

Propiedades antimicrobianas y toxicidad aguda del complejo de cinc con ácido nalidíxico: $[\text{Zn}(\text{Nal})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$

Nancy Martini,¹ Rocío B. Marinich,² Juan J. Martínez Medina,² Libertad L. López Tévez,² Oscar E. Piro³, Gustavo A Echeverría³, Patricia A.M. Williams¹, Evelina G. Ferrer.¹

¹ CEQUINOR, CONICET, UNLP. Boulevard 120 (60 y 64).1900, La Plata, Argentina.

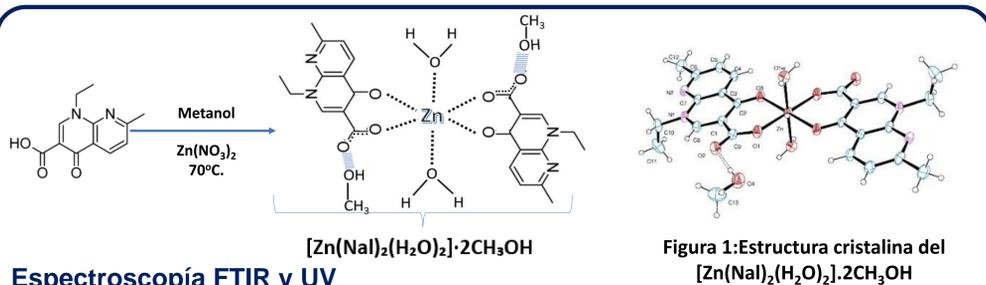
² UNCAUS, Universidad Nacional del Chaco Austral, Comandante Fernández N° 755, Roque Sáenz Peña 3700.

³ Departamento de Física (FCE-UNLP) y IFLP-CONICET. 1900, La Plata, Argentina.

Introducción

El ácido nalidíxico (Nal) es una quinolona con actividad antimicrobiana de amplio espectro, utilizada principalmente en el tratamiento de infecciones urinarias. Sin embargo, su uso excesivo ha llevado al desarrollo de resistencia microbiana [1]. Por otro lado, el zinc posee propiedades antibacterianas, ya que inhibe el crecimiento microbiano y fortalece la inmunidad [2].

La creciente propagación de la resistencia a los antibióticos representa una amenaza crítica para la medicina moderna. Ante esta problemática, planteamos la hipótesis de que la combinación de Nal y zinc podría potenciar su efecto antibacteriano. En este trabajo, sintetizamos y caracterizamos un nuevo complejo entre ambos compuestos. Para evaluar su actividad biológica, determinamos su acción antimicrobiana y antifúngica mediante el método de macrodilución en agar, tanto en cepas ATCC como en aislamientos clínicos. Además, la seguridad del compuesto se analizó utilizando el modelo de *Artemia salina* (crustáceo de mar, invertebrado marino).



Espectroscopía FTIR y UV

Compuesto	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$ COOH	$\nu(\text{C}=\text{O})$ cetona	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$	$\nu(\text{C}-\text{O})$	$\nu(\text{M}-\text{O})$
Nal	3417m, a	1714f	1617f	-----	-----	-----	1260m	-----
Nal/Zn	3410m, a	-----	1624f	1578m	1382m	196	1264m	546d

a=ancha, m=media, f=fuerte, d=débil

Tabla 1: Bandas FTIR para el Nal y $[\text{Zn}(\text{Nal})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$.

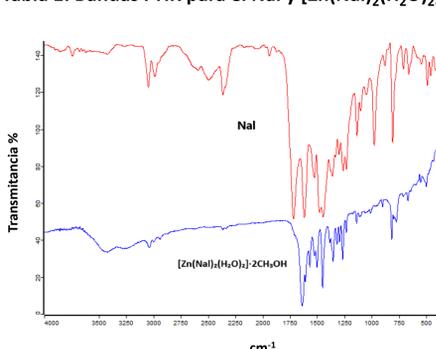


Figura 2: Espectros FTIR de (A) Nal y (B) $[\text{Zn}(\text{Nal})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$.

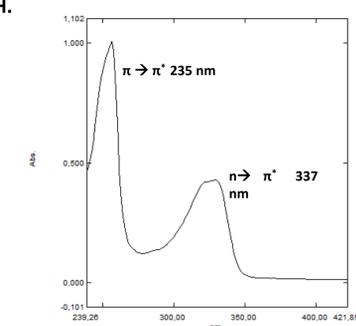


Figura 3: Espectro UV de $[\text{Zn}(\text{Nal})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ ($1 \times 10^{-5} \text{M}$ en metanol).

Resultados y Discusión

Se sintetizó un nuevo compuesto derivado del ácido nalidíxico y zinc, $[\text{Zn}(\text{Nal})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$. Se lo caracterizó fisicoquímicamente mediante técnicas espectroscópicas como FTIR y UV-Visible, tanto en sólido como solución metanólica. Mediante difracción de rayos X, se determinó su estructura cristalina, la cual presenta simetría centro-simétrica. En esta disposición, el zinc está coordinado por dos átomos de oxígeno de moléculas de agua, junto con los oxígenos cetona y carboxílico del Nal. Además, la estructura revela la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del Nal y el hidrógeno del metanol. Por FTIR se determinó que la diferencia Δ entre $\nu(\text{COO}^-)_{\text{asim}}$ y $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sim}}$ (Δ entre $\sim 200\text{-}250 \text{ cm}^{-1}$) indica que los ligandos quinolónicos se coordinan al metal por el carboxilato de manera monodentada.

Tabla 2: Actividad antimicrobiana de ácido nalidíxico y $[\text{Zn}(\text{Nal})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ determinada como CMI ($\mu\text{g/mL}$).

Cepas ATCC	CMI ($\mu\text{g/ml}$)	
	Nal	Zn/Nal
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	< 0,95	< 0,95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	250	250
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	31,25	31,25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	62,5	62,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	31,25	31,25
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	500	500
Cepas de aislamientos clínicos		
	Nal	Zn/Nal
<i>Staphylococcus aureus</i> 5627	62,5	62,5
<i>Staphylococcus aureus</i> 5646	250	250
<i>Escherichia coli</i> 1763	1000	1000
<i>Escherichia coli</i> 1785	1000	1000
<i>Escherichia coli</i> 4905	1000	1000

Metodología

Para evaluar actividad antimicrobiana y la toxicidad se usaron cepas ATCC y de aislamiento clínico.

❖ Evaluación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) mediante el método de macrodilución en agar.



❖ Para evaluar la toxicidad se utilizaron modelos alternativos que evitan el uso de animales.



El ensayo antimicrobiano permitió confirmar la actividad. Los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM, en $\mu\text{g/mL}$) resultaron similares para el ligando y el complejo. Las bacterias mostraron valores de CIM clínicamente relevantes, mientras que los hongos resultaron resistentes (CIM > 1000). Para las cepas ATCC de *Staphylococcus* los valores de CIM fueron de 31,25; mientras que para las cepas de aislamiento clínico los valores resultaron mayores (62,5-250). De igual manera, para la cepa ATCC de *Escherichia coli* la CIM fue menor a 0,95 pero para las cepas de aislamiento se observaron valores muy superiores (CIM= 1000). Las cepas ATCC de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* mostraron valores de CIM de 250 y 500, respectivamente. Por otra parte, el complejo no indujo la muerte de los nauplios de *A. salina* hasta 600 $\mu\text{g/mL}$, mientras que el ligando indujo la muerte de los nauplios a concentraciones de 300 $\mu\text{g/mL}$. Estos resultados muestran que las propiedades antimicrobianas se mantienen y que la seguridad mejora luego de la complejación con el zinc.

Conclusiones:

Se sintetizó y caracterizó fisicoquímicamente un complejo de coordinación entre el ácido nalidíxico (Nal) y zinc. El nuevo complejo preserva la actividad antimicrobiana respecto del ligando, a la vez que mejora su perfil de seguridad.

Referencias

- [1] Carnamucio, F., Aiello, D., Foti, C., Napoli, A., & Giuffrè, O. *J. Inorg. Biochem.*, 2023, 249, 112366.
[2] Cuajungco, M.P.; Ramirez, M.S.; Tolmasky, M.E. *Biomedicines.*, 2021, 9, 208.