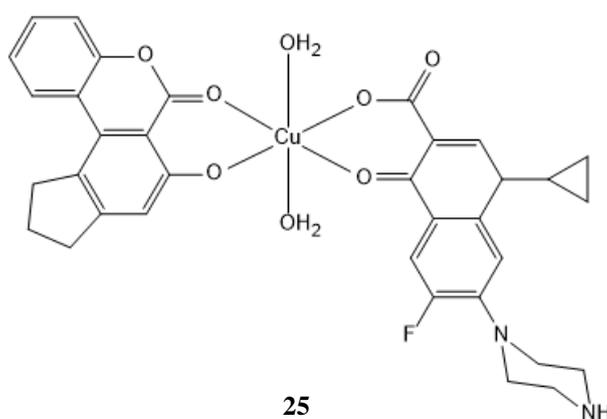


Figura 15. Complejo de Cu(II) con cumarina (izquierda) y CIP (derecha) como ligandos.

En esta sección se observó que la coordinación con Cu(II) incrementa significativamente la actividad anti-TB de los ligandos. Entre ellos, los complejos **18**, **19**, **22** y **23** mostraron una mayor actividad antimicobacteriana con respecto a los demás complejos de Cu(II) descritos, ya que presentaron los valores de CMI más bajos y comparables a los mostrados por los fármacos anti-TB de primera y segunda línea. Esto probablemente está asociado a que los ligandos tridentados de dichos complejos presentan fragmentos estructurales similares a INH y al hecho de que presentan una mayor cantidad de enlaces HC=N, los cuales no solo mejoran el efecto quelante y la lipofilicidad del compuesto, sino que favorecerían la generación de especies radicales y la inhibición de enzimas que conducirían a la muerte bacteriana.⁷⁴ Por otro lado, además de la mejora de la permeabilidad a través de la pared celular bacteriana, el incremento de actividad también podría estar asociado a las propiedades redox del cobre o a la capacidad de los ligandos para interferir con el transporte de cobre por las proteínas chaperonas a través de una regulación positiva del estrés oxidativo.⁸² Por otro lado, al igual que en los complejos de Zn, en su mayoría, los ligandos más activos contra *M. tuberculosis* descritos en esta sección presentan fragmentos de hidracida y INH, de modo que se sugiere explorar compuestos análogos. Asimismo, los complejos descritos presentaron CMI $\leq 10 \mu\text{g/mL}$. Estos hallazgos son notables y motivan futuros estudios de los compuestos que determinen el rol que cumple el cobre y su toxicidad.

3.2.3 Complejos de hierro

Aproximadamente, la mitad de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la INH aisladas han mostrado alteraciones en los genes codificadores de la enzima catalasa peroxidasa (katG), proteína encargada de la activación enzimática del profármaco INH.²⁷ En cepas de *M. tuberculosis* susceptibles a INH, este es activado por una reacción de transferencia de electrones catalizada por katG, en la que se producen ROS y radicales orgánicos.^{27,83} Los estudios mecanísticos realizados sugieren que se forman radicales acil isonicotínicos como

especies intermediarias, las cuales reaccionan con NADH para formar el aducto INH-NAD, encargado de inhibir la enzima InhA micobacteriana, proteína esencial en la biosíntesis del ácido micólico, componente esencial de la pared bacteriana.²⁷ Por consiguiente, el uso de metales para el desarrollo de compuestos derivados de INH capaces de autoactivarse debido al potencial catalítico que estos ofrecen, es una estrategia atractiva para superar la resistencia observada.⁵⁴ En particular, el uso de complejos cianoferratos es de interés debido a la capacidad de estos para promover la oxidación de ligandos orgánicos mediante reacciones de transferencia electrónica de esfera interna (transferencia de electrones intramolecular).²⁷ Por ejemplo, en la Figura 16 se muestran los complejos de cianoferratos con ligandos INH (**26**) y compuestos análogos a INH (**27-30**) reportados por Laborde y colaboradores. Estos consisten en una fracción de pentacianoferrato unida al átomo de nitrógeno de anillos heterocíclicos derivados de INH.^{27,83} Entre estos destaca el complejo **26**, conocido como IQG-607, debido a su buena actividad antibacteriana (CMI 3,36 μM o 1,3 $\mu\text{g/mL}$) mostrada en ensayos *in vitro* contra la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*,⁸³ y a su baja toxicidad ($\text{LD}_{50} > 2000 \text{ mg/kg}$, LD_{50} : dosis letal media) en ensayos *in vivo* en ratones infectados.⁸⁴ En contraste, los complejos **27-30** mostraron una muy modesta actividad micobacteriana (CMI $> 100 \mu\text{M}$) con referencia a la INH (CMI 1,56 μM).⁸³ Además, se reportó que **26** es estable en medio ácido ($\text{pH} \leq 2,0$), de modo que podría ser administrado por vía oral, al no ser degradado por el pH del ácido gástrico.⁸⁵

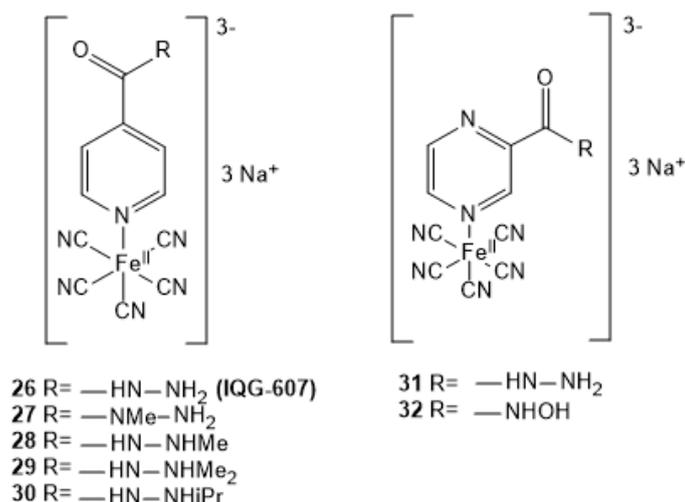


Figura 16. Complejo cianoferratos con INH, PZA y sus derivados como ligandos.

Con el objetivo de dilucidar el mecanismo de activación del complejo **26**, se realizaron estudios de su reactividad con H₂O₂, agente oxidante endógeno, y en ausencia de katG, cuyos resultados sugieren que el complejo es activado mediante una reacción de transferencia de electrones de esfera interna entre el metal y la isoniazida, tal como se muestra en la Figura 17.^{27,83} Los espectros de resonancia de espín electrónico (ESR) sugieren que el átomo de hierro, que es cinéticamente más fácil de oxidar, desencadena la oxidación de la isoniazida coordinada para formar el radical isonicotinoilo, especie activa similar a los radicales generados cuando la enzima bacteriana katG oxida a INH.⁸³ En contraste, la activación redox de los compuestos análogos a **26** generó radicales de alquilo, pero no radicales isonicotinoilo, lo cual sugiere que la formación de estos últimos es esencial para la acción antibacteriana de **26**.⁸³ Además, se ha demostrado mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) que el radical isonicotinoilo producido es lo suficientemente estable para reaccionar con NADH y formar el aducto INH Fe(II)-NAD, el cual inhibiría a la enzima bacteriana InhA, similar al mecanismo de acción de INH.^{27,83} Para comprobar esto último, se realizaron ensayos de inhibición enzimática de InhA micobacteriano en ausencia de katG, cuyos resultados mostraron que **26** inhibe eficazmente a la enzima InhA de tipo salvaje y a su

mutante I21V resistente a INH.²⁷ Entonces, dado que **26** no requiere ser activado por la katG micobacteriana, es un candidato viable para el tratamiento de TB causada por las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a INH con mutaciones en katG.²⁷

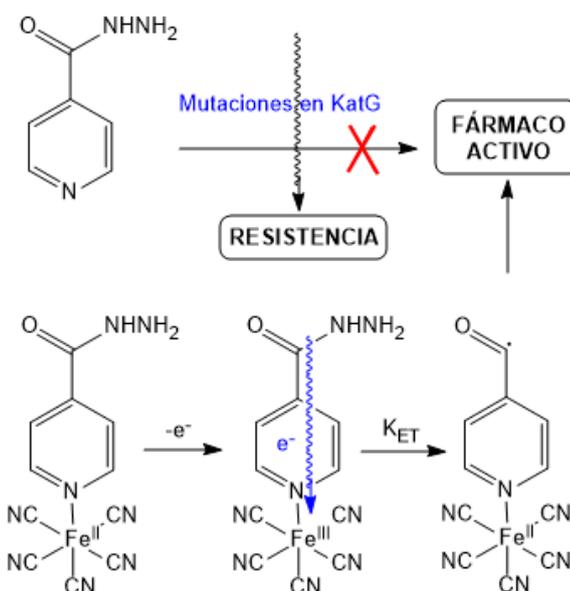


Figura 17. Mecanismo de activación del profármaco IQG-607. La especie activa se genera mediante una reacción redox de esfera interna que evita el sistema de activación mediado por una enzima.

También se reportó la síntesis y actividad antituberculosa de complejos pentacianoferrato con ligandos derivados de la PZA **31** y **32** (Figura 16). El complejo **31** con el ligando pirazina-2-carbohidracida mostró una muy modesta actividad anti-TB (CMI > 100 μ M) en ensayos *in vitro*; sin embargo, mediante ESR se determinó que su activación redox generó ácido pirazinoico, metabolito activo generado cuando la PZA es activada por la enzima micobacteriana pirazinamidasa (PZAsa).⁸³ Esto último sugiere que mediante ensayos biológicos alternativos, el complejo **31** y sus análogos deberían ser estudiados contra cepas micobacterianas resistentes a PZA debido a las mutaciones en los genes que codifican a PZAsa.⁸³

Por otro lado, como se mencionó en el capítulo 2, algunos fármacos pueden actuar contra los bacilos en crecimiento y/o en estado latente; por ejemplo, PZA actúa contra las cepas de

M. tuberculosis no replicativas, y DLM contra cepas no replicativas y replicativas. Entonces, con el propósito de desarrollar compuestos con múltiples objetivos se sintetizó el complejo **32** (Figura 16), el cual contiene un ligando híbrido de ácido pirazinoico y HNO, metabolitos activos de PZA y DLM, respectivamente. La hipótesis se basa en la autoactivación del complejo **32** bajo condiciones oxidativas para liberar los farmacóforos (ácido pirazinoico y HNO) capaces de inhibir a las enzimas objetivo de los fármacos base, y así matar a las micobacterias.⁸⁶ Los espectros de resonancia paramagnética electrónica (EPR) obtenidos al activar el complejo en presencia de H₂O₂ sugieren que la oxidación del hierro genera un intermediario aroil-nitroso no disociado, el cual es hidrolizado por las moléculas de agua circundantes para producir los farmacóforos buscados, tal como se muestra en la Figura 18.⁸⁶ Aunque el complejo **32** (CMI 100 µg/mL) no inhibió significativamente el crecimiento de la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*, bajo las condiciones experimentales, se debe investigar su actividad contra las cepas de *M. tuberculosis* no replicativa o las que se encuentran en MA infectados.⁸⁶ Además, como la resistencia a la PZA está asociada principalmente a mutaciones puntuales en la PZAsa de la micobacteria, y el complejo **32** no requiere de esta, este compuesto de múltiples objetivos representa una alternativa prometedora contra cepas resistentes a PZA.

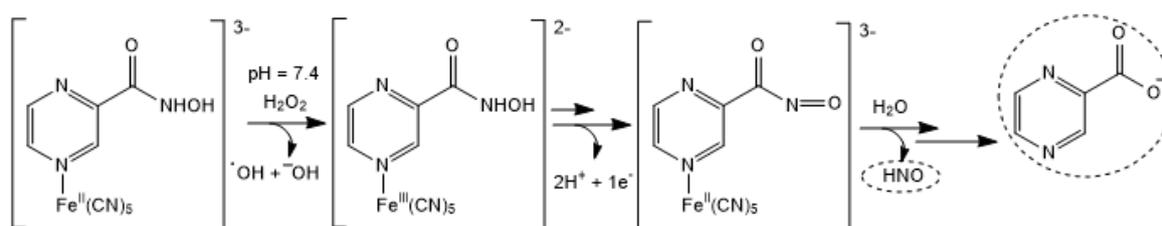


Figura 18. Activación oxidativa del complejo **32** con H₂O₂.

Por otra parte, también se ha reportado la síntesis y actividad antitubercular de compuestos basados en ferroceno, compuesto organometálico atractivo para el diseño de fármacos debido a su aromaticidad, buena estabilidad, actividad redox, baja toxicidad y propiedades biológicas.⁸⁷⁻⁸⁹ Por ejemplo, el híbrido de quinolina-ferroceno **33** (Figura 19),

cuya estructura es similar a la ferroquina, mostró ser un agente antituberculoso altamente potente (CMI 2,5-5 $\mu\text{g/mL}$), en dosis comparables a fármacos de primera línea como el etambutol (CMI 1-2,5 $\mu\text{g/mL}$).⁸⁷ Debido a su similitud con la ferroquina (Figura 6), también se evaluó la actividad de esta última, aunque el resultado fue modesto (CMI 10-15 $\mu\text{g/mL}$).⁸⁷

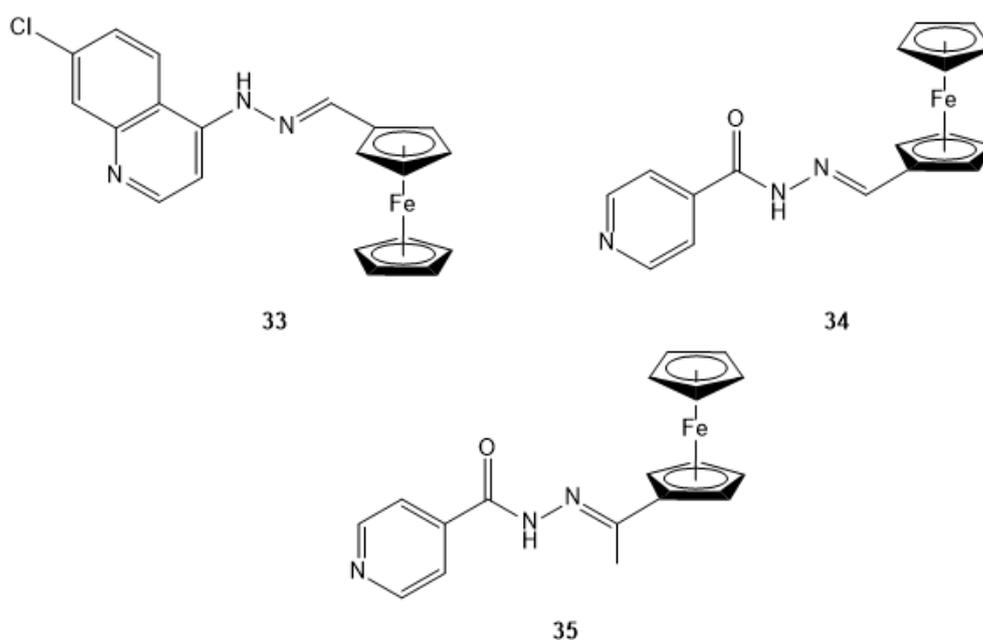


Figura 19. Complejos de ferrocenilo preparados con fragmentos derivados de cloroquina e isoniacida.

Otro de los mecanismos de resistencia a INH consiste en la acetilación enzimática por la enzima hepática N-acetiltransferasa (NAT) durante el metabolismo del fármaco en humanos, lo que disminuye su concentración y reduce su actividad antituberculosa.⁹⁰ Esto implica que se debe modificar la cadena hidrazínica de INH para bloquear la acetilación y mantener la actividad micobacteriana; adicionalmente, se desea la generación de radicales isonicotinoilo independientemente de KatG.⁸⁹ Por ello, algunos grupos de investigación han propuesto el desarrollo de complejos derivados de ferroceno conectados a fragmentos de INH; los complejos **34** y **35** mostrados en la Figura 19 fueron los que mostraron actividades anti-TB significativas.^{88,89} La adición de fracciones de ferrocenilo cumple con los dos requisitos, ya que posee propiedades redox para autoactivarse y puede bloquear la acetilación por impedimento

estérico.⁸⁹ Para el complejo **34** se observó una significativa actividad antimicobacteriana contra la *M. tuberculosis* H37rv (CMI 0,39 µg/mL) en medios de cultivo basados en glicerol y baja toxicidad (IC₅₀ > 100 µg/mL) en ensayos *in vitro*; estos valores fueron comparables con los obtenidos para INH (CMI < 0,244 µg/mL y IC₅₀ > 100 µg/mL) en condiciones experimentales similares.⁸⁸ Aunque no se conoce el mecanismo de acción del compuesto, la alta actividad observada en medios de cultivo basados en glicerol en comparación a la observada en medios de cultivo basado en glucosa (CMI 7,29 µg/mL), sugiere que **34** podría actuar inhibiendo el metabolismo del glicerol, lo cual generaría una acumulación tóxica de metabolitos intermediarios.⁸⁸ Por otra parte, el complejo **35** también mostró una considerable actividad antibacteriana contra la cepa *M. tuberculosis* (CMI 1 µg/mL), valor comparable al fármaco de referencia, INH (CMI 0,25 µg/mL).⁸⁹

Aunque se desconocen los mecanismos de acción para los complejos **33-35**, es probable que estén asociados a la propiedad redox del Fe(II); la adición de la fracción ferrocenilo equivale a incluir el par redox ferroceno/ferricenio capaz de generar ROS, y radicales isonicotinoilo en el caso de **34** y **35**,⁸⁹ los cuales pueden inducir la muerte de la bacteria como se ha descrito antes. Asimismo, es posible que la incorporación del ferroceno incremente la lipofilidad del compuesto, lo cual incrementaría su permeabilidad sobre la pared celular micobacteriana.⁵¹ En suma, las altas actividades antimicobacterianas mostradas por los complejos **33-35** respaldan el uso de ferroceno para el desarrollo de nuevos agentes antituberculosos eficaces para enfrentar la resistencia a fármacos.⁸⁸

Por otra parte, Campos y colaboradores reportaron una excelente actividad biológica de la sal sódica de 1-óxido de piridina-2-tiol (**36**) y su complejo con hierro (II) **37** (Figura 20) contra algunas cepas MDR-TB y XDR-TB.^{60,91} Los valores de CMI reportados para ambos compuestos contra *M. tuberculosis* H37Rv y tres cepas clínicas resistentes a INH y RIF están resumidos en la Tabla 5. Se observa que el complejo **37** fue más eficaz contra la cepas

susceptible (H37Rv), pero ambos compuestos fueron eficaces para inhibir las cepas clínicas MDR-TB y XDR-TB en concentraciones similares usadas contra la cepa H37Rv; además, los valores de CMI para los compuestos fueron comparables con los fármacos de primera y segunda línea STR y MXF.⁹¹ Los valores de CMI también indican que la coordinación de **36** al hierro (II) incrementó su actividad antimicrobiana significativamente contra las cepas resistentes y las no resistentes, con excepción de XDR-TB. Aunque varía con el tipo de cepa aislado, el hecho de que las cepas resistentes sean susceptibles a los compuestos sugiere que estos actúan por un mecanismo diferente a INH y RIF.⁶⁰ También se evaluó la citotoxicidad de los compuestos en células humanas de fibroblasto pulmonar y los resultados indican que **36** (IC₅₀ 88,7 μM) fue menos tóxico que **37** (IC₅₀ 5,26 μM).⁹¹

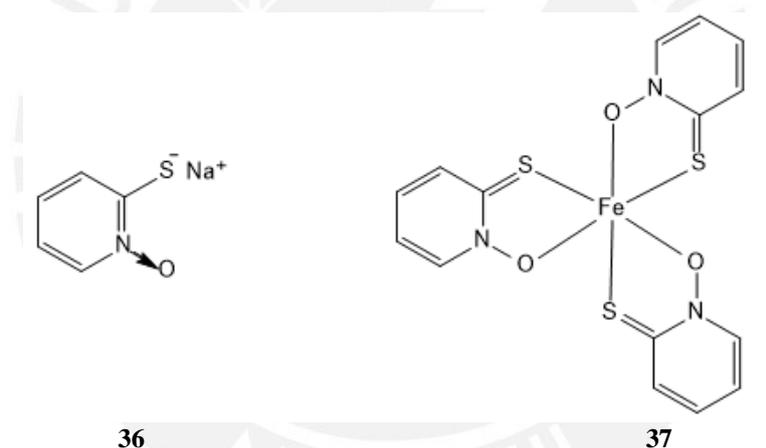


Figura 20. Sal sódica de 1-óxido de piridina-2-tiol y su complejo de Fe(II).

Tabla 5. Datos de la actividad antibacteriana *in vitro* de **37** contra cepas de *M. tuberculosis* (adaptado de 91).

Compuesto	Valores de MCI ₉₀ contra cepas de <i>M. tuberculosis</i> (μM)			
	H37Rv	CI 1 ^a	CI 2 ^b	CI 3 ^a
34	7,20 ± 3,4	6,52 ± 4,0	1,74 ± 2,0	0,74 ± 0,1
35	1,07 ± 0,5	2,25 ± 0,7	2,25 ± 0,7	0,30 ± 0,1
INH	0,05 ± 0,01	> 2,4	> 2,4	> 2,4
RIF	0,43 ± 0,3	> 3,6	> 3,6	> 3,6
STR	0,99 ± 0,5	6,27 ± 2,7	-	1,96 ± 0,9
MXF	< 0,25	1,09 ± 0,4	-	< 0,25

CI: cepas clínicas resistentes

^a cepa MDR-TB

^b cepa XDR-TB

Para determinar el mecanismo de acción de los compuestos **36** y **37** se realizaron estudios de curvas de tiempo de muerte contra *M. tuberculosis* y ambos compuestos mostraron un efecto bactericida (reducción significativa de la carga bacteriana) después de 4 y 2 días contra la cepa susceptible y la cepa MDR-TB, respectivamente.⁹¹ Este efecto bactericida es una propiedad ventajosa para el tratamiento de TB, porque un mecanismo de acción rápido reduce la posibilidad de que la bacteria desarrolle mecanismos de resistencia. Por otra parte, el efecto esterilizante (inactivación completa de las bacterias) para **36** y el complejo **37** se observó después de 5 y 7 días, respectivamente, contra la cepa susceptible; y después de 7 y 11 días contra la cepa MDR-TB, respectivamente.⁹¹ La diferencia de tiempos en ambos casos sugiere que el complejo podría liberar las moléculas **36** después de cierto tiempo por acción de sideróforos bacterianos.⁹¹ Sin embargo, el buen efecto bactericida observado para el complejo depende tanto del ligando como del metal, ya que los valores de CMI (Tabla 5) para ambos compuestos no son directamente proporcionales a la actividad del ligando **36**.⁹¹ El ligando y el complejo **37** también han mostrado actividad biológica contra el parásito *Trypanosoma cruzi*, en el cual actúa inhibiendo la enzima NADH-fumarato reductasa responsable de la conversión de fumarato a succinato.⁶⁰ Un proceso similar se ha observado en granulomas pulmonares de TB latente;⁹² en base a eso, se ha hipotetizado que **36** y **37** actuarían inhibiendo la producción de succinato, compuesto que permite que *M. tuberculosis* mantenga funciones fisiológicas básicas en condiciones hipóxicas.⁶⁰ En suma, el complejo **37** ha mostrado propiedades anti-TB prometedoras como posible agente antituberculoso, sin embargo, requiere algunas modificaciones como encapsulamiento en microemulsiones para reducir su efecto citotóxico, y más estudios biológicos para establecer su potencial terapéutico *in vivo*.⁹¹

En esta sección se observó que la coordinación con Fe(II) incrementa significativamente la actividad anti-TB de los ligandos incluso contra las cepas resistentes. En este caso, se ha hipotetizado que la coordinación del hierro no solo incrementaría la lipofilidad de los

ligandos, sino que también proveería al complejo la capacidad de autoactivación redox con una inherente generación de ROS. Si bien la mayoría de los complejos de Fe(II) descritos presentan muy buenas actividades anti-TB, los complejos basados en ferroceno e INH (**34-35**) son los que resaltan dentro del grupo. Esto debido a los bajos valores de CMI asociados a estos, los cuales podrían atribuirse a su capacidad redox para autoactivarse y a su mayor tamaño, con respecto a los compuestos cianoferratos, lo que obstaculizaría la acetilación de los fragmentos de INH por impedimento estérico; es decir, el compuesto presenta características que le permitirían enfrentar dos factores relacionados a la resistencia a INH.⁸⁹ Además, de los complejos descritos resalta la estrategia de usar ligandos derivados de fármacos en uso para mejorar su actividad anti-TB, ya que el descubrimiento de antibióticos completamente nuevos con actividades potentes es un desafío complejo. Por otro lado, también se debe resaltar la potente actividad anti-TB mostrada por el complejo **37** contra algunas cepas de TB-resistente, por lo que se sugiere la exploración de complejos metálicos con ligandos análogos.

En resumen, los fármacos basados en Zn, Cu y Fe han demostrado tener características ideales prometedoras como agentes antituberculosos. Sin embargo, todavía se deben mejorar y estudiar algunas propiedades, como la toxicidad, y los mecanismos de acción exactos de los complejos descritos. Cabe resaltar que todos estos complejos se encuentran en fase de estudio; se requerirán más estudios *in vitro*, *in vivo* y pruebas clínicas para saber si estos son en realidad candidatos prometedores para el tratamiento de TB.

4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La enfermedad de TB permanece latente causando la muerte de casi 2 millones de personas al año, a pesar de ser prevenible y tratable, debido a limitaciones en su diagnóstico y problemáticas asociadas a su tratamiento.

El uso de los medicamentos o el mal manejo de los regímenes de tratamiento ha generado que *M. tuberculosis* desarrolle resistencia a los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad, convirtiéndose en una problemática de salud mundial.

En ese sentido, la adición de metales a compuestos orgánicos bioactivos o derivados de fármacos resulta ser una estrategia importante para el desarrollo de nuevos medicamentos, ya que se ha demostrado que dicha adición tiende a incrementar la actividad antimicobacteriana tanto de los ligandos como del ion cuando están libres. Los complejos de Zn, Cu y Fe con ligandos bases de Schiff, derivados de quinolinas, hidrazonas, hidracinas, y derivados de fármacos anti-TB han mostrado una actividad antibacteriana prometedora contra la bacteria *M. tuberculosis*. En algunos casos se sospecha que el ion metálico incrementa la lipofilidad de los ligandos al conformar el complejo, lo cual mejoraría la permeabilidad del mismo en la pared celular de la micobacteria. En otros, además, también proporcionaría un potencial catalítico al complejo, lo que permitiría su autoactivación redox con una inherente generación de ROS. Es decir, algunos complejos metálicos actúan mediante mecanismos distintos al de los ligandos libres, por lo que son buenos candidatos para tratar las cepas resistentes a los fármacos originales.

Adicionalmente, se ha reportado que muchos de estos complejos presentan una alta estabilidad y baja toxicidad en ensayos *in vitro*, por lo que se muestran como candidatos a fármacos atractivos. Actualmente no se cuenta con complejos metálicos para el tratamiento clínico de la TB, por lo que se sugiere explorar con más ligandos o realizar ensayos *in vivo* y estudios clínicos con los complejos que han mostrado actividad anti-TB *in vitro*, de modo que

en el futuro puedan ser utilizados para el tratamiento de esta enfermedad en combinación con los fármacos actuales.



5. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Túñez Bastida, V.; García Ramos, M. R.; Pérez del Molino, M. L. and; Lado Lado, F. L. Epidemiología de la tuberculosis. *Med. Integr.* **2002**, *39* (5), 172–180.
- (2) Cardona, P. J. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2018**, *36* (1), 38–46. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2017.10.015>.
- (3) *Global tuberculosis report 2022*. Geneva: World Health organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- (4) World Health Organization. *Tuberculosis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (accedido 2022-10-30).
- (5) Jilani, T. N.; Avula, A.; Gondal, A. Z.; Siddiqui, A. H. *Active Tuberculosis*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513246/> (accedido 2022-11-27).
- (6) Luies, L.; Preez, I. du. The Echo of Pulmonary Tuberculosis: Mechanisms of Clinical Symptoms and Other Disease-Induced Systemic Complications. *Clin. Microbiol. Rev.* **2020**, *33* (4), 1–19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-20>.
- (7) Golden, M. P.; Vikram, H. R. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. *Am. Fam. Physician* **2005**, *72* (9), 1761–1768.
- (8) CDC. *Symptoms of Pulmonary and Extrapulmonary TB Disease*. https://www.cdc.gov/tb/webcourses/Course/main_menu/index.html (accedido 2022-11-15).
- (9) Dannenberg, A. M.; Dey, B. Perspectives for Developing New Tuberculosis Vaccines Derived from the Pathogenesis of Tuberculosis. En *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*; Schlossberg, D., Ed.; ASM Press: Washington, DC, USA, 2017; pp 33–44. <https://doi.org/10.1128/9781555819866.ch3>.
- (10) Neyrolles, O.; Wolschendorf, F.; Mitra, A.; Niederweis, M. Mycobacteria, metals, and the macrophage. *Immunol. Rev.* **2015**, *264* (1), 249–263. <https://doi.org/10.1111/imr.12265>.
- (11) Sinigaglia, A.; Peta, E.; Riccetti, S.; Venkateswaran, S.; Manganelli, R.; Barzon, L. Tuberculosis-Associated MicroRNAs: From Pathogenesis to Disease Biomarkers. *Cells* **2020**, *9* (10), 2160. <https://doi.org/10.3390/CELLS9102160>.
- (12) Singh, V.; Mambwe, D.; Korkor, C. M.; Chibale, K. Innovation Experiences from Africa-Led Drug Discovery at the Holistic Drug Discovery and Development (H3D) Centre. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, *13* (8), 1221–1230. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.2c00142>.

- (13) NHS. *Tuberculosis (TB) - Diagnosis*. <https://www.nhs.uk/conditions/tuberculosis-tb/diagnosis/> (accedido 2022-11-08).
- (14) Tiemersma, E. W.; van der Werf, M. J.; Borgdorff, M. W.; Williams, B. G.; Nagelkerke, N. J. D. Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. *PLoS One* **2011**, *6* (4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0017601>.
- (15) Dheda, K.; Gumbo, T.; Maartens, G.; Dooley, K. E.; McNerney, R.; Murray, M.; Furin, J.; Nardell, E. A.; London, L.; Lessem, E.; Theron, G.; van Helden, P.; Niemann, S.; Merker, M.; Dowdy, D.; Van Rie, A.; Siu, G. K. H.; Pasipanodya, J. G.; Rodrigues, C.; Clark, T. G.; Sirgel, F. A.; Esmail, A.; Lin, H. H.; Atre, S. R.; Schaaf, H. S.; Chang, K. C.; Lange, C.; Nahid, P.; Udwadia, Z. F.; Horsburgh, C. R.; Churchyard, G. J.; Menzies, D.; Hesselning, A. C.; Nuermberger, E.; McIlleron, H.; Fennelly, K. P.; Goemaere, E.; Jaramillo, E.; Low, M.; Jara, C. M.; Padayatchi, N.; Warren, R. M. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir. Med.* **2017**, *5* (4), 291–360. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6).
- (16) Bertolaccini, L.; Viti, A.; Di Perri, G.; Terzi, A. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis: the phoenix of thoracic surgery? *J. Thorac. Dis.* **2013**, *5* (2), 198. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2012.03.18>.
- (17) Dara, M.; Sotgiu, G.; Zaleskis, R.; Migliori, G. B. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer? *Eur. Respir. J.* **2015**, *45* (3), 577–582. <https://doi.org/10.1183/09031936.00229514>.
- (18) Sihoe, A. D. L. Role of Surgery in the Diagnosis and Management of Tuberculosis. *Microbiol. Spectr.* **2017**, *5* (2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tnmi7-0043-2017>.
- (19) Lewinsohn, D. M.; Leonard, M. K.; Lobue, P. A.; Cohn, D. L.; Daley, C. L.; Desmond, E.; Keane, J.; Lewinsohn, D. A.; Loeffler, A. M.; Mazurek, G. H.; O'Brien, R. J.; Pai, M.; Richeldi, L.; Salfinger, M.; Shinnick, T. M.; Sterling, T. R.; Warshauer, D. M.; Woods, G. L. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *64* (2), 111–115. <https://doi.org/10.1093/CID/CIW778>.
- (20) Ernst, J. D. Mechanisms of M. tuberculosis Immune Evasion as Challenges to TB

- Vaccine Design. *Cell Host Microbe* **2018**, *24* (1), 34–42.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.004>.
- (21) O’Shea, M. K.; McShane, H. A review of clinical models for the evaluation of human TB vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* **2016**, *12* (5), 1177–1187.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1134407>.
- (22) Tait, D. R.; Hatherill, M.; Van Der Meeren, O.; Ginsberg, A. M.; Van Brakel, E.; Salaun, B.; Scriba, T. J.; Akite, E. J.; Ayles, H. M.; Bollaerts, A.; Demoitié, M.-A.; Diacon, A.; Evans, T. G.; Gillard, P.; Hellström, E.; Innes, J. C.; Lempicki, M.; Malahleha, M.; Martinson, N.; Mesia Vela, D.; Muyoyeta, M.; Nduba, V.; Pascal, T. G.; Tameris, M.; Thienemann, F.; Wilkinson, R. J.; Roman, F. Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381* (25), 2429–2439. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1909953>.
- (23) *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- (24) Jnawali, H. N.; Ryoo, S.; Jnawali, H. N.; Ryoo, S. First– and Second–Line Drugs and Drug Resistance. *Tuberc. - Curr. Issues Diagnosis Manag.* **2013**.
<https://doi.org/10.5772/54960>.
- (25) A1, Essential first-line antituberculosis drugs. En *Treatment of Tuberculosis: Guidelines*; World Health Organization: Geneva, 2010.
- (26) Unissa, A. N.; Subbian, S.; Hanna, L. E.; Selvakumar, N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Infect. Genet. Evol.* **2016**, *45*, 474–492. <https://doi.org/10.1016/J.MEEGID.2016.09.004>.
- (27) Sousa, E. H. S.; Basso, L. A.; Santos, D. S.; Diógenes, I. C. N.; Longhinotti, E.; De França Lopes, L. G.; De Sousa Moreira, Í. Isoniazid metal complex reactivity and insights for a novel anti-tuberculosis drug design. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2012**, *17* (2), 275–283. <https://doi.org/10.1007/S00775-011-0848-X>.
- (28) Nusrath Unissa, A.; Hanna, L. E. Molecular Mechanisms of Action, Resistance, Detection to the First-Line Anti Tuberculosis Drugs: Rifampicin and Pyrazinamide in the Post Whole Genome Sequencing Era. *Tuberculosis (Edinb).* **2017**, *105*, 96–107.
<https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.04.008>.
- (29) Campbell, E. A.; Korzheva, N.; Mustaev, A.; Murakami, K.; Nair, S.; Goldfarb, A.; Darst, S. A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* **2001**, *104* (6), 901–912. <https://doi.org/10.1016/S0092->

- 8674(01)00286-0.
- (30) Waller, D. G.; Sampson, A. P. Chemotherapy of infections. *Med. Pharmacol. Ther.* **2018**, 581–629. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7167-6.00051-8>.
- (31) Mahmood, N.; Bhatti, S.; Abbas, S. N.; Shahid, S.; Nasir, S. B. The *pncA* gene mutations of *Mycobacterium tuberculosis* in multidrug-resistant tuberculosis. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2022**, *69* (5), 2195–2204. <https://doi.org/10.1002/BAB.2278>.
- (32) Brown, E. D.; Wright, G. D. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature* **2016**, *529* (7586), 336–343. <https://doi.org/10.1038/nature17042>.
- (33) Tiberi, S.; Utjesanovic, N.; Galvin, J.; Centis, R.; D’Ambrosio, L.; van den Boom, M.; Zumla, A.; Migliori, G. B. Drug resistant TB – latest developments in epidemiology, diagnostics and management. *Int. J. Infect. Dis.* **2022**. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2022.03.026>.
- (34) Singh, V.; Mambwe, D.; Korkor, C. M.; Chibale, K. Innovation Experiences from Africa-Led Drug Discovery at the Holistic Drug Discovery and Development (H3D) Centre. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, *13* (8), 1221–1230. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.2c00142>.
- (35) Cui, Z. J.; Yang, Q. Y.; Zhang, H. Y.; Zhu, Q.; Zhang, Q. Y. Bioinformatics Identification of Drug Resistance-Associated Gene Pairs in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17* (9), 1417. <https://doi.org/10.3390/IJMS17091417>.
- (36) Ghiladi, R. A.; Cabelli, D. E.; Ortiz De Montellano, P. R. Superoxide Reactivity of KatG: Insights into Isoniazid Resistance Pathways in TB. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (15), 4772–4773. <https://doi.org/10.1021/ja031728t>.
- (37) Li, F. G.; Liu, C.; Yuan, D.; Dai, F.; Wang, R.; Wang, Z.; Lu, X.; Sun, D. Ultrahigh Hydrogen Uptake in an Interpenetrated Zn₄O-Based Metal–Organic Framework. *CCS Chem.* **2022**, *4* (3), 832–837. <https://doi.org/10.31635/CCSCHEM.021.202000738>.
- (38) Sarathy, J.; Blanc, L.; Alvarez-Cabrera, N.; O’Brien, P.; Dias-Freedman, I.; Mina, M.; Zimmerman, M.; Kaya, F.; Liang, H. P. H.; Prideaux, B.; Dietzold, J.; Salgame, P.; Savic, R. M.; Linderman, J.; Kirschner, D.; Pienaar, E.; Dartois, V. Fluoroquinolone efficacy against tuberculosis is driven by penetration into lesions and activity against resident bacterial populations. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63* (5). <https://doi.org/10.1128/AAC.02516-18>.
- (39) Tagliani, E.; Cabibbe, A. M.; Miotto, P.; Borroni, E.; Toro, J. C.; Mansjö, M.; Hoffner,

- S.; Hillemann, D.; Zalutskaya, A.; Skrahina, A.; Cirillo, D. M. Diagnostic Performance of the New Version (v2.0) of GenoType MTBDRsl Assay for Detection of Resistance to Fluoroquinolones and Second-Line Injectable Drugs: a Multicenter Study. *J. Clin. Microbiol.* **2015**, *53* (9), 2961–2969. <https://doi.org/10.1128/JCM.01257-15>.
- (40) Deshkar, A. T.; Shirure, P. A. Bedaquiline: A Novel Diarylquinoline for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Cureus* **2022**, *14* (8). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.28519>.
- (41) CDC. *Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Bedaquiline*. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/treatment/bedaquiline.htm> (accessed 2022-11-29).
- (42) Irwin, S. M.; Prideaux, B.; Lyon, E. R.; Zimmerman, M. D.; Brooks, E. J.; Schrupp, C. A.; Chen, C.; Reichlen, M. J.; Asay, B. C.; Voskuil, M. I.; Nuermberger, E. L.; Andries, K.; Lyons, M. A.; Dartois, V.; Lenaerts, A. J. Bedaquiline and Pyrazinamide Treatment Responses Are Affected by Pulmonary Lesion Heterogeneity in Mycobacterium tuberculosis Infected C3HeB/FeJ Mice. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2* (4), 251–267. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00127>.
- (43) Chesov, E.; Chesov, D.; Maurer, F. P.; Andres, S.; Utpatel, C.; Barilar, I.; Donica, A.; Reimann, M.; Niemann, S.; Lange, C.; Crudu, V.; Heyckendorf, J.; Merker, M. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *Eur. Respir. J.* **2022**, *59* (3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00621-2021>.
- (44) Singh, B.; Cocker, D.; Ryan, H.; Sloan, D. J. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *2019* (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012836.PUB2>.
- (45) Yang, C.; Lei, H.; Wang, D.; Meng, X.; He, J.; Tong, A.; Zhu, L.; Jiang, Y.; Dong, M. In vitro activity of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis, including multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains from Beijing, China. *Jpn. J. Infect. Dis.* **2012**, *65* (3), 240–242. <https://doi.org/10.7883/YOKEN.65.240>.
- (46) Lechartier, B.; Cole, S. T. Mode of Action of Clofazimine and Combination Therapy with Benzothiazinones against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59* (8), 4457–4463. <https://doi.org/10.1128/AAC.00395-15>.
- (47) Abdelwahab, M. T.; Wasserman, S.; Brust, J. C. M.; Gandhi, N. R.; Meintjes, G.; Everitt, D.; Diacon, A.; Dawson, R.; Wiesner, L.; Svensson, E. M.; Maartens, G.; Denti, P. Clofazimine pharmacokinetics in patients with TB: dosing implications. *J.*

- Antimicrob. Chemother.* **2020**, 75 (11), 3269–3277.
<https://doi.org/10.1093/JAC/DKAA310>.
- (48) Ramanathan, M. R.; Howell, C. K.; Sanders, J. M. Drugs in tuberculosis and leprosy. *Side Eff. Drugs Annu.* **2019**, 41, 321–338.
<https://doi.org/10.1016/BS.SEDA.2019.08.010>.
- (49) Xavier, A. S.; Lakshmanan, M. Delamanid: A new armor in combating drug-resistant tuberculosis. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **2014**, 5 (3), 222.
<https://doi.org/10.4103/0976-500X.136121>.
- (50) World Health Organization: Geneva. *Tuberculosis*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (accessed 2022-11-08).
- (51) Lemire, J. A.; Harrison, J. J.; Turner, R. J. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, 11 (6), 371–384. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3028>.
- (52) Nobel Prize Outreach AB 2023. *Paul Ehrlich – Biographical - NobelPrize.org*. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrlich/biographical/> (accessed 2022-10-05).
- (53) Shoukat, H.; Altaf, A. A.; Badshah, A. Ferrocene-Based Metallodrugs. En *Advances in Metallodrugs*; 2020; pp 115–136. <https://doi.org/10.1002/9781119640868.ch4>.
- (54) Mjos, K. D.; Orvig, C. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. *Chem. Rev.* **2014**, 114 (8), 4540–4563. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.4b00000>.
- (55) Fox, C. L.; Modak, S. M. Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, 5 (6), 582–588.
<https://doi.org/10.1128/aac.5.6.582>.
- (56) Rai, M.; Yadav, A.; Gade, A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol. Adv.* **2009**, 27 (1), 76–83.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>.
- (57) Dubar, F.; Khalife, J.; Brocard, J.; Dive, D.; Biot, C. Ferroquine, an Ingenious Antimalarial Drug –Thoughts on the Mechanism of Action. *Molecules* **2008**, 13 (11), 2900–2907. <https://doi.org/10.3390/molecules13112900>.
- (58) Chavain, N.; Vezin, H.; Dive, D.; Touati, N.; Paul, J. F.; Buisine, E.; Biot, C. Investigation of the redox behavior of ferroquine, a new antimalarial. *Mol. Pharm.* **2008**, 5 (5), 710–716. <https://doi.org/10.1021/mp800007x>.
- (59) Montelongo-Peralta, L. Z.; León-Buitimea, A.; Palma-Nicolás, J. P.; Gonzalez-Christen, J.; Morones-Ramírez, J. R. Antibacterial Activity of combinatorial treatments

- composed of transition-metal/antibiotics against *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42049-5>.
- (60) MacHado, I.; Marino, L. B.; Demoro, B.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Leite, C. Q. F.; Pavan, F. R.; Gambino, D. Bioactivity of pyridine-2-thiolato-1-oxide metal complexes: Bi(III), Fe(III) and Ga(III) complexes as potent anti-*Mycobacterium tuberculosis* prospective agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 267–273. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2014.09.067>.
- (61) Biagioni, B. T.; Cavicchioli, M.; Massabni, A. C. Silver complexes for tuberculosis treatment: a short review. *Quim. Nova* **2022**, *45* (1), 83–88. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170812>.
- (62) David, S.; Barros, V.; Cruz, C.; Delgado, R. In vitro effect of free and complexed indium(III) against *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol. Lett.* **2005**, *251* (1), 119–124. <https://doi.org/10.1016/J.FEMSLE.2005.07.044>.
- (63) Bais, V. S.; Mohapatra, B.; Ahamad, N.; Boggaram, S.; Verma, S.; Prakash, B. Investigating the inhibitory potential of 2-Aminopurine metal complexes against serine/threonine protein kinases from *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis* **2018**, *108*, 47–55. <https://doi.org/10.1016/J.TUBE.2017.10.005>.
- (64) Kehinde, O.; Adekoya, J. A.; Ehi-Eromosele, C.; Siyanbola, T. O.; Olanrewaju, A.; Ajanaku, C.; Kayode, A.; Salih, M. S.; Tadigoppula, N. Synthesis, characterization, theoretical treatment and antitubercular activity evaluation of (E)-N'-(2,5-dimethoxybenzylidene)nicotinohydrazide and some of its transition metal complexes against *Mycobacterium tuberculosis*, H37Rv. *Orient. J. Chem.* **2016**, *32* (1), 413–427. <https://doi.org/10.13005/OJC/320147>.
- (65) Scarim, C. B.; Lira de Farias, R.; Vieira de Godoy Netto, A.; Chin, C. M.; Leandro dos Santos, J.; Pavan, F. R. Recent advances in drug discovery against *Mycobacterium tuberculosis*: Metal-based complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *214*, 113166. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2021.113166>.
- (66) Agranoff, D.; Krishna, S. Metal ion transport and regulation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Biosci.* **2004**, *9*, 2996–3006. <https://doi.org/10.2741/1454>.
- (67) Bowles, I. E.; Pool, E. H.; Lancaster, B. S.; Lawson, E. K.; Savas, C. P.; Kartje, Z. J.; Severinac, L.; Cho, D. H.; Macbeth, M. R.; Johnson, R. J.; Hoops, G. C. Transition metal cation inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* esterase RV0045C. *Protein Sci.* **2021**, *30* (8), 1554–1565. <https://doi.org/10.1002/PRO.4089>.
- (68) Matos, C. P.; Yildizhan, Y.; Adiguzel, Z.; Pavan, F. R.; Campos, D. L.; Pessoa, J. C.;

- Ferreira, L. P.; Tomaz, A. I.; Correia, I.; Acilan, C. New ternary iron(III) aminobisphenolate hydroxyquinoline complexes as potential therapeutic agents. *Dalt. Trans.* **2019**, 48 (24), 8702–8716. <https://doi.org/10.1039/c9dt01193e>.
- (69) Bonnett, S. A.; Dennison, D.; Files, M.; Bajpai, A.; Parish, T. A class of hydrazones are active against non-replicating Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One* **2018**, 13 (10), e0198059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198059>.
- (70) Pati, R.; Sahu, R.; Panda, J.; Sonawane, A. Encapsulation of zinc-rifampicin complex into transferrin-conjugated silver quantum-dots improves its antimycobacterial activity and stability and facilitates drug delivery into macrophages. *Sci. Rep.* **2016**, 6 (April), 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep24184>.
- (71) Michael, J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25 (1), 166–187. <https://doi.org/10.1039/B612168N>.
- (72) Mandewale, M. C.; Thorat, B.; Nivid, Y.; Jadhav, R.; Nagarsekar, A.; Yamgar, R. Synthesis, structural studies and antituberculosis evaluation of new hydrazone derivatives of quinoline and their Zn(II) complexes. *J. Saudi Chem. Soc.* **2018**, 22 (2), 218–228. <https://doi.org/10.1016/J.JSCS.2016.04.003>.
- (73) Mandewale, M. C.; Thorat, B. R.; Yamgar, R. S. Synthesis and anti-mycobacterium study of some fluorine containing schiff bases of quinoline and their metal complexes. *Der Pharma Chem.* **2015**, 7 (5), 207–215.
- (74) Chohan, Z. H.; Arif, M.; Shafiq, Z.; Yaqub, M.; Supuran, C. T. In vitro antibacterial, antifungal & cytotoxic activity of some isonicotinoylhydrazide Schiff's bases and their cobalt (II), copper (II), nickel (II) and zinc (II) complexes. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2006**, 21 (1), 95–103. <https://doi.org/10.1080/14756360500456806>.
- (75) Paixão, D. A.; Marzano, I. M.; Jaimes, E. H. L.; Pivatto, M.; Campos, D. L.; Pavan, F. R.; Deflon, V. M.; Maia, P. I. da S.; Da Costa Ferreira, A. M.; Uehara, I. A.; Silva, M. J. B.; Botelho, F. V.; Pereira-Maia, E. C.; Guilardi, S.; Guerra, W. Novel copper(II) complexes with hydrazides and heterocyclic bases: Synthesis, structure and biological studies. *J. Inorg. Biochem.* **2017**, 172, 138–146. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2017.04.024>.
- (76) Joseph, J.; Nagashri, K.; Janaki, G. B. Novel metal based anti-tuberculosis agent: Synthesis, characterization, catalytic and pharmacological activities of copper complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 49, 151–163. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.006>.
- (77) Joshi, S. D.; Kumar, D.; Dixit, S. R.; Tigadi, N.; More, U. A.; Lherbet, C.;

- Aminabhavi, T. M.; Yang, K. S. Synthesis, characterization and antitubercular activities of novel pyrrolyl hydrazones and their Cu-complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121* (10), 21–39. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.025>.
- (78) Firmino, G. S. S.; de Souza, M. V. N.; Pessoa, C.; Lourenco, M. C. S.; Resende, J. A. L. C.; Lessa, J. A. Synthesis and evaluation of copper(II) complexes with isoniazid-derived hydrazones as anticancer and antitubercular agents. *BioMetals* **2016**, *29* (6), 953–963. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9968-7>.
- (79) Pan, J. H.; Chen, Y.; Huang, Y. H.; Tao, Y. W.; Wang, J.; Li, Y.; Peng, Y.; Dong, T.; Lai, X. M.; Lin, Y. C. Antimycobacterial activity of fusaric acid from a mangrove endophyte and its metal complexes. *Arch. Pharm. Res.* **2011**, *34* (7), 1177–1181. <https://doi.org/10.1007/S12272-011-0716-9>.
- (80) Sao Emani, C.; Williams, M. J.; Wiid, I. J.; Baker, B.; Carolis, C. Compounds with Potential Activity against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62* (4). <https://doi.org/10.1128/AAC.02236-17>.
- (81) Kharadi, G. J. Antitubercular and fluorescence studies of copper(II) complexes with quinolone family member, ciprofloxacin. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, *79* (5), 898–903. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.03.032>.
- (82) Quintana, J.; Novoa-Aponte, L.; Argüello, J. M. Copper homeostasis networks in the bacterium Pseudomonas aeruginosa. *J. Biol. Chem.* **2017**, *292* (38), 15691. <https://doi.org/10.1074/JBC.M117.804492>.
- (83) Laborde, J.; Deraeve, C.; de Mesquita Vieira, F. G.; Sournia-Saquet, A.; Rechinat, L.; Villela, A. D.; Abbadi, B. L.; Macchi, F. S.; Pissinati, K.; Bizarro, C. V.; Machado, P.; Basso, L. A.; Pratviel, G.; de França Lopes, L. G.; Sousa, E. H. S.; Bernardes-Génisson, V. Synthesis and mechanistic investigation of iron(II) complexes of isoniazid and derivatives as a redox-mediated activation strategy for anti-tuberculosis therapy. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, *179*, 71–81. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2017.11.013>.
- (84) Abbadi, B. L.; Rodrigues-Junior, V. da S.; Dadda, A. da S.; Pissinate, K.; Villela, A. D.; Campos, M. M.; Lopes, L. G. d. F.; Bizarro, C. V.; Machado, P.; Sousa, E. H. S.; Basso, L. A. Is IQG-607 a potential metallodrug or metallopro-drug with a defined molecular target in Mycobacterium tuberculosis? *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 880. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00880>.
- (85) Luiz A. Basso, Christopher Z. Schneider, A. dos S.; André A. dos Santos Jr, Maria M. Campos, A. A. S. and D. S. S. An Inorganic Complex that Inhibits Mycobacterium

- tuberculosis Enoyl Reductase as a Prototype of a New Class of Chemotherapeutic Agents to Treat Tuberculosis. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21* (7), 1384–1389. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532010000700026>.
- (86) Carvalho, E. M.; de Freitas Paulo, T.; Saquet, A. S.; Abbadi, B. L.; Macchi, F. S.; Bizarro, C. V.; de Moraes Campos, R.; Ferreira, T. L. A.; do Nascimento, N. R. F.; Lopes, L. G. F.; Chauvin, R.; Sousa, E. H. S.; Bernardes-Génisson, V. Pentacyanoferrate(II) complex of pyridine-4- and pyrazine-2-hydroxamic acid as source of HNO: investigation of anti-tubercular and vasodilation activities. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2020**, *25* (6), 887–901. <https://doi.org/10.1007/S00775-020-01805-Z>.
- (87) Mahajan, A.; Kremer, L.; Louw, S.; Guéradel, Y.; Chibale, K.; Biot, C. Synthesis and in vitro antitubercular activity of ferrocene-based hydrazones. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (10), 2866–2868. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.082>.
- (88) Stringer, T.; Seldon, R.; Liu, N.; Warner, D. F.; Tam, C.; Cheng, L. W.; Land, K. M.; Smith, P. J.; Chibale, K.; Smith, G. S. Antimicrobial activity of organometallic isonicotinyl and pyrazinyl ferrocenyl-derived complexes. *Dalt. Trans.* **2017**, *46* (30), 9875–9885. <https://doi.org/10.1039/C7DT01952A>.
- (89) Dandawate, P.; Vemuri, K.; Khan, E. M.; Sritharan, M.; Padhye, S. Synthesis, characterization and anti-tubercular activity of ferrocenyl hydrazones and their β -cyclodextrin conjugates. *Carbohydr. Polym.* **2014**, *108* (1), 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.006>.
- (90) Augustynowics-Kopeć, E.; Zwolska, Z. Bioavailability factors of isoniazid in fast and slow acetylators, healthy volunteers. *Acta Pol. Pharm.* **2002**, *59* (6), 452–457.
- (91) Campos, D. L.; Machado, I.; Ribeiro, C. M.; Gambino, D.; Pavan, F. R. Bactericidal effect of pyridine-2-thiol 1-oxide sodium salt and its complex with iron against resistant clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2020**, *73* (2), 120–124. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0243-3>.
- (92) Watanabe, S.; Zimmermann, M.; Goodwin, M. B.; Sauer, U.; Barry, C. E.; Boshoff, H. I. Fumarate Reductase Activity Maintains an Energized Membrane in Anaerobic Mycobacterium tuberculosis. *PLOS Pathog.* **2011**, *7* (10), e1002287. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002287>.