



**ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA, ANTIFÚNGICA Y OTRAS APLICACIONES DE  
DENDRÍMEROS CON NÚCLEOS DEL TIPO CALIXARENO Y/O  
RESORCINARENO: REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE.**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO**

**BOGOTÁ**

**2021**



**ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA, ANTIFÚNGICA Y OTRAS APLICACIONES DE  
DENDRÍMEROS CON NÚCLEOS DEL TIPO CALIXARENO Y/O  
RESORCINARENO: REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE.**

Andrea Carolina Hernández Pardo

**Orientadora Interna**

MSc. Sandra Mónica Estupiñán Torres

**Orientadores externos**

Dr. rer. nat. Zuly Jenny Rivera Monroy

MSc. Héctor Manuel Pineda Castañeda

**Grupo de Investigación:**

Síntesis y Aplicación de Moléculas Peptídicas (SAMP)

Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

BOGOTÁ

2021



**ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA, ANTIFÚNGICA Y OTRAS APLICACIONES DE  
DENDRÍMEROS CON NÚCLEOS DEL TIPO CALIXARENO Y/O  
RESORCINARENO: REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE.**

Nota \_\_\_\_\_

Jurados

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C

2020

*Soy mujer. Y un entrañable calor me abriga cuando el mundo me golpea.  
Es el calor de otras mujeres, de aquellas que no conocí, pero que forjaron un suelo común,  
de aquellas que amé aunque no me amaron, de aquellas que hicieron de la vida, este rincón  
sensible, luchador; de piel suave y tierno corazón guerrero.*

*~Alejandra Pizarnik~*

## **DEDICATORIA**

*A mi madre, Clemencia Pardo Chacón, por ser mi apoyo incondicional, quien me ha inspirado a luchar por mis sueños cada día, a mis abuelos Efraín y Virginia que desde el cielo me acompañan y en general a la familia Pardo Chacón por recorrer conmigo este entrañable camino.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a Dios por darme fuerzas para continuar cuando me faltaban. Infinitas gracias a mi madre Clemencia, a mi tía Doris y mi tío Alberto por creer en mí siempre, esto no habría sido posible sin ustedes.

Muchas gracias a mis amigos Dayra Ramírez y Andrés Ramírez por ser mis cómplices en esta aventura, quienes me ha brindado su compañía y amistad desde el primer día, ustedes hicieron que esta experiencia sea inolvidable.

Muchas gracias a mis asesores Héctor Manuel Pineda, Sandra Mónica Estupiñan y Zuly Jenny Rivera, por compartir conmigo sus conocimientos, sus consejos, paciencia y cariño, mil gracias.

A los integrantes del grupo de Síntesis y Aplicación de Moléculas Peptídicas (SAMP), y de manera especial al Profesor Javier Eduardo García, a Yerly Vargas Casanova y Karen Tatiana Díaz.

Y a todos quienes ha contribuido de una u otra manera a la realización de mis logros, Gabriela y Lindolfo Pardo, Ana, Ligia, y Mauricio Chacón, por estar siempre presentes y contribuir en la materialización de mis sueños.

A la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por brindarme la oportunidad de formarme como profesional.

Y gracias a la vida por cada experiencia, cada enseñanza y cada reto.

## Contenido

Resumen	8
1. Introducción	9
2. Antecedentes	14
3. Marco teórico	17
3.1. Dendrímeros basados en compuestos de tipo calix[n]areno y calix[n]resorcinareno	17
3.2. Relación estructura actividad de dendrímeros derivados de calix[n]arenos y calix[n]resorcinarenos	22
4. Diseño Metodológico	25
4.1. Tipo de investigación	25
4.2. Universo, población y Muestra	25
4.2.1. Universo	25
4.2.2. Población	25
4.2.3. Muestra	25
5. Metodología	25
5.1. Revisión bibliográfica	25
6. Resultados y discusión	26
6.1. Revisión bibliográfica	26
6.2. Actividad antimicrobiana	27
6.2.1. Actividad antibacteriana	27
6.2.2. Actividad antifúngica	47
6.2.3. Otras aplicaciones	54
6.2.3.1. Actividad antiviral	54
6.2.3.2. Actividad antiparasitaria	58
6.2.3.3. Actividad anticancerígena	60

7. Conclusiones	70
Referencias Bibliográficas	71
Anexos	79
Anexo 1. Actividad de dendrímeros en células plantónicas.	79
Anexo 2. Actividad de dendrímeros sobre biofilm	92
Anexo 3. Actividad de dendrímeros virus y parásitos	95
Anexo 4. Actividad anticancerígena de los dendrímeros	97

## Resumen

La resistencia antimicrobiana (RAM) es una de las diez amenazas principales a la salud pública reportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup>. Una de las principales causas del creciente problema de la RAM, es la falta de nuevas terapias y/o agentes; en consecuencia, muchas enfermedades infecciosas podrían volverse incontrolables<sup>2</sup>. La creciente aparición de microorganismos multidrogorresistentes (MDR), viene ligada a una inapropiada administración y uso excesivo de antimicrobianos en humanos y animales generando un aumento considerable de la resistencia a los tratamientos convencionales<sup>3,4</sup>. Dado el crecimiento acelerado y la expansión global de la RAM se ha impulsado la necesidad de descubrir nuevos agentes antimicrobianos que logren mitigar esta problemática. Los dendrímeros con actividad antimicrobiana son una alternativa de tratamiento, estas macromoléculas con estructura simétrica bien definida y arquitectura tridimensional han demostrado ser buenos agentes antimicrobianos y antibiofilm<sup>5,6,7</sup>. Estos polímeros cuentan con una estructura tridimensional bien definida y altamente ramificada, la cual puede ser prediseñada y modificada en la síntesis para obtener moléculas con características físicas y químicas específicas<sup>7</sup>. La mayoría de los derivados incluidos en esta monografía muestran una buena actividad antimicrobiana frente a bacterias y hongos, teniendo en cuenta diferentes características, como el tipo de bacteria, hongo o aislado, la clase de sustituyente y la distribución espacial de las moléculas. Considerando que aun quedan muchos retos en esta línea de investigación.

**Palabras Clave:** *Dendrímero, calixareno, resorcinareno, RAM, citotoxicidad.*

**Estudiante:** Andrea Carolina Hernández Pardo

## **1. Objetivos**

### **1.1 Objetivo General**

Establecer el estado del arte sobre la actividad antimicrobiana de dendrímeros que contengan como núcleo bases polihidroxiladas del tipo calixareno y resorcinareno.

### **1.2 Objetivos específicos**

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la actividad antibacteriana de dendrímeros basados en calixarenos y resorcinarenos evaluados frente a cepas de referencia y aislados clínicos.
- Recopilar estudios centrados en la actividad antifúngica de dendrímeros basados en calixarenos y resorcinarenos, específicamente frente a cepas de hongos sensibles y resistentes.
- Indagar sobre otros posibles usos terapéuticos (antiviral, anticancerígeno, antiparasitario) de dendrímeros que contengan en su estructura núcleos del tipo calixareno y resorcinareno.

## 2 Introducción

El creciente aumento de la resistencia antimicrobiana en los últimos años ha alcanzado cifras alarmantes, anualmente se atribuyen aproximadamente 700.000 muertes por resistencia antimicrobiana en el planeta, la OMS plantea que para el año 2050 esta será la principal causa de muerte en el mundo, además se debe considerar las posibles consecuencias económicas derivadas del aumento de los costos de atención y tratamiento<sup>3</sup>. La progresión de la resistencia bacteriana en años venideros dificultará la eliminación de la pobreza extrema, lo que sugiere que alrededor de 24,1 millones de personas se volverán extremadamente pobres, de las cuales 18,7 millones viven en países de bajos ingresos. En este escenario los gastos de atención en salud para el 2050 serán hasta un 25,3% más altos que los valores de referencia para los países de ingresos bajos, de un 15%-16% más altos para los países de ingresos medios y un 6,2% más altos para los países con ingresos altos. A escala global, los gastos por año serán un 8% más altos que los actuales y la financiación de estos gastos a través de impuestos más altos a los hogares provocará una disminución en el consumo, reduciendo el bienestar de la población y aumento de la pobreza, reflejando así una mayor carga de la enfermedad<sup>9,10</sup>.

Para empezar, *Escherichia coli* (*E. coli*) es uno de los principales patógenos asociados a infecciones en el torrente sanguíneo y el tracto urinario, este microorganismo ha adquirido genes de resistencia a las aminopenicilinas, las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos y las cefalosporinas de tercera generación y de forma menos frecuente a los carbapenémicos<sup>11</sup>.

Dentro del grupo más crítico de bacterias multidrogorresistentes (MDR) reportadas como mayor amenaza a la salud humana, se encuentra patógenos que se describen habitualmente

con el acrónimo *ESKAPE*, nombre atribuido a bacterias responsables de la mayoría de las infecciones nosocomiales además de ser capaces de escapar de los efectos de los antimicrobianos, este grupo está conformado por *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*<sup>12</sup>. Algunos autores incluyen la doble E (E-ESKAPE) para incluir *Escherichia coli*<sup>13</sup>.

Dentro del grupo *ESKAPE*, también se encuentran *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (ERV), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) patógeno importante de infecciones asociadas a la atención sanitaria. La entrada de estos patógenos en el torrente sanguíneo de los pacientes hospitalizados generalmente puede estar precedida con la exposición a los antibióticos en un tratamiento prolongado, esta exposición previa a los antibióticos está fuertemente asociada a un riesgo posterior de infección por ERV<sup>14,15</sup>. Del mismo modo hace parte de este grupo *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) para la cual los antibióticos de tipo cefalosporina y carbapenémicos han sido fármacos importantes en el tratamiento de las infecciones graves causadas por esta bacteria como también para otras enterobacterias, pero la eficacia de los mismos se ha visto comprometida por la adquisición generalizada de genes que codifican enzimas, como las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas, que median la resistencia a estos fármacos. Las infecciones causadas por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos superan a menudo el 40% en las tasas de mortalidad<sup>14,15</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) también ha mostrado resistencia a los carbapenémicos y a la polimixina, fármacos de último recurso para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias. Otro Microorganismo que ha generado resistencia a carbapenémicos y betalactámicos es *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), aproximadamente el 45% de todos los aislamientos de *A. baumannii* en el mundo se consideran multidrogosresistentes (MDR). Finalmente, dentro de este grupo se halla el género *Enterobacter spp.*, antes del 2005 se calculaba que el 99,9% de estas cepas eran sensibles a los carbapenémicos, pero en la actualidad se registra resistencia en todas las regiones sanitarias de la OMS, además, *Enterobacter aerogenes* (ahora rebautizada como *Klebsiella aerogenes*) ha demostrado resistencia a fármacos de último recurso como la colistina<sup>14,16,11,17</sup>.

Los pacientes con infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) tienen mayor probabilidad de morir un 64% que los pacientes con infecciones causadas por cepas sensibles a la meticilina. Desde la aparición del SARM en 1960, este

microorganismo se ha reconocido como un patógeno nosocomial con tasas de incidencia muy altas en diferentes partes del mundo, y en la actualidad es una causa importante de enfermedad entre la población. A su vez, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) es otra de las cepas bacterianas que ha mostrado resistencia a los antibióticos, para el 2018 la OMS reportaron aproximadamente medio millón de nuevos casos de tuberculosis resistente a la rifampicina (TBRR), la gran mayoría de los cuales presentan tuberculosis multirresistente (TBMR), una forma de tuberculosis resistente a los dos antituberculosos más potentes, la isoniazida y la rifampicina, por lo cual la aparición de resistencia a estos fármacos de último recurso se considera una amenaza importante en el tratamiento de esta enfermedad<sup>3,4,11</sup>.

La resistencia antimicrobiana también se hace presente en los virus, dentro de ellos uno de los que genera mayor alarma es el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el cual ha cobrado aproximadamente 33 millones de vidas y aun no existe cura para la infección causada por este microorganismo, los portadores de este microorganismo tienen mayor susceptibilidad de contraer numerosas infecciones asociadas a la inmunodeficiencia, según la OMS a finales de 2019, había aproximadamente 38 millones de personas con el VIH<sup>18</sup>. La constante variación de este patógeno genera que la mayoría de los antirretrovíricos, puedan correr el riesgo de volverse parcial o totalmente inactivos por la aparición del VIH farmacorresistente<sup>11</sup>. Por otro lado, también se requiere la búsqueda de nuevas moléculas para el tratamiento del Virus de la Hepatitis B (VHB) según la OMS, en el 2015, 257 millones de personas padecían infección crónica por el VHB y se estima que para ese mismo año causó unas 887.000 muertes, principalmente por cirrosis o carcinoma hepatocelular (cáncer primario del hígado). También es importante resaltar la coinfección por el VHB y el VIH donde se calcula que cerca del 7,4% de las personas con VIH también han contraído VHB<sup>19</sup>. Mientras que la infección por VHC tiene una prevalencia global de aproximadamente 3% y afecta a más de 185 millones de personas en el mundo, las regiones más afectadas son las del Mediterráneo Oriental y Europa, con una prevalencia estimada del 2,3% y el 1,5%, respectivamente, en 2015, además en la actualidad no existe una vacuna para la Hepatitis C, sumado a los altos costos para el tratamiento de estas infecciones<sup>20</sup>. Otro virus ampliamente distribuido que genera aumento de morbilidad a nivel mundial es el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), para el 2016 la infección genital por VHS-1 afectaba a entre 122 y 192

millones de personas entre los 15 a 49 años, además se estima que la mayoría de las infecciones genitales por VHS-1 ocurren en América, Europa y el Pacífico Occidental<sup>21</sup>.

La emergencia de parásitos farmacorresistentes provoca un aumento en la morbilidad y mortalidad en la población mundial. Parásitos causantes de enfermedades tropicales, como por ejemplo *Plasmodium spp.* al cual se le atribuyen 229 millones de los casos de paludismo en todo el mundo, en comparación con los 228 millones de 2018. En el año 2019 el número aproximado de fallecimientos por paludismo fue de 409.000 frente a 411.000 el año anterior. De este parásito se ha confirmado que ha adquirido resistencia parcial a la artemisinina y resistencia a varios de los fármacos asociados de los TCA (tratamientos combinados basados en artemisinina). El grupo más vulnerable de padecer esta infección son los niños menores de 5 años, población que para el año 2019 representaban el 67% (274.000) de todas las muertes por paludismo en el mundo entero<sup>22</sup>. De igual forma, para *Trypanosoma cruzi* se calcula que hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas en zonas endémicas de 21 países de América Latina. Este parásito posee resistencia natural al benzonidazol y al nifurtimox, medicamentos aprobados para el tratamiento de la infección. La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas está relacionada con diferentes determinantes socioeconómicos y ambientales por lo cual es importante aplicar soluciones multisectoriales. Sumado a ello la enfermedad de Chagas puede aumentar el riesgo de padecer la COVID-19 de forma grave, por lo tanto, los pacientes que padezcan esta enfermedad deben ser un grupo prioritario para la vacunación<sup>11,23</sup>.

Otra de las afectaciones de la RAM son las asociadas a las infecciones causadas por hongos, las cuales generalmente se limitan a infecciones superficiales; sin embargo, en las últimas décadas se ha producido un incremento global de las infecciones fúngicas de origen nosocomial (IFON) y las asociadas a cuidados sanitarios, donde se destacan levaduras como *Candida spp.*, cuya principal fuente de infección se asocia a la previa colonización de piel y mucosas, actualmente existe evidencia de la resistencia de *Candida albicans* al fluconazol, al igual que *C. krusei* y *C. glabrata* que poseen resistencia intrínseca a este medicamento (CIV). La invasión por otras levaduras no tan comunes como *Saccharomyces spp.*, la cual se caracteriza por afectar a pacientes inmunodeprimidos, sobre todo oncohematológicos y aquellos que cursan cuadros de endocarditis. Otros hongos involucrados con el incremento global de las infecciones fúngicas invasoras (EFI) son los hongos miceliales, específicamente

aquellos del género *Aspergillus spp.* siendo actualmente la principal causa de EFI por mohos en los enfermos receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y aquellos quienes presentan tos de tiempo prolongado, ocasionando elevadas tasas de mortalidad (40-90%)<sup>24</sup>. Al igual que en la terapia antibacteriana, la resistencia antifúngica es una amenaza cada vez mayor para el tratamiento de las micosis invasivas, lo que hace el tratamiento más difícil y en ocasiones costosa. Las alternativas de tratamiento actuales para combatir dichas infecciones son bastante limitadas (polienos, azoles y equinocandinas) y poco modernas y aunque muchos de ellos siguen estando en la primera línea de uso clínico aun así su actividad antimicótica no es favorable en todos los casos frente a levaduras y hongos de importancia en salud pública<sup>25</sup>.

En relación a pacientes con cáncer, es importante considerar aparte de la dieta, la edad y las hormonas, a la invasión por microorganismos como los ya mencionados (virus, bacterias y parásitos) como un factor de desarrollo y/o aumento al riesgo o padecimientos de cáncer, puesto que pueden interrumpir las señales que controlan normalmente el crecimiento y la proliferación de las células; también, algunas infecciones debilitan el sistema inmune conduciendo a una menor capacidad para combatir otras infecciones y así mismo algunos de estos microorganismos causan inflamación crónica que puede conducir al desarrollo de carcinomas<sup>26</sup>. Al igual que en casos anteriores, la resistencia, es una de las causas principales del fracaso en el tratamiento del cáncer asociándose principalmente a mecanismos como: i) mayor expresión de proteínas de objetivo, ii) fracaso de los medicamentos para ingresar a la célula de destino y/o expulsión del medicamento, iii) mutaciones en la célula objetivo y iv) mutaciones a nivel genómico las cuales causan en el paciente una recurrencia en la enfermedad o incluso la muerte. Como consecuencia de esto se anticipa que para el 2040 el número de casos nuevos de cáncer por año aumentará a 29,5 millones y el número de muertes por cáncer a 16,4 millones<sup>27</sup>.

Considerando el crecimiento acelerado y la expansión global de la resistencia a los antimicrobianos y frente a células cancerosas, nace la necesidad de implementar tratamientos seguros y eficientes a partir de nuevos agentes que logren mitigar esta problemática de resistencia y permitan generar nuevos y mejores tratamientos. Los dendrímeros con actividad antimicrobiana y anticancerígena basados en compuestos de tipo calix[n]areno y calix[n]resorcinareno son una alternativa de tratamiento, estas macromoléculas con estructura

simétrica bien definida y arquitectura tridimensional han demostrado que funcionan como buenos agentes antimicrobianos, antibiofilm y anticancerígenos, han sido desarrollados aproximadamente desde 1978 pero con la más alta producción en la última década, en donde se han reportado gran cantidad de moléculas dendriméricas promisorias<sup>5,6</sup>. Estos compuestos nanoscópicos, desde su reconocimiento se han introducido en el campo de la investigación para diversas aplicaciones en muchas áreas, incluidas las aplicaciones biomédicas. Se ha observado que la unión de fármacos y compuestos bioactivos pueden mejorar muchas propiedades biológicas relevantes, como la biodisponibilidad, solubilidad y selectividad de muchos de los medicamentos de primera línea frente a microorganismos de importancia en salud pública. Así como se ha evaluado su actividad a nivel odontológico, antiinflamatorio y en administración de genes y fármacos, una de las áreas que actualmente es de gran interés es la actividad antimicrobiana asociada a una baja toxicidad y sus propiedades que demuestran causar daño en la membrana microbiana además de mejorar la absorción celular de antibióticos mostrando con ello efectos sinérgicos<sup>28</sup>.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue recopilar evidencia bibliográfica alusiva a la actividad antimicrobiana de dendrímeros que contengan como núcleo, bases polihidroxiladas del tipo calixareno y resorcinareno, y puedan ser una herramienta con el fin de determinar otros posibles usos terapéuticos (antiviral, anticancerígeno, antiparasitario) de estos dendrímeros.

### **3 Antecedentes**

La terapia antimicrobiana surge como una opción para superar esta dificultad se tienen los primeros reportes 2500 años A.C en China, en esta terapia utilizaban el moho de la soya para el tratamiento de carbuncos y forúnculos, a medida que el tiempo pasaba se implementó el uso de la miel, grasa y muchas otras sustancias para el tratamiento de enfermedades infecciosas<sup>29</sup>.

Así con el transcurrir de los años la búsqueda de nuevos agentes antibacterianos avanzó de manera rápida hasta que en el año de 1928 Alexander Fleming descubrió la penicilina tras la observación de un fenómeno ocurrido en su laboratorio, mediante el cual pudo evidenciar la inhibición del crecimiento bacteriano específicamente de *Staphylococcus aureus* en una placa

contaminada por el hongo *Penicillium notatum*, a partir de allí, se han desarrollado cientos de antibióticos para poder controlar la propagación de dichas enfermedades y preservar la vida del ser humano<sup>30</sup>. Después del descubrimiento de los antibióticos y de su exitosa aplicación terapéutica, no pasaron muchos años cuando en la década de 1930 aparecían los primeros reportes de bacterias que presentaban resistencia a los antibióticos, dentro de este grupo de cepas resistentes, la primera en aparecer a nivel clínico fue *Staphylococcus aureus*, debido a que esta bacteria tiene la capacidad de producir la enzima  $\beta$ -lactamasa, enzima que es capaz de inactivar la penicilina. Este problema ha presentado un crecimiento exponencial a través de los años, en la actualidad se empezaron a agotar las alternativas de antibióticos y las bacterias cada vez desarrollan mecanismos de defensa más eficientes que les permiten responder de manera negativa a los nuevos agentes antimicrobianos desarrollados<sup>31,32</sup>.

como alternativa a los tratamientos convencionales surgen nuevas moléculas con actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral entre otras<sup>33</sup>. Los informes iniciales de la actividad biológica de calixarenos datan de 1995 cuando Cornforth *et.al.*, reportaron las propiedades antituberculosas de ciertos derivados<sup>34</sup>. A partir de los primeros reportes surgen una gran cantidad de nuevas moléculas que presentan actividad antimicrobiana que han sido reportadas durante las últimas dos décadas<sup>35</sup>.

Los calixarenos son interesantes por su capacidad de formación de complejos, flexibilidad conformacional y reactividad<sup>36,37</sup>. En el 2006 Mourer *et. al.*, evaluaron la actividad antibacteriana del *p*-guanidinoetilfenol y de su tetrámero cíclico, el tetra-*p*-guanidinoetilcalix[4]areno frente a *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212. El tetra-*p*-guanidinoetilcalix[4]areno exhibió mayor actividad antibacteriana frente a *E. coli*, *S. aureus* y *E. faecalis*, reportando una CMI de 16  $\mu\text{g/mL}$ , a diferencia de *P. aeruginosa* donde la CMI fue de 64  $\mu\text{g/mL}$ ; comportamiento muy diferente al reportado para el *p*-guanidinoetilfenol el cual requirió concentraciones  $\geq 512$   $\mu\text{g/mL}$ . La actividad del derivado de calix[4]areno podría radicar en la importancia organizativa del núcleo del calix[4]areno que se une estrechamente y cuenta con cuatro grupos guanidino en el borde superior, lo que da lugar a un efecto sinérgico en las interacciones iónicas con la membrana bacteriana. Además, los resultados del ensayo MTT muestran un aumento de la actividad antibacteriana sin disminuir la viabilidad de las células eucariotas<sup>38</sup>. Grare *et.al.*, probaron la actividad *in vitro* del compuesto

*para*-guanidinoetilcalix[4]areno frente a cepas susceptibles, incluyendo cepas resistentes a los antibióticos tanto para cepas Gram positivas como para Gram negativas, dentro de las cuales se encuentran *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853 y aislados clínicos de *E. coli* (productora de penicilinasas), SARM (gen *mecA*), *E. faecium* (gen *vanB*), *E. faecalis* (gen *vanA*) y *P. aeruginosa* (sobreexpresión de bombas de flujo). El calixareno exhibió actividad en cepas sensibles y resistentes con valores de CMI de 4 mg/L para *E. coli* ATCC 25922, mientras que para las dos cepas ATCC de *S. aureus* se obtuvieron CMI de 8 mg/L y 32 mg/L para *E. faecalis* y *P. aeruginosa* sensibles. De manera similar ocurrió para las cepas multidrogorresistentes de *E. coli* (productora de penicilinasas), esta fue inhibida con una CMI de 2 mg/L, para MRSA (gen *mecA*) y *E. faecium* (gen *vanB*) la CMI fue de 8 mg/L, mientras que para las cepas resistentes de *E. faecalis* y *P. aeruginosa* fue de 64 mg/L, aunque los resultados muestran una CMB hasta ocho veces superior a la CMI (64 mg/L), esto sugiere que el derivado de calixareno sintetizado genera un efecto bacteriostático sobre todas las cepas en las que se evaluó su actividad; esto significa que el *p*-guanidinoetilcalix[4]areno no se ve afectado por los mecanismos de resistencia de las cepas de aislados clínicos y puede representar un agente alternativo para controlar importantes patógenos nosocomiales, además de que este compuesto no muestra citotoxicidad a través del tiempo de incubación en líneas celulares HaCaT y MRC-5<sup>39</sup>.

Así como es urgente la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana, es indispensable reconocer y aplicar nuevas terapias para el tratamiento del cáncer, los calixarenos funcionalizados son derivados de gran interés para esta área de la ciencia, debido a su forma geométrica superior, los calixarenos pueden acomodar moléculas de fármacos formando complejos de inclusión. Por lo tanto, los medicamentos administrados, aunque circulan por todo el cuerpo, solo se activarán / liberarán en las células cancerosas objetivo<sup>40,41</sup>. Meiyong Li *et.al.*, evaluaron un nuevo derivado de calixareno de ácido fosfónico que consiste en un solo compuesto anfifílico, P4C6, que puede encapsular CPT en la cavidad de calixareno y PTX entre las colas de hexano. Las nanopartículas fueron absorbidas de manera eficiente por dos líneas celulares de cáncer de colon y mostraron mayor citotoxicidad que una simple mezcla de los dos fármacos. Esta citotoxicidad se asoció con la inducción de la apoptosis, la detención del ciclo celular y la supresión de la invasión y la

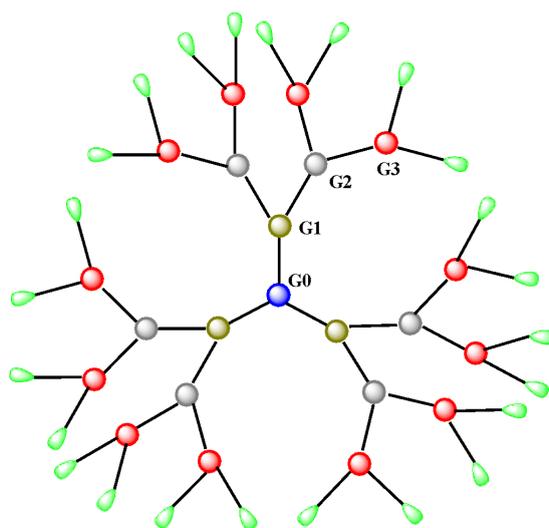
migración. PTX-CPT-P4C6 inhibió las células de adenocarcinoma HT-29, que representan la forma más común de cáncer de colon. PTX-CPT-P4C6 mostró la mayor inhibición de los tumores HT-29 en ratones, con efectos secundarios insignificantes<sup>42</sup>.

## **4 Marco teórico**

### **4.1 Dendrímeros basados en compuestos de tipo calix[n]areno y calix[n]resorcinareno**

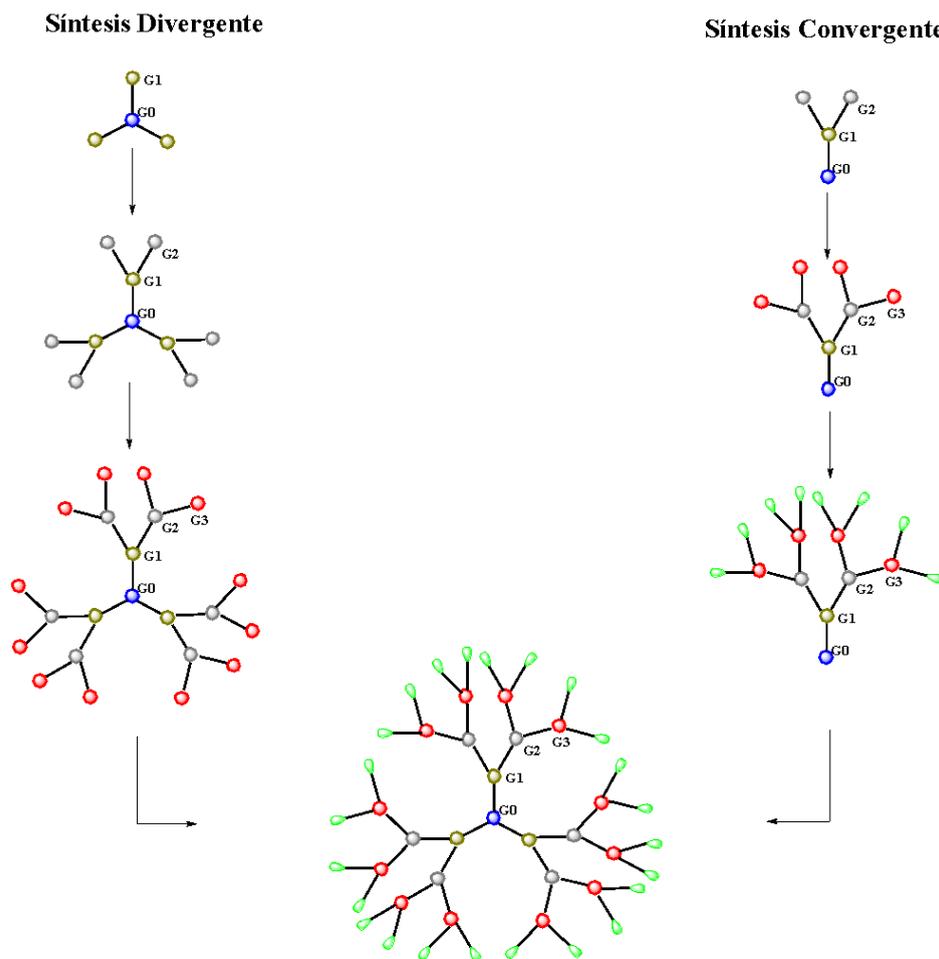
Los dendrímeros son una clase de macromoléculas cuyo nombre se deriva del vocablo griego -dendrón que significa árbol, y del sufijo -mer que por analogía con los polímeros indica la unidad estructural más pequeña que se repite para dar una macromolécula mayor, por esta razón también se usa el término árboles moleculares para designar estos compuestos. Estos

polímeros cuentan con una estructura tridimensional bien definida y altamente ramificada, la cual puede ser prediseñada y modificada en la síntesis para obtener moléculas con características físicas y químicas específicas<sup>7</sup>. Los dendrímeros se sintetizan a partir de un núcleo que funciona como centro de crecimiento, proporcionando la unión de los dendrones y cada ramificación del dendrón representa una generación (G1, G2 y G3) (Figura 1). Por lo tanto, los dendrímeros de generaciones superiores son más grandes, más ramificados y exponen un mayor número de grupos terminales en sus extremos<sup>43</sup>.



**Figura 1.** Estructura general de un dendrímero. (Generaciones: G1, G2 y G3).

Para la síntesis de dendrímeros se han utilizado dos métodos: i) divergente y ii) convergente (Figura 2), en el método divergente el dendrímero se construye a partir de un núcleo central y etapa por etapa se van incluyendo nuevos centros de ramificación sobre el extremo de cada nueva rama permitiendo así ampliar su estructura. Por otro lado, el método convergente comienza por la superficie externa y progresa hacia el interior, se construye primero el dendrón que será cada una de las ramas para conformar el dendrímero para finalmente unirlos al núcleo central y terminar el ensamblaje<sup>7</sup>.



**Figura 2.** Métodos de síntesis de dendrímeros.

Existen diferentes tipos de dendrímeros los cuales se han conjugado con diversos compuestos para distintas aplicaciones, dentro de los cuales se destacan dendrímeros conjugados a i) poli(propilenimina) (PPI), ii) carbosilano (CBS), iii) péptidos, iv) Arborols tipo Newkome, v) poli(amidoamina) (PAMAM) y vi) fósforo, entre otros<sup>43</sup>. Las aplicaciones de los dendrímeros han evolucionado con el tiempo, estas moléculas son atractivas por el hecho de poder prediseñar sus características físicas y químicas que permiten determinar su posible aplicación. Algunas de las aplicaciones de los dendrímeros es su uso en terapias antiinflamatorias, antineoplásica y en terapias cardiovasculares además de ser útiles como sistemas de transporte de fármacos y genes, algunos estudios han demostrado que también tienen usos medicinales propios, principalmente debido a sus propiedades antifúngicas y antibacterianas<sup>8</sup>. Los dendrímeros deben cumplir determinadas condiciones para poder ser administrados, por ejemplo, i) baja toxicidad, ii) baja inmunogenicidad, y iii) alta permeabilidad<sup>8</sup>.

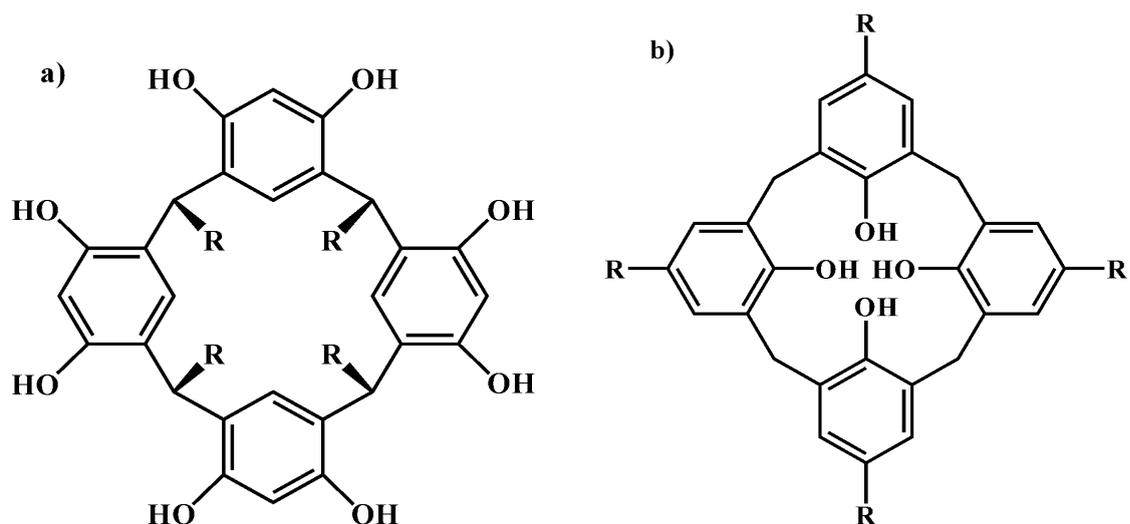
El estudio de estos agentes se centra no solo en su actividad antimicrobiana intrínseca sino también en la posibilidad que ofrecen como sistemas de liberación de fármacos, para encapsularlos o conectarlos con compuestos biológicamente activos, estrategia que mejora la solubilidad de antibióticos poco solubles, en algunos casos generando sinergia entre el antibiótico y el dendrímero, reduciendo la dosis a administrar y generando especificidad en el sitio de acción. Estas moléculas ofrecen la posibilidad de introducir una amplia variedad de grupos funcionales con diferentes propiedades, esta característica le permite ser un grupo de moléculas atractivas para usos en distintos campos de la clínica, dentro de las cuales se encuentra la actividad antimicrobiana<sup>8</sup>.

Aunque aún el desarrollo de los dendrímeros antimicrobianos es limitado y se encuentra en fase de investigación, son candidatos promisorios en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias, hongos y virus farmacorresistentes, además han presentado funciones como herramientas de diagnóstico, agentes anticancerígenos, reconocimiento molecular, vehículos de transporte de genes y fármacos<sup>6</sup>. Aun cuando en la actualidad no se han reportado dendrímeros con actividad antimicrobiana en fases de ensayos clínicos, existen algunos agentes derivados de estas estructuras dendriméricas con otro tipo de aplicaciones en ensayos clínicos, por ejemplo, i) DEP® docetaxel<sup>944</sup> es un fármaco para los tumores sólidos, incluidos el cáncer de mama, próstata y pulmón, ii) DEP® cabazitaxel es una versión sin detergente del principal fármaco contra el cáncer<sup>45</sup>, iii) vacuna con el dendrímero MAG-Tn3 para el cáncer de mama<sup>46</sup>, iv) ImDendrim para el cáncer de hígado inoperable<sup>47</sup> y v) OP-101 para la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X<sup>48</sup>. No hay muchos productos a base de dendrímeros disponibles comercialmente pero dentro de estos están: i) Alert Ticket el cual es un detector de ántrax basado en dendrímeros desarrollado por el ejército de EE. UU. ii) PolyFect Transfection Reagent basado en un dendrímero de poli(amidoamida) (PAMAM), optimizado para la transfección de ADN rápida y fácil de líneas celulares estándar<sup>49</sup>. iii) Stratus® CS Acute Care TM (Dade Behring) es una prueba de diagnóstico cardíaco<sup>50</sup> y por último, iv) Superfect® que es un agente de transfección de Qagen también basado en PAMAM<sup>50,51</sup>.

Dentro de este gran grupo de dendrímeros, se encuentran aquellos sintetizados a partir de moléculas macrocíclicas con forma de cavidad como lo son los calix[n]arenos o calix[n]resorcinarenos (Figura 3), donde “n” hace referencia a las unidades de fenol o

resorcinol unidos a través de las posiciones orto mediante puentes de metileno<sup>52</sup>. Para estas macromoléculas se han reportado modificaciones con varios grupos funcionales como por ejemplo: i) amidas, ii) iminas, iii) azufre, iv) grupos azo, v) semicarbazona y vi) grupos alquilo, entre otros, permitiendo la construcción de moléculas complejas con diferentes propiedades de reconocimiento, selectividad, solubilidad y grado de hidrofobicidad, siendo esta última la característica de mayor importancia en el área de transporte de fármacos ya que se ve favorecido el diseño de macrociclos anfífilicos con una cara hidrofílica y otra hidrofóbica, que pueden autoensamblarse en micelas, vesículas, liposomas, entre otros<sup>53</sup>.

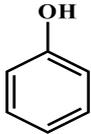
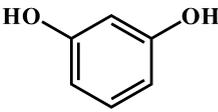
La palabra calixareno se deriva del griego *calix*, por la similitud de este tipo de moléculas a un jarrón (o taza) y la palabra *arene* se refiere a su componente aromático<sup>53</sup>. También se caracterizan por tener un borde superior ancho, un borde inferior estrecho y un anillo central siendo el fenol el material de partida, los cuatro grupos hidroxilo se encuentran en el borde inferior de forma intranular. En los calix[4]arenos existen 4 conformaciones: i) cono, ii) cono parcial, iii) 1,2 alternativo y iv) 1,3 alternativo dependiendo de la posición del sustituyente<sup>54</sup>. Entre las principales propiedades de los calixarenos se encuentra: i) la toxicidad sistémica, esta es limitada (sin respuesta inmune), ii) la facilidad de funcionalización o modificación (flexibilidad) y iii) la rigidez, (Tabla 1); estas cualidades los convierten en moléculas importantes para el desarrollo de fármacos que al ser funcionalizados con diferentes grupos, pueden llegar a adquirir propiedades antivirales, antibacterianas, antifúngicas y anticancerígenas<sup>55</sup>. Además de ser potenciales agentes con propiedades intrínsecas también pueden presentar sinergia con diversos tratamientos actuales, ejemplos de esto es la combinación de compuestos funcionalizados de calixareno con ciclodextrinas para mejorar la solubilidad de fármacos antihelmínticos, también la modificación de biomateriales para evitar alergias o infecciones, y de igual forma para el reconocimiento de la dopamina, entre otros<sup>56</sup>.

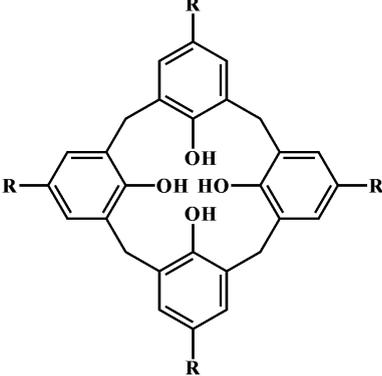
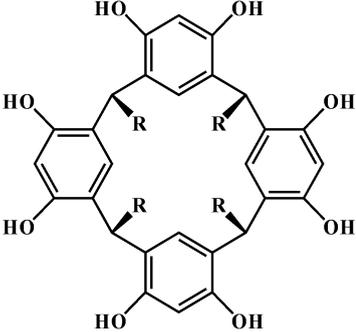


**Figura 3.** (a) Estructura calix[4]resorcinareno y (b) estructura calix[4]areno.

Por otra parte, se encuentran los calix[n]resorcinarenos, macromoléculas con cuatro anillos de resorcinol unidos por puentes de metileno (Figura 3.a). Estos compuestos son de gran interés debido a sus capacidades de flexibilidad conformacional y reactividad, se han aplicado en áreas tan diversas como: i) aplicaciones en separaciones químicas<sup>57</sup>, ii) la imitación de enzimas, iii) química huésped-huésped, iv) transporte selectivo de iones<sup>58</sup> y de sensores<sup>59</sup>, v) síntesis de dendrímeros<sup>60</sup>, vi) teñido de fibras y vii) absorción de iones de metales pesados. Este tipo de compuestos se sintetizan mediante la ciclocondensación catalizada por ácido entre resorcinol y diversos aldehídos, se han reportado tres puntos de funcionalización: i) en el puente de metileno del macrociclo eligiendo el aldehído (modificación en el borde inferior), ii) mediante la modificación de los grupos hidroxilo fenólicos y/o iii) la posición libre entre grupos hidroxilo de anillos de resorcinol (modificación en el borde superior), (Tabla 1). La síntesis de estos derivados es fundamental para modular su conformación mediante efectos electrónicos y estéricos, incluidas interacciones débiles<sup>61</sup>.

**Tabla 1.** Diferencias entre calixarenos y resorcinarenos

	Calixareno	Resorcinareno
Base		

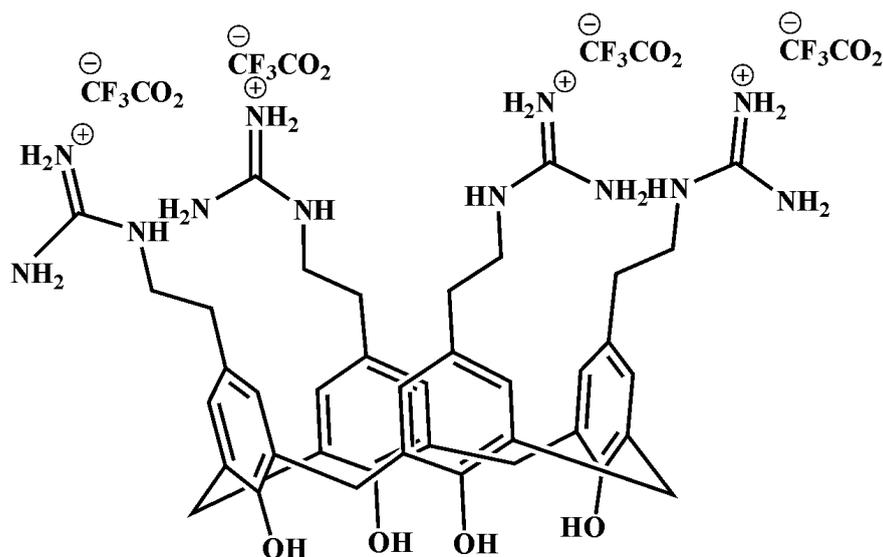
<b>Estructura</b>		
<b>Características</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Baja toxicidad</li> <li>● Facilidad de funcionalización</li> <li>● Rigidez</li> <li>● Toxicidad sistémica limitada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Flexibilidad conformacional</li> <li>● Reactividad</li> <li>● Altamente solubles</li> <li>● Buena complejación</li> </ul>
<b>Sustituyentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Péptidos</li> <li>● Lípidos</li> <li>● Carbohidratos</li> <li>● Antibióticos</li> <li>● Metales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupos inorgánicos</li> <li>● Polímeros orgánicos</li> <li>● Péptidos</li> <li>● Lípidos</li> <li>● Carbohidratos</li> <li>● Antibióticos</li> <li>● Metales</li> </ul>

#### 4.2 Relación estructura actividad de dendrímeros derivados de calix[n]arenos y calix[n]resorcinarenos

En el campo de las aplicaciones de los dendrímeros es importante conocer la relación estructura-actividad como por ejemplo la interacción de diversos dendrímeros con las membranas lipídicas bacterianas, dado que en la mayoría de los casos el acceso de los fármacos a la diana celular puede estar restringido localmente, esto está relacionado con la estructura y composición de la envoltura de las bacterias Gram negativas, que está compuesta por dos membranas lipídicas. A diferencia de las bacterias, la carga neta de la capa externa de la membrana plasmática humana es neutra ya que se compone principalmente de fosfolípidos zwitteriónicos esfingomielinas y colesterol. Esta diferencia estructural y física entre los procariontes y las superficies celulares externas de los mamíferos indica que el desarrollo de un fármaco sin toxicidad para las células del huésped humano debería ser posible<sup>62</sup>. Para lo cual, algunos autores han explorado ensayos que permitan observar el mecanismo de actividad y mejorar nuestra comprensión del origen de la actividad antimicrobiana de este tipo de compuestos. Con la finalidad de obtener información a nivel molecular sobre la

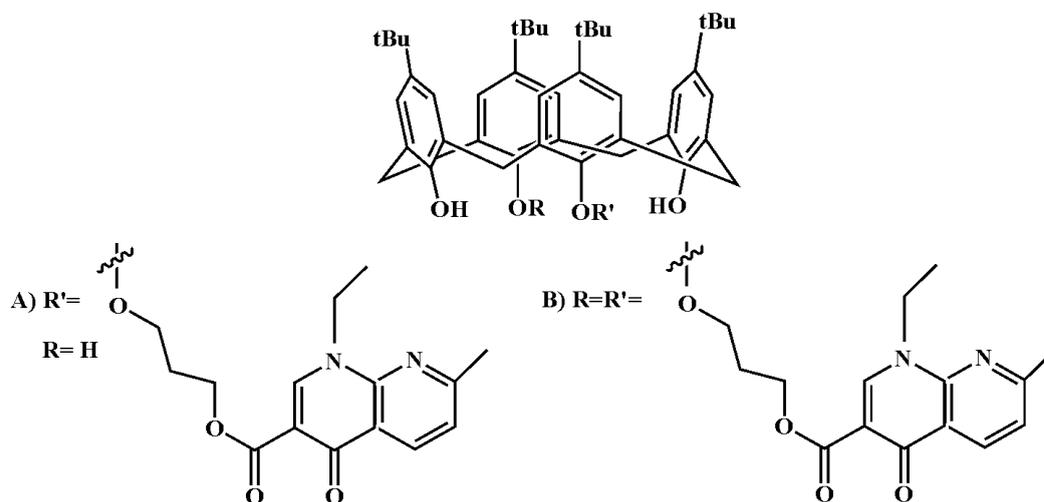
interacción de estos derivados se han utilizado monocapas de Langmuir de lípidos/calixareno para imitar la membrana celular con el fin de investigar la actividad biológica, los resultados muestran que algunos derivados interrumpen la membrana bacteriana, cambiando la movilidad electroforética y generando un aumento en la permeabilidad de la membrana en diferentes cepas bacterianas<sup>63</sup>. Se ha sugerido que las cargas positivas localizadas en dendrímeros favorecen la adsorción sobre las membranas bacterianas cargadas negativamente, mientras que las propiedades apolares de algunos sustituyentes de calixareno facilitan la permeabilidad de la membrana<sup>62</sup>.

Gran variedad de los antibióticos con los que se cuenta actualmente de uso clínico tiene su diana en estructuras localizadas en la pared bacteriana y en específico la membrana fosfolipídica, puesto que la estructura y composición suele ser similar en muchas especies y las diferencian de las células eucariotas. Teniendo en cuenta lo anterior y como resultado de la búsqueda de nuevas moléculas antibacterianas la mayoría de investigaciones se han centrado en imitar la síntesis de la superficie anfipática de los péptidos helicoidales y de hoja  $\beta$  que se unen a LPS<sup>64</sup>. Sutrey *et.al.*, desarrollaron varios derivados de calixareno como agentes bactericidas, un ejemplo de ellos es CX1 (Figura 4), el cual es activo frente a varias bacterias Gram positivas y Gram negativas, demostrando a su vez toxicidad nula. Se observaron efectos como la rotura de la membrana bacteriana, la modificación de la movilidad electroforética y el aumento de la permeabilidad de la membrana en diferentes cepas bacterianas; así como en estudios anteriores se ha podido observar la miscibilidad de diferentes derivados de calixarenos con los fosfogliceridos, permitiendo fácilmente la incorporación a las membranas lipídicas<sup>64</sup>. A través de los estudios microbiológicos se pudo observar una modificación de la permeabilidad de la membrana en bacterias expuestas a CX1, así como se demostró una mayor afinidad de CX1 por las cabezas polares aniónicas en comparación con las cabezas polares zwitteriónicas. De igual manera los ensayos de adsorción permitieron confirmar que el compuesto CX1 penetra desde la subfase en las monocapas cargadas negativamente y tras un proceso de adsorción es posible que se establezcan interacciones entre los grupos guanidinio y las cabezas polares cargadas negativamente, seguidas de la acomodación de la corona de calixareno en la parte apolar de la monocapa<sup>64</sup>.



**Figura 4.** Estructura de la sal de trifluoroacetato de tetra-p-guanidinoetilcalixareno (CX1).

En el 2015 Korchowiec *et.al.*, estudiaron 2 derivados de p-terbutilcalixareno funcionalizados en su borde inferior con uno o dos grupos de ácido nalidíxico (Figura 5), el cual por medio de ensayos de simulación de dinámica molecular atómica y presión superficial, se logró observar que la interacción entre los derivados de calixareno y las membranas superficiales se produce a través de los grupos fosfato y carbonilo presentes en el lípido<sup>65</sup>.



**Figura 5.** Estructuras de (A) p-terbutilcalixareno-mono-propilnalidixato (calix I) y (B) p-terbutilcalixareno-bis-propilnalidixato (calix II).

Teniendo en cuenta las características que presenta el ácido nalidíxico como agente antibacteriano y las propiedades fisico-químicas propias del calixareno encontraron que los

dos derivados facilitan la difusión a través de la membrana resultando en una liberación del fármaco a través de un proceso de hidrólisis<sup>65</sup>. Estos mismos compuestos han sido parte de la evaluación de los efectos adversos frente a células eucariotas por medio de la interacción con el colesterol el cual es un lípido característico de la membrana celular, para así evaluar la capacidad de daño de estos derivados de calixareno<sup>65</sup>. A partir de ensayos de termodinámica y espectroscopia, dinámica molecular lograron observar que las monocapas acompañadas de calixareno simétrico bisustituido son más estables y ordenadas en comparación con el calixareno monosustituido; aunque existe un dominio de inestabilidad en ambos compuestos. Así mismo el aumento de la hidrofobicidad en los derivados de calixareno es indicativo de facilitar la transferencia del profármaco calixareno de una de las membranas celulares eucariotas a la otra, además, los resultados obtenidos señalan que el colesterol que se encuentra en las membranas celulares puede desempeñar un papel en la transferencia de los derivados del calixareno a través de las membranas<sup>66</sup>. Teniendo en cuenta que estos efectos se presentan con mayor frecuencia en el caso del calix I, se supone que el derivado monosustituido puede ser más dañino para las células eucariotas en comparación con el calix II disustituido; así pues los resultados anteriores pueden ser útiles para desarrollar nuevos derivados de calixareno y aplicar nuevos ensayos de análisis el cual permitan tener un control sobre el creciente aumento de la resistencia bacteriana sin causar daño alguno en las células eucarióticas<sup>66</sup>.

## 5 Diseño Metodológico

El desarrollo y construcción de esta monografía se dio en cinco etapas

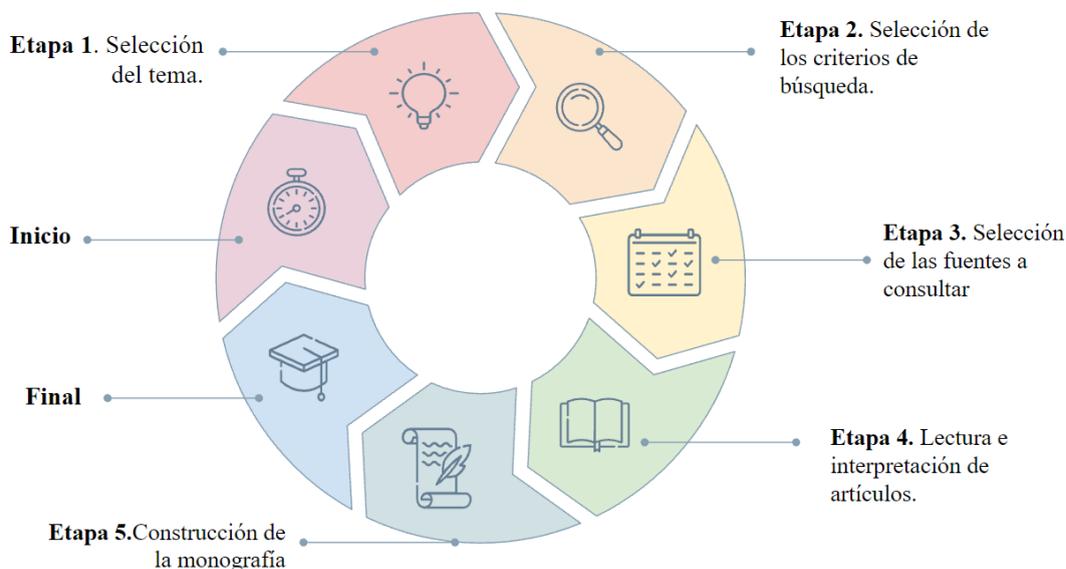
**Etapas 1.** Selección del tema: Se delimitaron los temas a tratar en el documento, Actividad de dendrímeros con bases polihidroxiladas del tipo calixareno y resorcinaareno.

**Etapas 2.** Selección de los criterios de búsqueda: se tuvo en cuenta el tipo de base, el método utilizado para determinar la actividad antimicrobiana.

**Etapas 3.** Selección de las fuentes a consultar: se creó una base de datos donde se recopilaron los artículos y se categorizaron de acuerdo al tipo de actividad que presentaban.

**Etapas 4.** Lectura e interpretación de los artículos.

## Etapa 5. Construcción de la monografía.



### 5.1 Tipo de investigación

Esta investigación es de carácter documental descriptivo y explicativo, en la cual se recopilaron y analizaron los datos obtenidos en otras investigaciones con el fin de generar un compilado de estudios que permitan al lector o investigador ahondar en la búsqueda de nuevas moléculas y guiarlo hacia la búsqueda de sus objetivos.

### 5.2 Universo, población y Muestra

#### 5.2.1 Universo

Información disponible en bases de datos en inglés y español: artículos de investigación, artículos de revisión, informes, libros y páginas web relacionadas con la actividad antimicrobiana y anticancerígena de diversas moléculas dendriméricas.

### **5.2.2 Población**

Información disponible en bases de datos en inglés y español: artículos de investigación, artículos de revisión, informes, libros y páginas web relacionada con la actividad antimicrobiana de moléculas que contengan en su estructura bases polihidroxiladas.

### **5.2.3 Muestra**

Información disponible en bases de datos en inglés y español: artículos de investigación, artículos de revisión, informes, libros y páginas web relacionada con la actividad antibacteriana, antifúngica, antiparasitaria, antiviral y anticancerígena de moléculas que contengan en su estructura bases polihidroxiladas del tipo calixareno y resorcinareno.

### **5.2.4 Criterios de Inclusión**

- Tipo de molécula: Calixareno y resorcinareno
- Tipo de actividad: actividad biológica; antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiparasitaria y anticancerígena.
- Método: Microdilución en caldo

### **5.2.5 Criterios de exclusión**

- Otros tipos de dendrímeros que no sean calixareno y resorcinareno
- Método: Difusión en disco

### **5.2.6 Pregunta de investigación**

¿Cuales grupos funcionales han sido empleados para modificar calixarenos y/o resorcinarenos formando dendrímeros con actividad antimicrobiana y/o anticancerígena?

## 6 Metodología

### 6.1 Revisión bibliográfica

Para la realización de este trabajo se recolectó información a través de diferentes bases de datos (eje. PUBMED, Nature, Oxford AcadeCMIIs Journal, Mendeley, Sciencedirect, SpringerLink, entre otras), seguido a ello se creó una recopilación de artículos, tesis y demás referencias bibliográficas afines a la investigación, los cuales se leerán, interpretarán y analizarán para posteriormente escribir la revisión.

## 7 Resultados y discusión

### 7.1 Revisión bibliográfica

De las fuentes consultadas el 86% de las fuentes consultadas están escritas en inglés frente al 14% que se consultaron en español como se observa en la Figura 6.



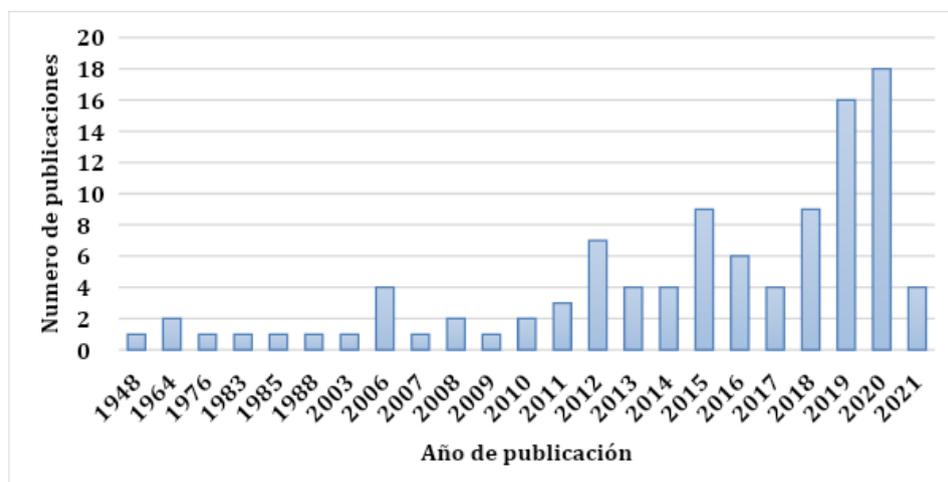
**Figura 6.** Idiomas fuentes consultadas.

Los tipos de referencias consultadas se clasificaron en tres grupos, un 10% fueron artículos de revisión, 18% páginas web y el 72% Artículos de investigación.



**Figura 7.** Tipos de referencias Bibliográficas.

Los años de publicación de las referencias bibliográficas consultadas están en un rango de tiempo desde 1948 a 2021, donde la mayoría de referencias utilizadas para la construcción de este documento fueron publicadas en la última década (2011-2021).



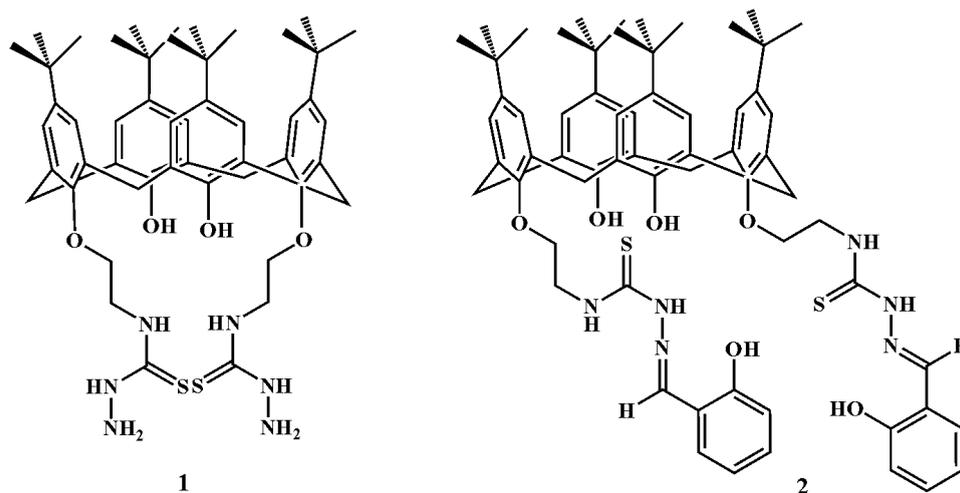
**Figura 8.** Años de publicación referencias.

## 7.2 Actividad antimicrobiana

### 7.2.1 Actividad antibacteriana

Los calixarenos y resorcinarenos han adquirido gran interés en la química debido a su baja toxicidad, el esqueleto de estas moléculas puede funcionalizarse con diversidad de grupos funcionales, por lo cual se han generado una gran variedad de derivados farmacológicamente activos, incluidos compuestos con actividad antibacteriana contra bacterias Gram positivas y Gram negativas. Noruzi *et.al.*, en el 2019 probaron la actividad antibacteriana del Calixareno L **1**, (Figura 9), el cual es un derivado de tetra-tertbutilcalixareno funcionalizado con tiosemicarbazida y sus complejos de metales de transición  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ . Se evaluaron en cepas bacterianas de *S. aureus* ATCC 29213, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Los resultados muestran una mayor actividad antibacteriana frente a bacterias Gram positivas como *Bacillus subtilis* con CMI de 31.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y una menor actividad frente a bacterias Gram negativas como *Escherichia coli* y *P. aeruginosa* con CMI 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y 62.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectivamente, mientras que *S. aureus* muestra resistencia con CMI 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Todos los derivados metálicos muestran una mejora de la actividad antibacteriana frente a bacterias Gram negativas (excepto los derivados  $\text{Co}^{2+}$  y  $\text{Cu}^{2+}$  para *P. aeruginosa*), con una mejora más significativa para los complejos  $\text{Ni}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ . Los valores disminuidos de CMI y CMB de los derivados metálicos son consistentes con la posibilidad de que perturben el proceso respiratorio de la célula bacteriana, bloqueando la síntesis de proteínas, restringiendo de esta manera el crecimiento del microorganismo. Además, en los ensayos de actividad hemolítica todos los compuestos tienen una alta compatibilidad sanguínea <sup>67</sup>. Noruzi *et. al.*, evaluaron la actividad antibacteriana de un homólogo del calixareno L **1**, el ligando tetra-tertbutilcalixareno funcionalizado con tiosemicarbazona ( $\text{L}'$ ) **2** y sus derivados metálicos ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ ) (Figura 4) frente bacterias Gram negativas (*Escherichia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) y bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 y *Bacillus subtilis* ATCC 6633). Se mostró una actividad antibacteriana importante del ligando **2** y sus derivados metálicos en *E. coli*, con valores iguales de CMI y CMB (31.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). En muchos casos, la CMI de los compuestos sintetizados coincide con la CMB (31.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), lo que confirma la actividad bactericida del ligando **2** y sus compuestos de coordinación relacionados. La comparación de estos resultados con los expuestos por el ligando L **1** muestran que el

derivado de calix[4]areno con tiosemicarbazona **2** es un agente bactericida mucho más eficaz que su análogo a base de tiosemicarbazida **1**, por ejemplo, la actividad en *E. coli* y *P. aeruginosa* aumentó de 8 a 12 veces en comparación con el derivado a base de tiosemicarbazida **1**. Para los derivados metálicos, generalmente todos los derivados de tiosemicarbazona **2** son agentes antibacterianos más eficaces que sus correspondientes derivados de tiosemicarbazida **1**. La actividad antibacteriana del derivado de cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ) es ocho veces más fuerte que el análogo de tiosemicarbazida **1** contra *S. aureus* y el derivado de cobalto ( $\text{Co}^{2+}$ ) mostró una mayor actividad antibacteriana contra la cepa de *B. subtilis*, bacteria que fue resistente contra el derivado de tiosemicarbazida **1**. La actividad antibacteriana del derivado de zinc aumentó 4 veces en comparación con su derivado de tiosemicarbazida **1**. Para el caso de bacterias Gram negativas, es importante destacar la mejora de la actividad de los derivados metálicos en comparación con los correspondientes derivados de tiosemicarbazida **1**<sup>68</sup>.

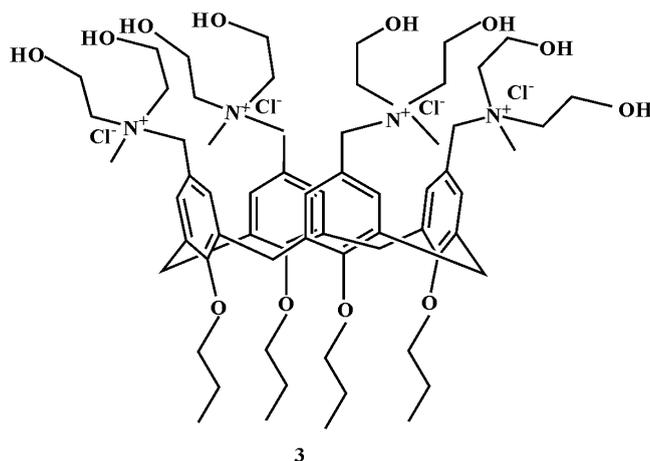


**Figura 9.** Calixareno funcionalizado con tiosemicarbazida (L) **1** y Calixareno funcionalizado con tiosemicarbazona (L') **2**.

Consoli *et. al.*, en el 2018 evaluaron la actividad antibacteriana de un nuevo compuesto macrocíclico policationico que lleva cuatro grupos N-metildietanol amonio agrupados y organizados circularmente por un calix[4]areno **3** (Figura 10). La actividad in vitro del compuesto **3** se evaluó solo y en combinación con antibióticos frente a cepas ATCC y aislados clínicos de *S. aureus* ATCC 6538 y en un aislado de *S. aureus* resistente a la metilicina (SARM), también en *S. epidermidis* ATCC 35984 y en un aislado de *S. epidermidis* resistente a la metilicina (SERM) y en *P. aeruginosa* ATCC 9027 y en un aislado

de *P. aeruginosa* resistente a antibióticos, el derivado **3** de calix[4]areno mostró una actividad antibacteriana significativa contra cepas ATCC y frente aislados clínicos del género *Staphylococcus* con una CMI de 4 µg/mL y CMB de 8 µg/mL, a diferencia de *P. aeruginosa* donde la inhibición fue menor (ATCC 9027 con CMI 125 µg/mL y su cepa resistente con CMI de 256 µg/mL). Los autores sugieren que el efecto del compuesto **3** contra las bacterias Gram positivas podría explicarse debido a una mayor susceptibilidad frente a las sales cuaternarias de amonio<sup>69</sup>. El derivado **3** de calix[4]areno fue más eficaz que la ofloxacina y el cloranfenicol contra todas las cepas resistentes (SARM y SERM y el aislado de *P. aeruginosa*). El derivado **3** exhibió valores de CMI 131 veces menor y CMB 262 veces menor que la ofloxacina contra las cepas resistentes de *Staphylococcus* (MRSA y MRSE). En cambio, se encontraron CMI y CMB 16 veces más altas que la ofloxacina contra las cepas sensibles de *Staphylococcus*, y de manera similar ocurrió para las cepas de *P. aeruginosa*. En comparación con el cloranfenicol, el derivado **3** de calix[4]areno mostró una actividad antibacteriana similar contra *S. aureus* ATCC 6538 pero una actividad más alta que el cloranfenicol contra SARM (CMI 2 veces y CMB 16 veces menor), *S. epidermidis* ATCC 35984 (CMI 4 veces y CMB 16 veces más baja) y *S. epidermidis* SERM (CMI 2 veces y CMB 32 veces más baja). Con respecto a las cepas de *P. aeruginosa*, fue más efectivo que el cloranfenicol contra el aislado (CMI 2 veces y CMB 4 veces menor), pero fue menos efectivo contra *P. aeruginosa* ATCC 9027 (CMI y CMB 2 veces más alta). Por último, en comparación con la tetraciclina fue menos efectivo contra todas las cepas evaluadas<sup>69</sup>.

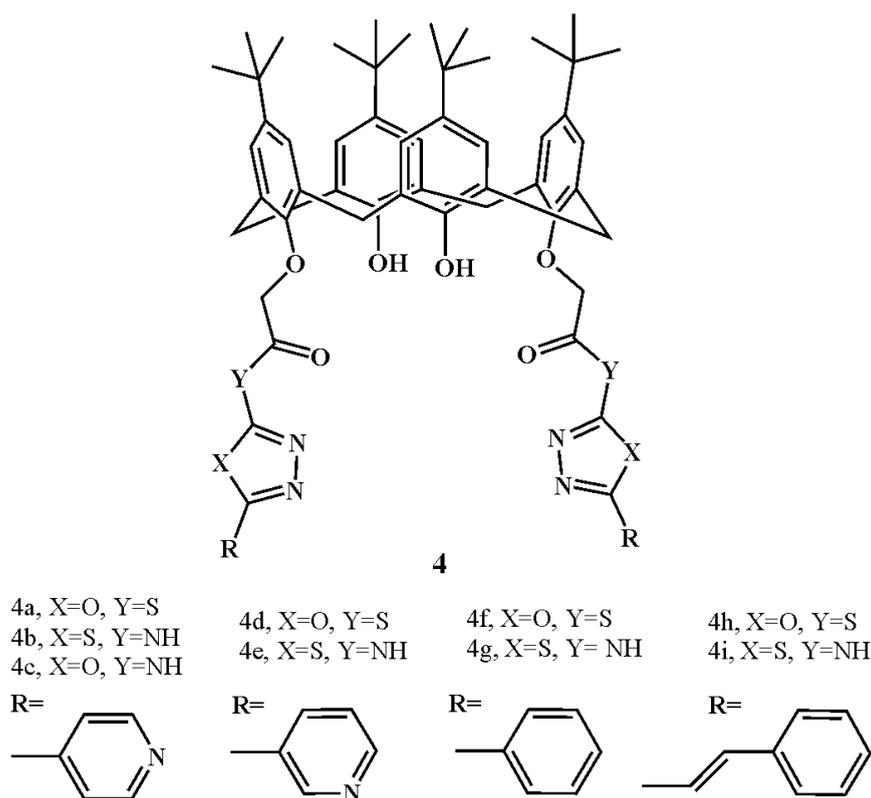
Mediante la prueba de tablero de ajedrez se evaluaron efectos aditivos, sinérgicos o indiferentes para el compuesto **3** combinado con antibióticos (cloranfenicol, tetraciclina y ofloxacina) aunque en ninguna de estas combinaciones se presentó efecto sinérgico, si se presentó aditividad con cloranfenicol y tetraciclina contra el aislado de *P. aeruginosa* resistente a ofloxacina, mientras que su cepa ATCC 9027 solo mostró efecto aditivo con el cloranfenicol. Los autores sugieren que este efecto de aditividad podría estar relacionado con una mejor absorción de los antibióticos en la célula bacteriana mediada por **3**, dado a sus cargas y organización tridimensional, que puede llegar a alterar la membrana bacteriana a través interacciones con las estructuras cargadas negativamente. En las cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* todas las combinaciones evidenciaron un efecto indiferente<sup>69</sup>.



**Figura 10.** Calixareno policationico **3** derivado de tetrapropoxi-p-clorometil-calix[4]areno.

Patel *et. al.* en el 2012 sintetizaron y evaluaron la actividad antibacteriana de derivados de calixareno (**4a-4i**), Figura 11, en los que se han acoplado derivados de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol

5,11,17,23-tetra-tertbutilo-25,27-bis(clorocarbonil-metoxi)-26,28-dihidroxicalexareno frente a bacterias Gram negativas (*E. coli* MTCC 443, *P. aeruginosa* MTCC 1688), Gram positivas (*S. aureus* MTCC 96, *S. pyogenes* MTCC 442) y micobacterias (*M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv). Los compuestos **4c** y **4h** mostraron actividad antibacteriana significativa frente a bacterias Gram negativas con CMI de 100 µg/mL para los dos géneros, mientras que para las bacterias Gram positivas los compuestos que tuvieron una mayor actividad antibacteriana fueron el **4a** y **4h**, con CMI de 100 µg/mL para *S. aureus*. También los compuestos **4a** y **4c** presentaron actividad antimicobacteriana con una CMI de 50 µg/mL y 62.5 µg/mL contra *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>RV. Los compuestos **4b**, **4d** y **4h**, presentaron actividad antimicobacteriana con CMI de 150, 100 y 62.5 µg/mL respectivamente. Los autores sugieren que la presencia del anillo de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol cumplen un efecto cooperativo como farmacóforos y además la presencia del núcleo de calix[4]areno permite aumentar su carácter lipofílico, facilitando el paso a través de la membrana del microorganismo, inhibiendo así su crecimiento<sup>70</sup>.

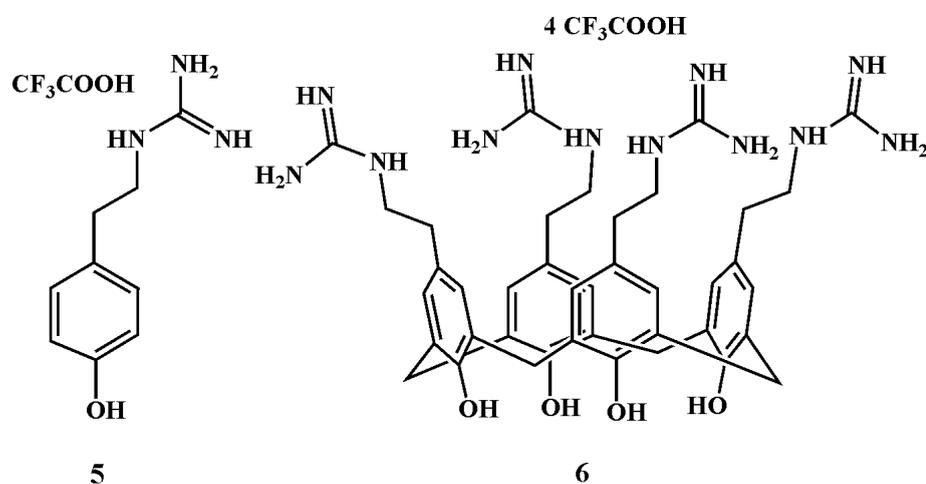


**Figura 11.** Derivados de

5,11,17,23-tetra-tertbutilo-25,27-bis(clorocarbonil-metoxi)-26,28-dihidroxicalexareno **4**.

Mourer *et. al.*, evaluaron la actividad antibacteriana del *p*-guanidinoetilfenol **5** y de su tetrámero cíclico, el tetra-*p*-guanidinoetilcalix[4]areno **6** (Figura 12), frente a *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212. El tetra-*p*-guanidinoetilcalix[4]areno **6** exhibió mayor actividad antibacteriana frente a *E. coli*, *S. aureus* y *E. faecalis*, reportando una CMI de 16 µg/mL, a diferencia de *P. aeruginosa* donde la CMI fue de 64 µg/mL; comportamiento muy diferente al reportado para el *p*-guanidinoetilfenol **5** el cual requirió concentraciones  $\geq 512$  µg/mL. La actividad del derivado de calix[4]areno **6** podría radicar en la importancia organizativa del núcleo del calix[4]areno que se une estrechamente y cuenta con cuatro grupos guanidino en el borde superior, lo que da lugar a un efecto sinérgico en las interacciones iónicas con la membrana bacteriana. Además, los resultados del ensayo MTT muestran un aumento de la actividad antibacteriana sin disminuir la viabilidad de las células eucariotas<sup>38</sup>. Grare *et.al.*, probaron la actividad in vitro del compuesto **6** (*para*-guanidinoetilcalix[4]areno) (Figura 7) frente a cepas susceptibles, incluyendo cepas resistentes a los antibióticos tanto para cepas Gram positivas como para Gram negativas, dentro de las cuales se encuentran *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus*

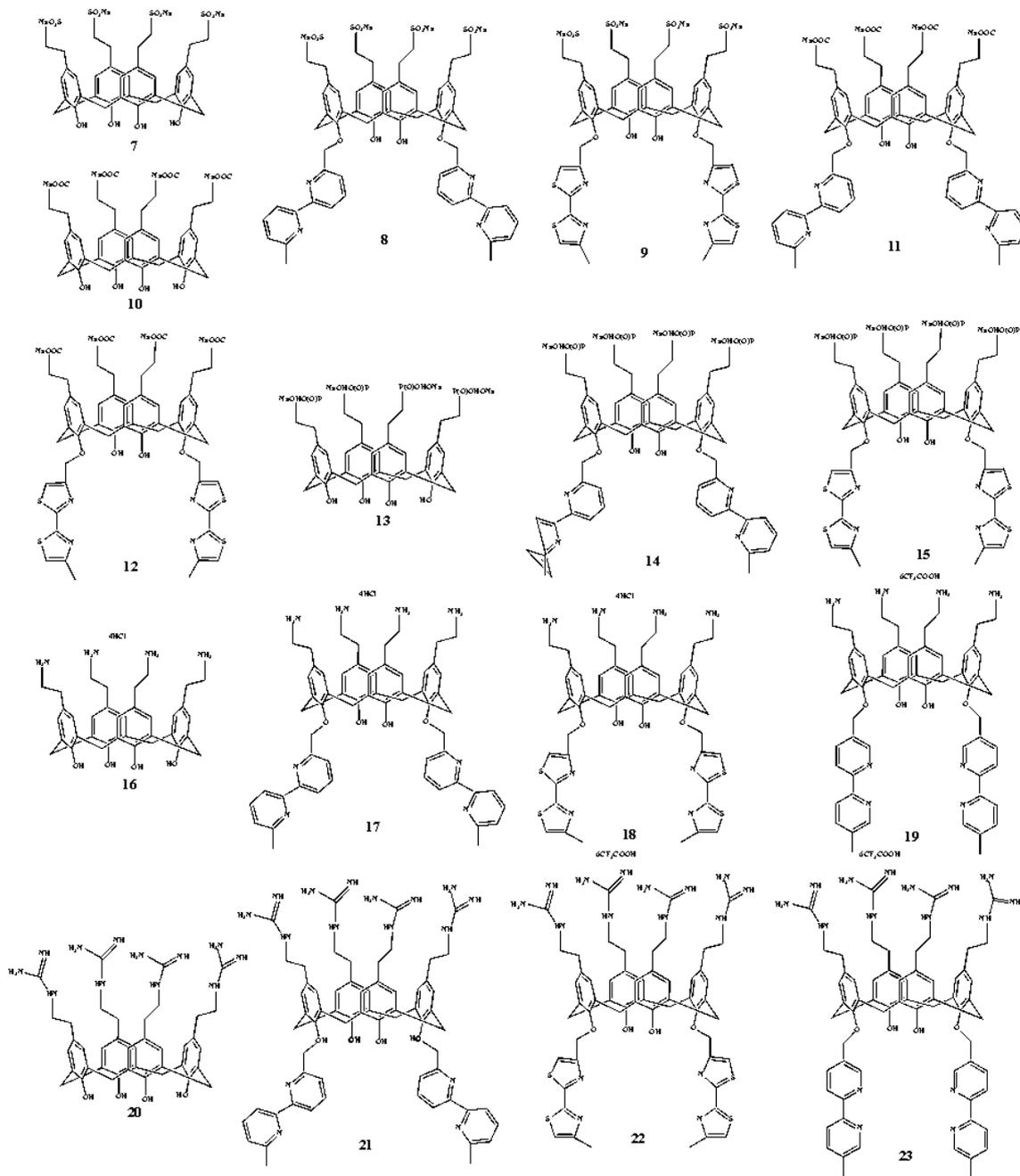
ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853 y aislados clínicos de *E. coli* (productora de penicilinas), SARM (gen *mecA*), *E. faecium* (gen *vanB*), *E. faecalis* (gen *vanA*) y *P. aeruginosa* (sobreexpresión de bombas de flujo). El compuesto **6** exhibió actividad en cepas sensibles y resistentes con valores de CMI de 4 mg/L para *E. coli* ATCC 25922, mientras que para las dos cepas ATCC de *S. aureus* se obtuvieron CMI de 8 mg/L y 32 mg/L para *E. faecalis* y *P. aeruginosa* sensibles. De manera similar ocurrió para las cepas multidrogorresistentes de *E. coli* (productora de penicilinas), esta fue inhibida con una CMI de 2 mg/L, para MRSA (gen *mecA*) y *E. faecium* (gen *vanB*) la CMI fue de 8 mg/L, mientras que para las cepas resistentes de *E. faecalis* y *P. aeruginosa* fue de 64 mg/L, aunque los resultados muestran una CMB hasta ocho veces superior a la CMI (64 mg/L), esto sugiere que el derivado de calixareno **6** sintetizado genera un efecto bacteriostático sobre todas las cepas en las que se evaluó su actividad; esto significa que el *p*-guanidinoetilcalix[4]areno **6** no se ve afectado por los mecanismos de resistencia de las cepas de aislados clínicos y puede representar un agente alternativo para controlar importantes patógenos nosocomiales, además de que este compuesto no muestra citotoxicidad a través del tiempo de incubación en líneas celulares HaCaT y MRC-5<sup>39</sup>.



**Figura 12.** Estructura química *para*-guanidinoetilfenol **5** y *para*-guanidinoetilcalix[4]areno **6**.

Mourer *et. al.*, en el 2012 evaluaron la actividad antimicobacteriana de derivados policargados de calix[4]areno **7-23** (Figura 13), se resalta la actividad frente a *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv con valores de CMI para **16** (3.2μM), **19** (0.8 μM), **20** (0.8 μM), **22** (1.6 μM) y **23** (0.8 μM); en comparación con la actividad frente a una cepa de *M. tuberculosis* MYC5165 resistente a la isoniacida (INH) cuyos valores de CMI se asemejan a los encontrados para la

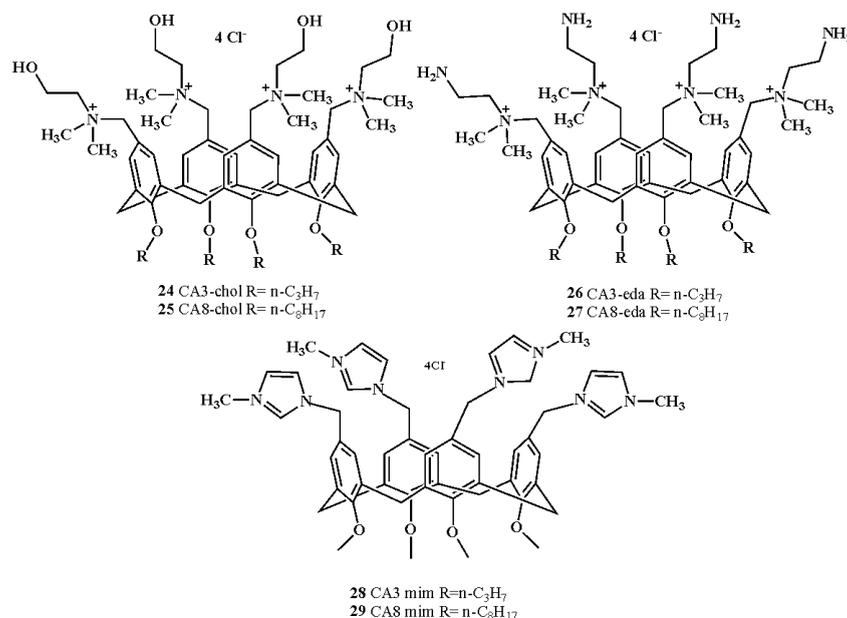
cepa *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (3.2 μM, 1.6 μM, 0.8, 0.1 μM y 0.4 μM, respectivamente). La relación estructura-actividad, podría estar relacionada de manera importante a los grupos guanidino y las unidades β-bipiridilo presentes en los compuestos <sup>71</sup>.



**Figura 13.** Derivados policargados de calix[4]areno.

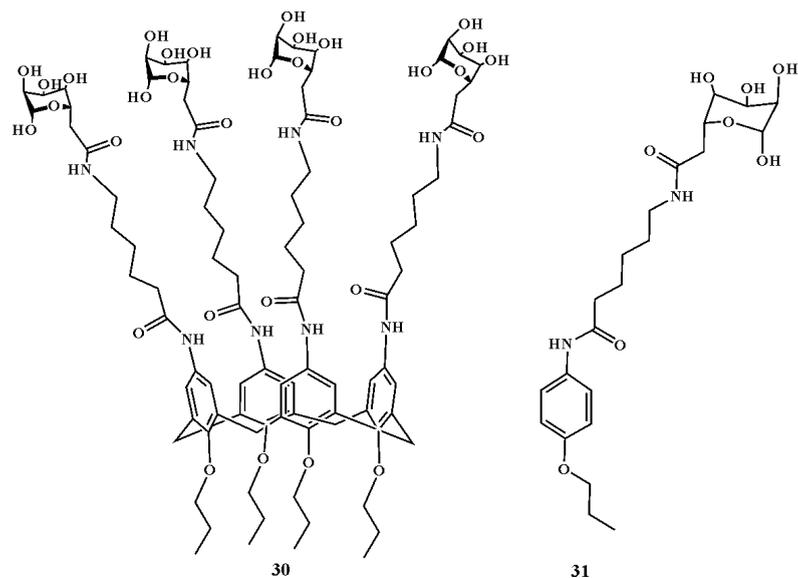
Con relación a compuestos policargados, Melezhyk *et.al.* evaluaron la actividad antibacteriana y antibiofilm frente a *P aeruginosa* ATCC 9027, *S. aureus* ATCC 6538, *K. pneumoniae* ATCC 10031 and *E. coli* ATCC 25922 de seis derivados tetracationicos anfifílicos de calix[4]areno **24-29**; los derivados de colina CA3-chol **24** y CA8-chol **25**,

(Figura 14), tienen grupos tetraalquilamonio con funciones hidroxilo adicionales, que pueden participar en el enlace de hidrógeno intermolecular con las glicoproteínas de la membrana bacteriana. La etilendiamina, CA3-eda **26** y CA8-eda **27**, tienen grupos amino laterales capaces de unirse a grupos carboxílicos y fosfóricos de las glicoproteínas mediante enlaces iónicos y de hidrógeno. Grupos imidazolio planares de los calixarenos, CA3-mim **28** y CA8-mim **29**, se caracterizan por ser más lipofílicos que los grupos de CA-chol y CA-eda. Para los derivados **24**, **26** y **28**, los valores de CIM fueron todos inferiores a 1000 mg/L. El derivado con mayor efecto antibacteriano en células plantónicas fue el CA3-mim **28**, con valores de CMI de 10 mg/L para *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, y para *P. aeruginosa* de 50 mg/L, el segundo con mayor actividad fue el CA3-chol **24**, el cual presentó valores de CMI entre 10 mg/L y 100 mg/L, los compuestos CA8-chol **25**, CA8-eda **27**, CA8-mim **29** presentaron CMI entre 500 mg/L y 1000 mg/L. La actividad antibiofilm no se correlaciona con la actividad en células plantónicas, la única molécula que presentó actividad frente a todas las cepas excepto a *P. aeruginosa* ATCC 9027 fue CA3-eda **26** con CIB entre 50 mg/L y 1000 mg/L, sin embargo, estas concentraciones fueron superiores que las CMIs<sup>72</sup>. Los autores asocian el mecanismo de acción a la capacidad que presentan los derivados de calix[4]areno para modificar la rugosidad de la superficie y/o crear poros en la membrana bacteriana<sup>73</sup>.



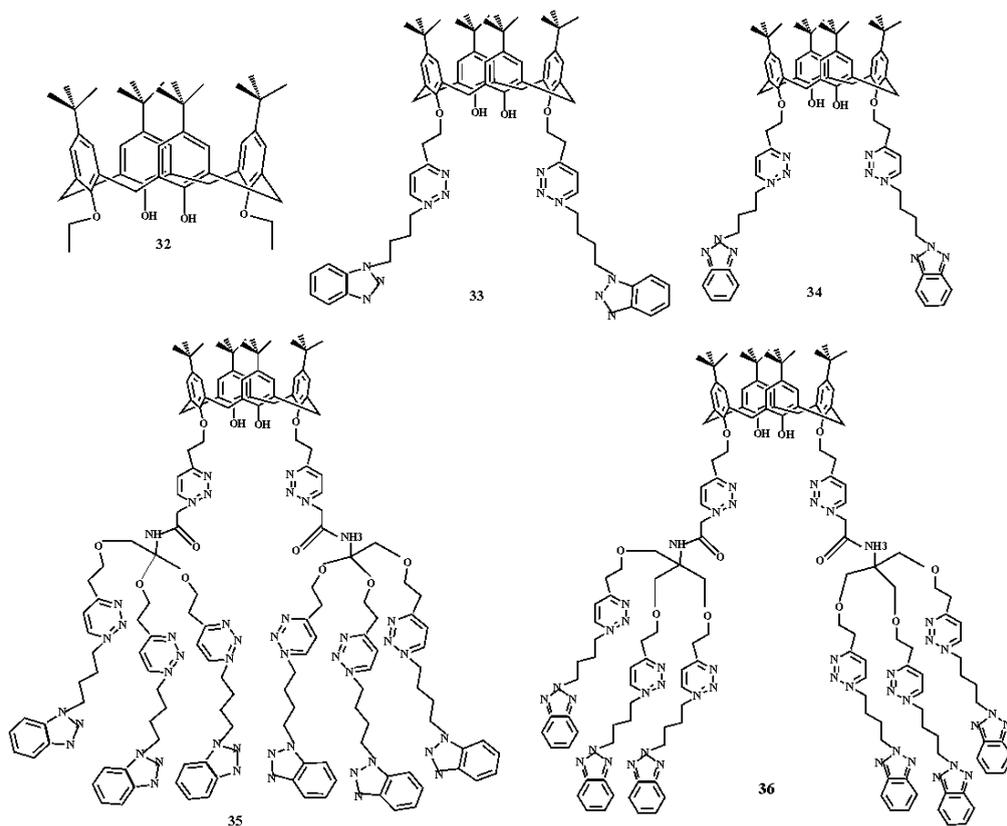
**Figura 14.** Derivados tetracatiónicos anfífilos de calix[4]areno.

Granata *et.al.*, evaluaron la actividad antibiofilm de un derivado calix[4]areno que expone múltiples unidades de fucosa (fucosil-calix[4]areno) **30** (Figura 15) en bacterias productoras de biopelículas, (*P. aeruginosa* PAO-1 de tipo salvaje que expresa una lectina específica de fucosa y *S. epidermidis* ATCC 35984). La Concentración Mínima Inhibitoria de Biofilm (CMIB) del compuesto **30** frente a *P. aeruginosa* PAO-1 mostró una inhibición del 98.6% a 300  $\mu$ M y una inhibición completa a una concentración de 600  $\mu$ M, mientras que el precursor **31** mostró una menor inhibición (70.8% a 1200  $\mu$ M). Los autores sugieren que la actividad antibiofilm de estos dos compuestos frente a *P. aeruginosa* PAO-1, podría estar asociada a la interacción de los restos de fucosa con la proteína ligando de fucosa (LecB), implicada en la producción de biofilm. El comportamiento es similar para **30** frente a *S. epidermidis* ATCC 35984 que carece de receptor específico de fucosa, el cual provoca inhibición del 88.7-99.8% con concentraciones de 20  $\mu$ M a 1200  $\mu$ M, mientras que el precursor **31** no mostró ningún efecto inhibitor de biopelícula. Los autores sugieren que la actividad antibiofilm de los compuestos **30** y **31** frente a *P. aeruginosa* PAO-1 podría estar asociada a la interacción de los restos de fucosa con la proteína LecB, que está implicada en la producción de biopelículas. Para el caso de *S. epidermidis* ATCC 35984 que carece de receptor específico de fucosa, su formación de biopelícula fue inhibida por **30**. Estos comportamientos inesperados podrían estar relacionados a la actividad antibiofilm comprobada para moléculas como la esculetina, fisetina y clorhidrato de octenidina de las cuales se desconoce su mecanismo de acción inhibitorio. Para el precursor **31**, no se observó inhibición de la biopelícula en *S. epidermidis* ATCC 35984; Los autores sugieren que este comportamiento es debido a la ausencia de la estructura macrocíclica del núcleo de calix[4]areno<sup>74</sup>.



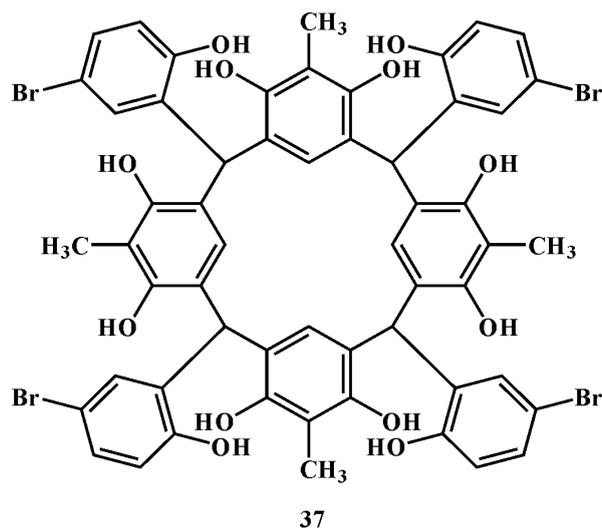
**Figura 15.** Estructura fucosil-calix[4]areno **30** y precursor derivado de la *p*-fenetidina **31**.

Agrahari *et. al.*, evaluaron la actividad antibacteriana y antibiofilm de dendrímeros de benzotrizolilo ligados a *p*-tert-butilcalix[4]areno (**33**), (**34**), (**35**) y (**36**), obtenidos a partir del bis-propargiloxi-*p* tertbutilcalix[4]areno (**32**) (Figura 16). Los compuestos fueron evaluados en cepas ATCC y en aislados clínicos de *S. aureus* (ATCC 29213, SARM 1024/2019), *K. pneumoniae* (ATCC 700603 y aislado 2859/2019), *P. aeruginosa* (ATCC 25619 y aislado 3047/2019), *E. coli* (ATCC 25922 y aislado 2157/2019). El compuesto **33** inhibió el crecimiento de SARM 1024/2019 con valor de CMI de 26 nM, los compuestos **35** y **34** también inhibieron el crecimiento del microorganismo con valores de CMI de 12 nM y 3.46 nM respectivamente. A su vez, el compuesto **33** logró inhibir el crecimiento de todas las cepas evaluadas en un rango de CMI entre 13 nM y 39 nM, el compuesto **34** entre 1.73 nM y 27.68 nM, el compuesto **35** entre 6 nM y 24 nM y finalmente el compuesto **36** entre 7.52 nM y 120.32 nM. El compuesto **33** presentó una inhibición de biofilm de SARM en solo 14.4% a una CMIB de 8 nM, sin embargo, a la misma concentración se observó una inhibición significativa del 41.76% en biofilm de *E. coli*. A diferencia de la actividad inhibitoria de células platónicas la actividad antibiofilm fue menor sobre todos los biofilm preformados, a excepción del compuesto **34** donde se evidenció una inhibición significativa sobre el biofilm de todos los patógenos<sup>75</sup>.



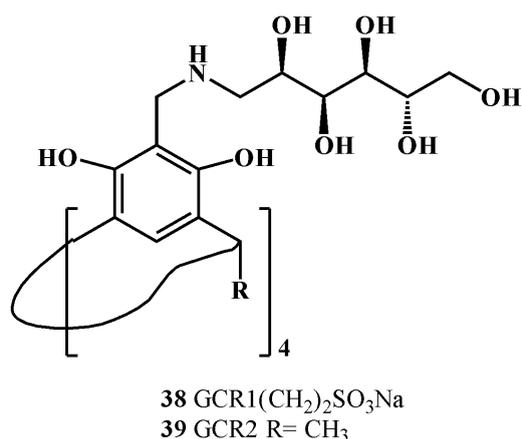
**Figura 16.** Derivados de *bis*-propargiloxi-*p*-tertbutilcalix[4]areno.

Abosadiya *et.al.* evaluaron la actividad antibacteriana del C-5-Bromo-2-hidroxifenilcalix[4]-2-metilresorcinareno **37** (Figura 17) en bacterias Gram positivas y Gram Negativas (*SARM*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *P. aeruginosa*). **37** inhibió completamente el crecimiento de las bacterias Gram positivas evaluadas con valores de CMI y CMB para *SARM* de 1.563 mg/mL y 25 mg/mL y para *S. aureus* y *E. faecalis* 6.25 mg/mL y 12.5 mg/mL. Los autores determinaron la relación entre la CMB y la CMI (CMB/CMI) con el fin de determinar un efecto bactericida o bacteriostático (CMB/CMI > 4 se ha definido como bacteriostático y CMB/CMI <4 como bactericida<sup>76</sup>. Contra *SARM* la CMB/CMI fue de 16, lo que indica un modo de acción bacteriostático, en comparación con *S. aureus* y *E. faecalis* cuya CMB/CMI fue igual a 2 indicando una acción bactericida<sup>77</sup>.



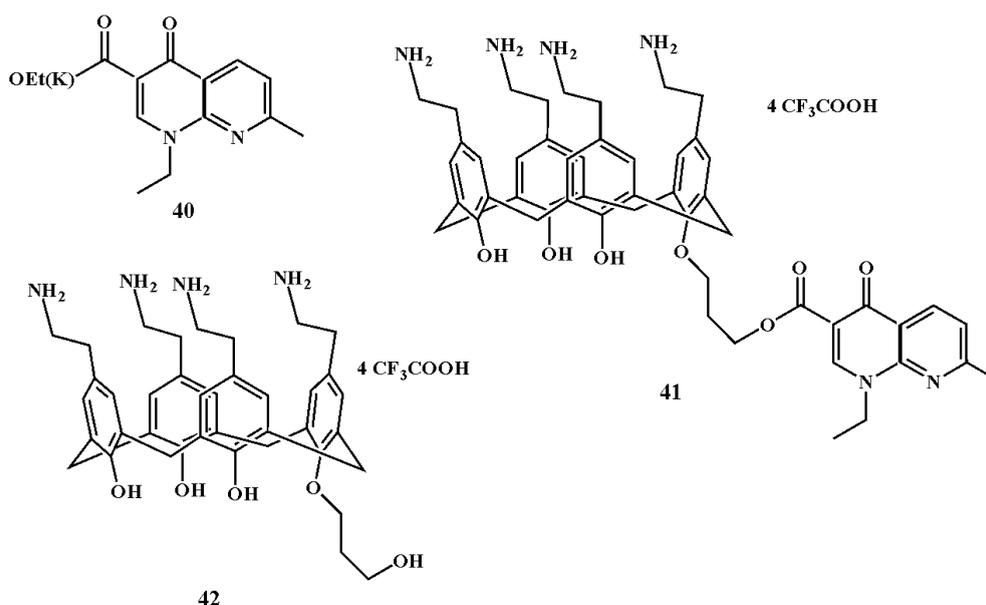
**Figura 17.** Estructura C-5-Bromo-2-hidroxifenilcalix[4]-2-metilresorcinareno **37**.

Kashapov *et. al.*, modificaron el borde superior con N-metil-d-glucamina para dos compuestos derivados de calix[4]resorcinareno (GCR) y dos sustituyentes (sulfonato y metilo) en su borde inferior (GCR-1 **38** y GCR-2 **39**) (Figura 18). Evaluaron su actividad antibacteriana frente en *S. aureus* 209P y *B. cereus* 8035. Los resultados demuestran que los derivados **38** y **39** inhiben el crecimiento selectivamente de *S. aureus* 209P con CMI de 1.0 mM y 0.13 mM para **38** y **39**, respectivamente. De igual forma, **39** tiene una mayor actividad contra *B. cereus* 8035 (CMI 0.25 mM). Estos compuestos macrocíclicos **37** y **38** exhiben propiedades citotóxicas a concentraciones elevadas (> 2 mM) la cual se determinó a través del ensayo de actividad hemolítica. Al comparar la naturaleza química de las macromoléculas es importante resaltar que, a pesar de su carácter iónico, el derivado sulfonado **38** es menos citotóxico que el derivado que contiene un grupo metilo **39**. Donde para **38** a una concentración de 0.2 mM el porcentaje de hemólisis es de 4.8%, para 1.00 mM el porcentaje de hemólisis es 16.9%, y solo a concentraciones superiores a 5 mM el porcentaje de hemólisis asciende a 85.6%, de manera similar ocurre para **39** donde a concentraciones de 0.125 mM, 0.25 mM y 0.50 mM los porcentajes de hemólisis corresponden a 21.3%; 31.6% y 38.1% respectivamente. Esto nos permite deducir que la incorporación de estos grupos funcionales (sulfonato y metilo) influye directamente en la actividad antibacteriana y hemolítica de estos derivados de calix[4]resorcinareno<sup>78</sup>.



**Figura 18.** Calix [4]resorcinarenos (GCR) a base de N -metil-d-glucamina **38** y **39**.

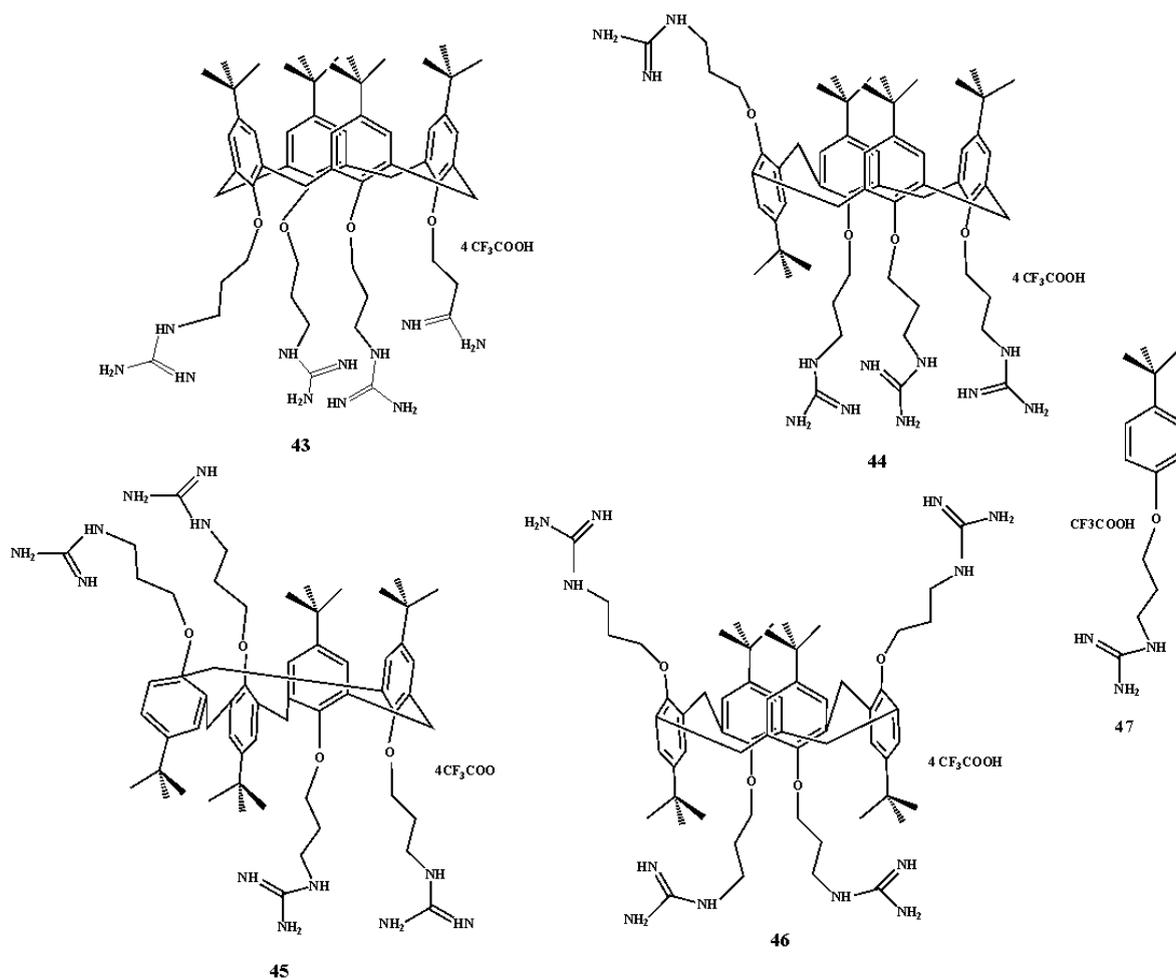
Dibama *et. al.*, sintetizaron y caracterizaron un heterociclo a base de calix [4]areno soluble en agua que incorpora una subunidad del antibiótico quinolónico, el ácido nalidíxico (Nal) **40**. Evaluaron la actividad antibacteriana del dendrímero **41** (Figura 19) y de sus dos metabolitos esperados ácido nalidíxico (Nal) **40** y 3-hidroxipropilcalix [4]areno **42** frente a bacterias Gram negativas (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) y bacterias Gram positivas (*S. aureus* ATCC 25923, y ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212). **41** muestra actividad antibacteriana frente a todas las cepas evaluadas, con valores CMI de 35 µg/mL para *E. coli*, 70 µg/mL para las dos cepas *S. aureus* y 140 µg/mL para *E. faecalis* ATCC 29212 y *P. aeruginosa* ATCC 27853. Mientras **42** requirió valores de CMI  $\geq$  128 µg/mL para generar efecto inhibitorio en todas las cepas evaluadas. Los autores resaltan dos posibles hipótesis, i) implicación de una actividad antibacteriana específica de **41** frente a las cepas evaluadas, o ii) un efecto aditivo o multiplicativo entre **41** y **40** o **42** y **40**, además resaltan que se requiere una investigación mucho más profunda, relacionada con su comportamiento antibacteriano<sup>79</sup>.



**Figura 19.** Estructuras de los compuestos **40**, **41** y **42**.

Mourer *et. al.*, en el 2019 evaluaron la actividad de cuatro posibles conformeros de un nuevo tetrakisguanidinocalix[4]areno, tetra-(guanidinopropiloxi)-tetra-tert-butilcalix[4]areno, es decir: cono **43**, cono parcial **44**, 1,2-alternativo **45**, y 1,3-alternativo **46** (Figura 20) frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como su actividad antimicobacteriana frente a *M. tuberculosis*. Para estos compuestos se determinó la CMI y de forma paralela la citotoxicidad celular en fibroblastos embrionarios pulmonares humanos no cancerosos (células MRC-5). Los compuestos **43-46** presentaron en general actividad frente a las cepas de *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv, *M. tuberculosis* MYC5165. El compuesto **46** tuvo la mayor actividad con valores de CMI 4 µg/mL para *E. coli* ATCC 25922, 16 µg/mL para *P. aeruginosa* ATCC 27853, <1 µg/mL para *S. aureus* ATCC 25923, 8 µg/mL para *S. aureus* 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, 5 µg/mL para *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv y 1,2 µg/mL *M. tuberculosis* MYC5165; seguido de **44** y **45** con valores de CMI en un rango de 2 a 8 µg/mL. Por último, el compuesto que tuvo la más baja actividad antibacteriana fue el **43** este conformero cónico presenta CMIs de 32, 64 y 128 µg/mL para *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* (ATCC 25923 y 29213) y *P. aeruginosa* ATCC 27853 respectivamente. Se comparó la actividad del bloque de construcción monomérico, el *p*-tert-butil-(guanidinopropiloxi)-benceno **47** con los derivados **43-46**, con el fin de verificar la influencia positiva de la macrociclización en la actividad antibacteriana. Se evidencia que

la especie monomérica **47** presenta una actividad en un rango de CMI's entre 32 a 128  $\mu\text{g/mL}$ . Esta comparación de los valores de CMI sugiere que no existe un efecto sinérgico en la formación del macrociclo 42-45, excepto frente a *E. faecalis* ATCC 29212 en donde el conformero cónico **43** es mucho menos activo que los tres conformeros no cónicos **44**, **45** y **46**. Los autores asocian esta diferencia en la actividad antibacteriana de 42 a la formación esférica (forma de bola), que organiza espacialmente sus cargas dando una mayor longitud<sup>54</sup>.



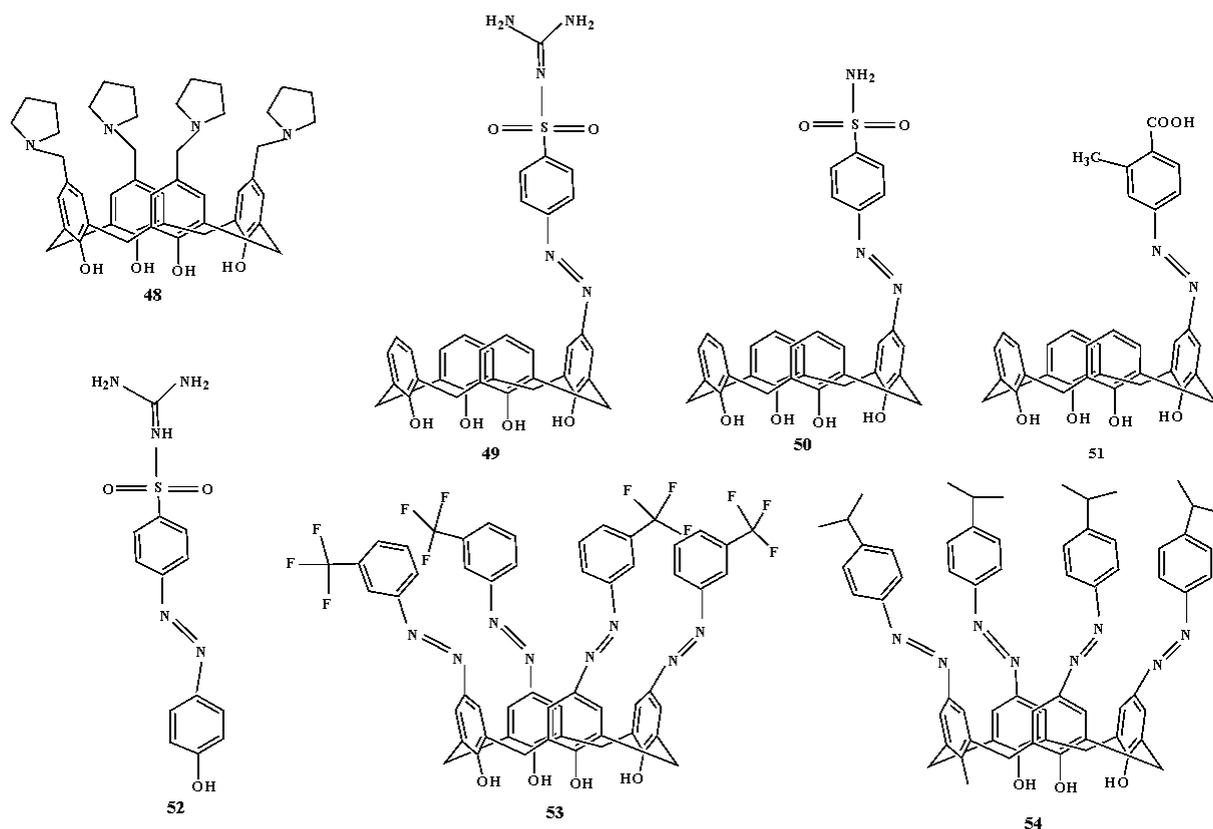
**Figura 20.** Estructura tetra-(guanidinopropiloxy)-tetra-tert-butylcalix[4] en conformación: i) como **43**, ii) como parcial **44**, iii) 1,2-alternativo **45**, iv) 1,3-alternativo **46** y v) el monómero **47**.

Ali *et.al.*, en el 2017 evaluaron la actividad antibacteriana de un derivado de calix[4]areno funcionalizado con pirrolidina en su borde superior **48** (CAP<sub>3</sub>) (Figura 21) frente a cepas de *E. coli* ATCC 8739, *S. aureus* ATCC 10231 y *S. viridans* ATCC 12392. Mostrando actividad antibacteriana con valores en un rango de 1.17 a 2.34 mg/mL para *S. viridans* ATCC 12392, mientras que para *E. coli* ATCC 8739 y *S. aureus* ATCC 10231 se necesitaron

concentraciones  $\geq 2.34$  mg/mL. Algunos autores han descrito que la relación estructura-actividad de algunas moléculas que contienen anillos de tipo pirrolidina en su estructura, han aumentado su actividad antimicrobiana <sup>80</sup>. Así mismo, Ali *et. al.*, en el 2018 probaron la actividad antibacteriana de derivados azoicos de calix [4]areno funcionalizados en su borde superior **49-54**, sintetizaron tres azocalix[4]renos monosustituídos (sulfaguanidina (SGC) **49**, sulfanilamida (SCM) **50** y ácido 2-metil-4-amino benzoico (COX) **51**), un monómero azo de sulfaguanidina (SPh) **52** y dos derivados tetrafuncionalizados (anilina isopropílica (ISO) **53** y 3-(trifluoro)metilanilina (STF) **54**) (Figura 18). Se evaluó la actividad antibacteriana frente a *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. **50** mostró la mayor actividad con una CMI contra MRSA (0.97  $\mu\text{g/mL}$ ) y *B. subtilis* (0.97  $\mu\text{g/mL}$ ). Además, esta macromolécula también mostró inhibición contra *S. aureus* (CMI 3.9  $\mu\text{g/mL}$ ), *S. epidermidis* (CMI 15.6  $\mu\text{g/mL}$ ) y *E. faecalis* (CMI 3.9  $\mu\text{g/mL}$ ). Los autores sugieren que la actividad de **50** puede deberse a la presencia de la unidad de sulfonamida; dado que se ha reportado la actividad antimicrobiana de las sulfonamidas y esta se debe de manera general a su similitud estructural con el ácido *p*-aminobenzoico (*p*-ABA), que es producido por bacterias para la biosíntesis del ácido fólico, un factor de crecimiento esencial <sup>81</sup>. Por otro lado, el azocalix[4]areno a base de sulfaguanidina **49** mostró inhibición contra *S. epidermidis* y *S. aureus* con una CMI de 7.8  $\mu\text{g/mL}$ , para MRSA y *B. subtilis* una CMI de 15.6  $\mu\text{g/mL}$  y para *P. aeruginosa* una CMI de 15.6  $\mu\text{g/mL}$ . Encontraron que **49** posee una actividad más alta en comparación con su monómero respectivo **52**, resultados que sugieren que la actividad de **49** se debe al efecto conjunto de la unidad de guanidinio y el andamio macrocíclico; resultado que concuerda por lo reportado por Mourer *et. al.*, donde se observó que un derivado de calix[4]areno funcionalizado con guanidinio era más activo que su monómero correspondiente<sup>81</sup>.

Los autores esperaban que el derivado **51** el cual tiene una unidad de ácido 2-metil-*p*-aminobenzoico mostrará una mayor actividad que los demás compuestos, debido a que este compuesto muestra semejanza con el *p*-ABA, sin embargo, este mostró presentó resultados similares a **53**, **49** y **50**. Solamente **49** mostró actividad bactericida contra *B. subtilis* (CMB/CMI = 2). El compuesto **53** mostró una actividad inhibitoria contra *S. epidermidis* y *E. faecalis* a CMI 62.5  $\mu\text{g/mL}$  y 15.6  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Finalmente, **54**

requirió valores de CMI >125  $\mu\text{g/mL}$  para generar un efecto inhibitorio frente a todas las cepas estudiadas. La mayoría de los compuestos mostraron actividad solo contra cepas Gram positivas, esto puede deberse según los autores al hecho de que las bacterias Gram negativas tienen una estructura más compleja que las bacterias Gram positivas; la impenetrable membrana celular de las bacterias Gram negativas es una de las razones por las que muchos fármacos son ineficaces contra estas cepas<sup>81</sup>.

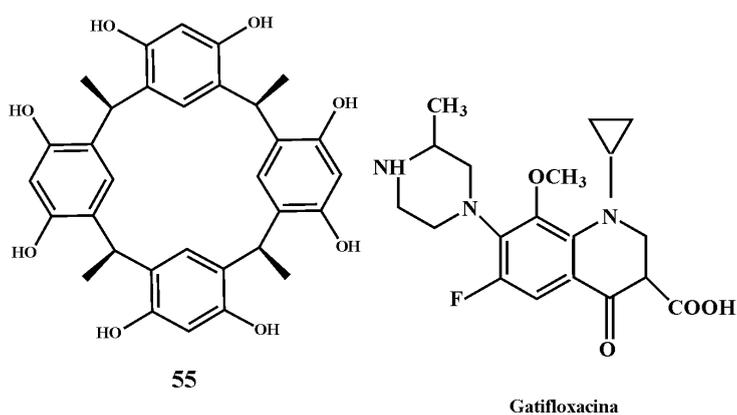


**Figura 21.** Calix[4]areno funcionalizado con i) pirrolidina **48**, ii) sulfaguanidina **49**, iii) sulfanilamida **50**, iv) ácido 2-metil-4-amino benzoico **51**, v) un monómero azo de sulfaguanidina **52** y los derivados tetrafuncionalizados de vi) anilina isopropílica **53** y vii) 3-(trifluoro)metilanilina (STF) **54**.

Dawn *et.al.*, en el 2017 evaluaron la actividad antibacteriana del C-metilresorcina[4]areno (RsC1) **55**, la gatifloxacina y el complejo RsC1-gatifloxacina **56** (Figura 22), frente a patógenos humanos como *S. aureus* y *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) ATCC 33152, con el fin de analizar la capacidad de interacción del resorcinareno con el antibiótico. La actividad antibacteriana del complejo RsC1-gatifloxacina mostró una mejora significativa en términos de CMI<sub>90</sub> (0.16  $\mu\text{g/mL}$ ) en comparación con la gatifloxacina (0.195  $\mu\text{g/mL}$ ) frente a *S. aureus*, a diferencia del macrociclo el cual no mostró actividad inhibitoria en el

rango de CMI<sub>90</sub>. Sin embargo, sí mostró efecto inhibitorio del 80% en el crecimiento bacteriano a una concentración de 25 µg/mL. Frente a *L. pneumophila* la gatifloxacina con o sin el complejo de macrociclos mostró la misma actividad con una CIM<sub>90</sub> de 0.025 µg/mL. Además, el macrociclo mostró actividad antibacteriana con un valor de CMI<sub>90</sub> de 0.78 µg/mL<sup>82</sup>.

Los resultados demuestran que el complejo RsC1-gatifloxacina potencia la actividad antibacteriana frente a *S. aureus*, los autores sugieren que este efecto sinérgico es debido a la naturaleza química de las moléculas, sin embargo, esta interacción no se comprende del todo. Por lo tanto, la disminución observada en el valor CMI<sub>90</sub> del complejo RsC1- gatifloxacina se debe a la interferencia del macrociclo, lo que significa que ahora será necesaria una menor cantidad de especies de fármacos para generar la misma acción. Esta mejora es indispensable para un fármaco como la gatifloxacina el cual genera diversos efectos secundarios. Generalmente se ha descrito una mayor actividad antibacteriana de este macrociclo frente a cepas Gram negativas que frente a Gram positivas, aunque aparentemente no influye en la acción de la gatifloxacina en el caso de los Gram negativos<sup>82</sup>. La molécula huésped utilizada en este estudio es una forma simple de resorcina[4]areno. Estos estudios dan un indicio de que, con nuevas modificaciones en la estructura química, estos macrocíclicos podrían encontrar utilidad para ser un fármaco potencial o un portador de fármacos<sup>82</sup>.



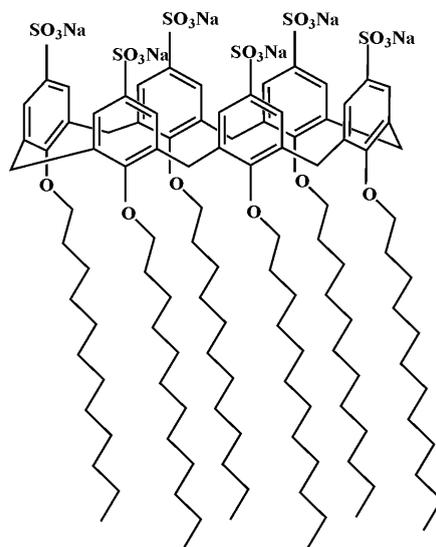
**Figura 22.** C-metilresorcina[4]areno (RsC1) **55**, la gatifloxacina.

Ali *et. al*, en el 2020 evaluaron la actividad antibacteriana del *p*-sulfonatocalix[6]areno sulfonado en el borde superior y conjugado con colas lipofílicas en el borde inferior (Figura 23), el nuevo derivado de calix[6]areno sintetizado se autoensambló en nanoestructuras **57** en presencia de claritromicina y FITC (Tinte fluorescente isotiocianato de fluoresceína) como

fármacos hidrófobos para determinar el potencial bactericida de **57** frente a *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) ATCC 6303 sensible y *S. pneumoniae* ATCC 700669 resistente, además de evaluar la actividad inhibitoria de biofilm. Frente a la cepa sensible de *S. pneumoniae* ATCC 6303 la claritromicina mostró actividad antibacteriana con CMI de 18.67 µg/mL, la actividad antibacteriana de la claritromicina aumentó al cargarse con el anfifílico sintetizado y las SAN (nanoestructuras de autoensamblaje) revelando una CMI de 11.81 µg/mL, pero al evaluar solamente el calix[6]areno anfifílico no se evidenciaron potenciales bactericidas significativos. Para la cepa resistente de *S. pneumoniae* ATCC 700669, la claritromicina mostró una CMI de 33.28 µg/mL, de manera similar que frente a la cepa sensible la actividad antibacteriana de la claritromicina aumentó al cargarse con el anfifílico sintetizado y las SAN frente a la cepa resistente mostrando una CMI de 20.79 µg/mL, cuando se evaluó la actividad del calix[6]areno anfifílico de manera individual solo hubo actividad antibacteriana a una CMI de 200 µg/mL. El aumento de la actividad antibacteriana de la claritromicina tras la carga en SAN puede atribuirse según los autores a varios mecanismos: i) los compuestos anfífilos pueden atravesar en las membranas bacterianas por medio de la unión de sus partes lipofílicas a los lípidos de la membrana, lo cual da como resultado la formación de poros en la membrana, para de esta forma generar una mayor internalización del fármaco, ii) la adhesión de las nanoestructuras a la pared celular bacteriana puede ser según los autores uno de los posibles mecanismos para generar mayor actividad antibacteriana en comparación con la claritromicina en su forma pura. Tal adhesión proporciona una actividad sostenida del fármaco cargado con nanoestructuras contra las cepas bacterianas probadas<sup>83</sup>.

También se evaluó la actividad antibiofilm de la claritromicina y su SAN en las cepas sensibles y resistentes de *S. pneumoniae*. La CMIB a la cual se generó un efecto inhibitorio en la cepa sensible de *S. pneumoniae* ATCC 6303 fue de 19.69 µg/mL, la inhibición aumentó con la carga en SAN para la misma cepa con una CMIB de 13.69 µg/mL. Cuando se evaluó en la cepa resistente se presentó una actividad similar la claritromicina cargada en SAN demostró ser más efectiva (CMIB 15.97 µg/mL) en comparación con la claritromicina libre (CMIB 44.35 µg/MI). Se encontró que los SAN vacíos eran poco efectivos contra la biopelícula de *S. pneumoniae*. Según los autores el aumento significativo en la actividad de inhibición de la biopelícula se puede atribuir a la capacidad de penetración celular, el tamaño

más pequeño y la inhibición de los sistemas de eflujo de fármacos por autoensamblaje de SAN<sup>83</sup>.



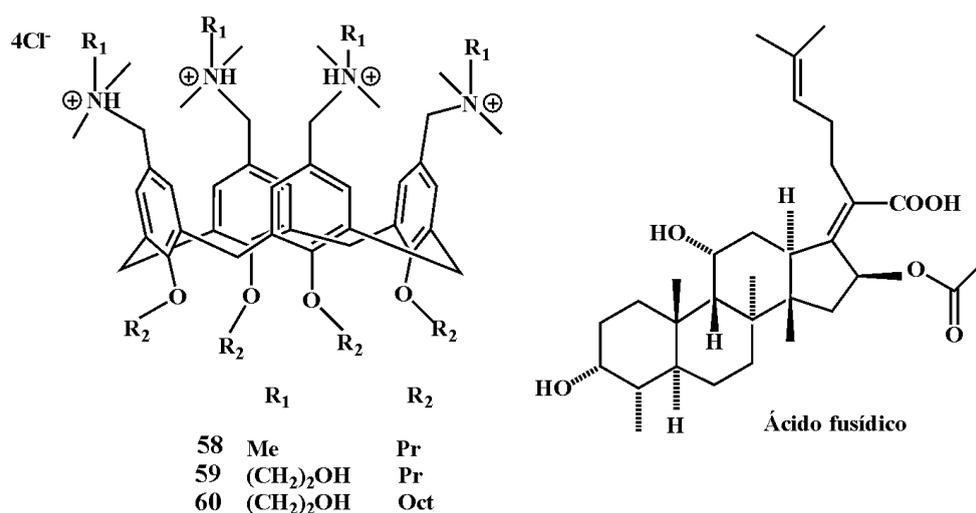
57

**Figura 23.** *p*-sulfonatocalix[6]areno **57**

Ukhatskaya *et. al.*, en el 2013 evaluaron la actividad antibacteriana de tres aminocalix[4]arenos catiónicos anfífilos **58**, **59** y **60** (Figura 24) frente a *S. aureus* ATCC 29213 y *E. coli* ATCC 25922. Todos los compuestos presentaron actividad frente a *S. aureus* ATCC 29213 con valores de CMI y CMB de 16 µg/mL, estos resultados sugieren que estas nuevas moléculas generan un efecto bactericida. Mientras que *E. coli* ATCC 25922, fue inhibida por el compuesto **58** a una CMI de 16 µg/mL y **59-60** a una CMI de 32 µg/mL, la CMB de los 3 compuestos frente a esta misma cepa fue de **58** (16 µg/mL) y **59-60** (256 µg/mL), por lo tanto, se considera un modo de acción bactericida para **58** y bacteriostático para **59** y **60**. Estos resultados concuerdan por lo reportado por otros autores frente a derivados amocationicos como Mourer *et. al.*, y Grare *et. al.*, donde cuyos resultados oscilan en un rango de 8 a 16 µg/mL para *S. aureus* y 4 a 32 µg/mL para *E. coli*<sup>84</sup>. Como el compuesto **58** mostró un buen efecto solubilizante, tiene poca citotoxicidad y además es el compuesto que genera un mejor porcentaje de hemólisis, por estas razones fue la molécula con la cual se realizó la prueba de sinergia con ácido fusídico (FA) frente a *S. aureus* ATCC 29213, mediante la metodología de tablero de ajedrez. Por tanto, se ve que la CMI de **58** en combinación con FA a concentraciones de 0.0625, 0.03125 y 0.015625 µg/mL reduce la CMI (8 µg/mL), efecto que puede determinarse usando la ecuación de Concentración inhibitoria

fraccionada (CIF) dando como resultado un sinergismo parcial. En otras combinaciones cercanas al crecimiento bacteriano (4  $\mu\text{g/mL}$ , 2  $\mu\text{g/mL}$  y 1  $\mu\text{g/mL}$ ), se observó indiferencia entre estos dos compuestos<sup>84</sup>.

Los compuestos de amonio cuaternario se unen a la membrana celular mediante interacciones hidrófobas con la bicapa lipídica, mientras que los grupos polares de estas moléculas se localizan en la superficie de la membrana, esta interacción conduce una pérdida rápida de potasio intracelular generando cambios en el entorno osmótico y conduciendo así a la muerte bacteriana. También otros autores han propuesto que las interacciones electrostáticas con la membrana externa son el mecanismo de acción de los guanidino calixarenos como lo expresó Grare et al., asimismo las interacciones iónicas se potencian por la cooperación entre las unidades tetraméricas de calix[4]areno en comparación con los análogos monoméricos Mourer *et. al*<sup>84</sup>.



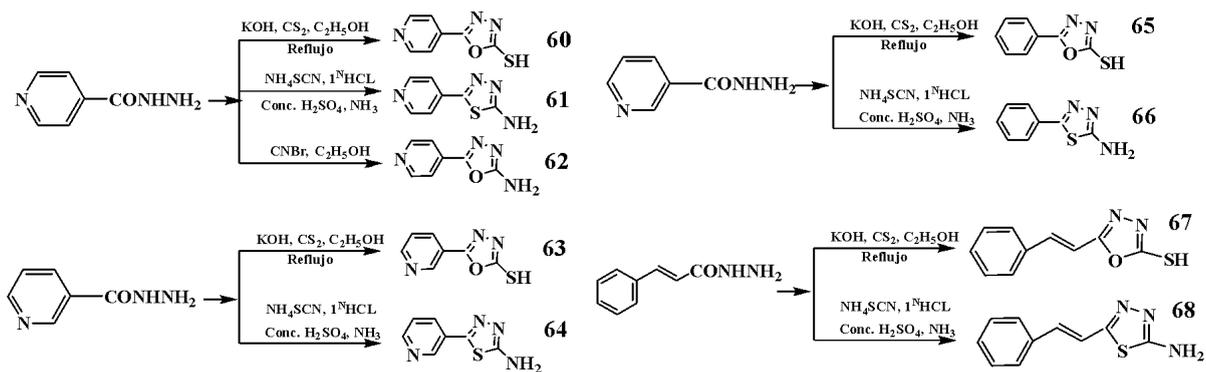
**Figura 24.** Aminocalix[4]arenos catiónicos anfífilos **58**, **59** y **60** y ácido fusídico.

### 7.2.2 Actividad antifúngica

Además de dirigirse a patógenos bacterianos, este tipo de dendrímeros también han sido efectivos frente a hongos miceliales y levaduras. Se encuentra un interés particular por los derivados dendriméricos de calixarenos y calixresorcinarrenos, puesto que su facilidad de síntesis brinda la posibilidad de incorporar variedad de grupos funcionales, considerándolos moléculas con aplicaciones biomédicas, administración de fármacos y por supuesto como agentes terapéuticos en el tratamiento de diversas infecciones fúngicas<sup>85</sup>. Entre las especies más evaluadas se encuentra *Candida albicans* considerada una de las principales causas de

infecciones oportunistas en el hombre y el cual su incidencia ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años siendo la responsable del 7.45% de las micosis nosocomiales<sup>86</sup>. Dentro de los hongos miceliales se encuentra el género *Aspergillus* causante de la aspergilosis invasiva junto con la aspergilosis crónica pulmonar y la aspergilosis broncopulmonar alérgica, más sin embargo la infección puede diseminarse más allá del tracto respiratorio y afectar piel, sistema nervioso central (SNC), ojos, hígado, riñones y otros órganos vitales. Las especies aisladas con frecuencia son *A. niger*, *A. fumigatus* y *A. flavus*, con una incidencia de 1-2% en pacientes con asma y de 7% en pacientes con fibrosis quística<sup>87</sup>. De igual manera hay que considerar las infecciones emergentes especialmente cuando existan factores predisponentes, tales como inmunosupresión o enfermedades graves. *Saccharomyces cerevisiae* es una levadura ubicua utilizada en la industria, principalmente en la fabricación de bebidas alcohólicas como vino, cerveza o champán, sin embargo, en las últimas décadas, especialmente desde 1990, aumentaron significativamente las infecciones fúngicas causadas por este hongo caracterizado por causar una variedad de síndromes clínicos, tales como, esofagitis, neumonía, absceso hepático, infecciones genitourinarias, peritonitis, celulitis y shock séptico, principalmente asociado a pacientes inmunodeficientes, con procedimientos dentales, cáncer de páncreas, quemaduras, endocarditis, trasplantes y terapia con corticosteroides<sup>88</sup>.

Como parte del estudio realizado por Manishkumar B. Patel *et.al.*, se reportó actividad antifúngica en cepas de *C. albicans* MTCC 227 y *A. clavatus* MTCC 1323 con CMI entre 0.22 y 2.82  $\mu\text{M}$  en ambas especies, esto teniendo en cuenta el tipo de calixareno funcionalizado (incorporando derivados de isoniazida con heterociclos de 1,3,4-tiadiazol y 1,3,4-oxadiazol (**60-68**) frente al cual fueron expuestas (Figura 25). Los compuestos **60** y **63** mostraron una inhibición de moderada a buena contra *C. albicans* a una CMI de 1.39  $\mu\text{M}$ , y también el compuesto **67** mostró una buena inhibición contra *A. clavatus* a una CMI de 2.45  $\mu\text{M}$ . De igual manera los compuestos evaluados **4a**, **4d** y **4h** exhibieron una excelente actividad contra los hongos *C. albicans* a una CMI de 0.22  $\mu\text{M}$  mientras que el compuesto **4h**, exhibió una excelente actividad contra los hongos *A. clavatus* a una CMI de 0.22  $\mu\text{M}$ , así como los compuestos **4b**, **4c**, **4f** y **4i** mostraron efectos inhibidores de moderados a buenos hacia los hongos probados a una CMI de 0.46 a 0.47  $\mu\text{M}$  (Figura 8)<sup>70</sup>.



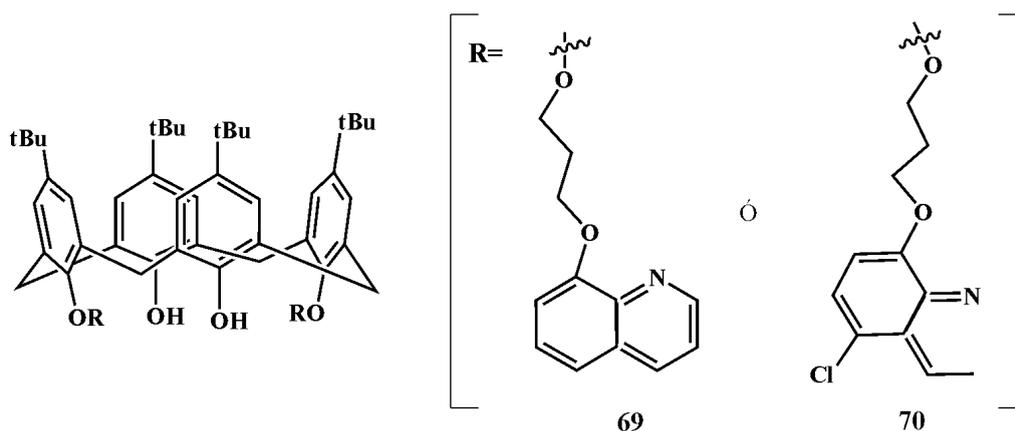
**Figura 25.** Calixareno funcionalizado (incorporando derivados de isoniazida con heterociclos de 1,3,4-tiadiazol y 1,3,4-oxadiazol.

Del mismo modo la síntesis de dendrímeros como *N*-metil-d-glucaminametil sulfonatoetilcalix[4]resorcinareno (**38**, Figura 18) exhibió una actividad fungistática con una CMI >1000  $\mu\text{M}$  frente a cepas de *C. albicans* 885-653 y para *N*-metil-d-glucaminametil metilcalix[4]resorcinareno (**39**, Figura 15) se observó una CMI >500  $\mu\text{M}$  para estas mismas cepas; en cuanto a la actividad fungicida se observaron los mismos resultados anteriormente expuestos tanto para el compuesto **38** como para el **39**<sup>78</sup>. Se consideró la *N*-metil-d-glucamina (meglumina, MG) como parte de la modificación del borde superior del calix[4]resorcinareno, el cual consiste en fragmentos de amina terciaria y sorbitol con características estructurales relacionadas con los glucósidos. Esta molécula cuenta con propiedades muy útiles en la industria farmacéutica para aumentar la solubilidad de los fármacos y su estabilización de estos en soluciones acuosas, permite obtener macrociclos solubles en agua pero aún no se ha utilizado para la modificación de calix[4]resorcinarenos. Con lo anterior se puede deducir que la adición de grupos funcionales específicos en la estructura molecular influye en sus propiedades, entre las que se encuentran: i) propiedades de agregación, ii) solubilidad acuosa, iii) biocompatibilidad, iv) estímulo-respuesta, v) actividad biológica, entre otras<sup>78</sup>.

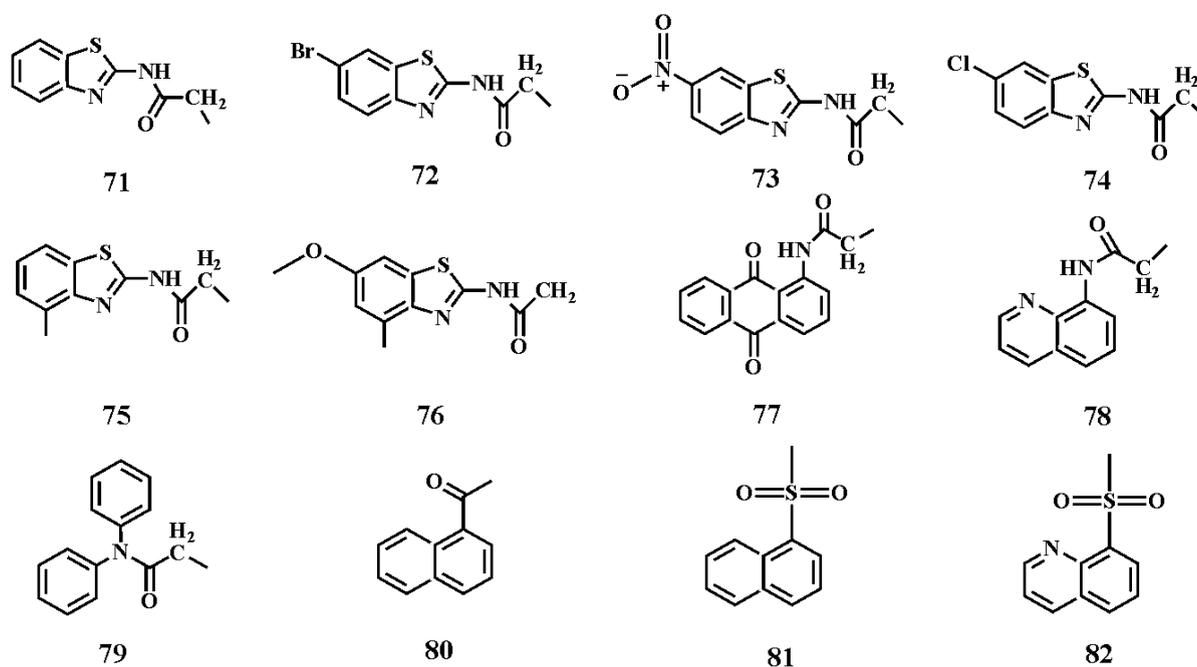
La evaluación del efecto de los calix[4]resorcinarenos en eritrocitos humanos (gravedad hemolítica) ha demostrado que estas moléculas exhiben propiedades tóxicas sólo a altas concentraciones y posiblemente esta característica está relacionada con la agregación de macrociclos<sup>78,85</sup>. Así se observa en la evaluación de toxicidad del compuesto *N*-metil-d-glucaminametil sulfonatoetilcalix[4]resorcinareno (**38**, Figura 18) donde a una concentración de 0.25 mM se presenta hemólisis en un 4.8% y al ir aumentando la

concentración a 1.00 y 5.00 mM así mismo aumenta el porcentaje de hemólisis a 16.9% y 85.6% respectivamente. Para el compuesto *N*-metil-d-glucaminametil metilcalix[4]resorcinarene (**39**, Figura 18) sucede lo mismo, así pues cuando se tiene una concentración de 0.125 mM se logra un 21.3% de hemólisis y cuando esta aumenta a 0.50 mM la hemólisis aumenta a 38.1%. Al comparar ambos macrociclos en concentraciones idénticas, hay que resaltar que el calix[4]resorcinareno sulfonado (**38**) es menos tóxico que un macrociclo que contiene un grupo metilo (**39**)<sup>78</sup>.

Así mismo, se ha observado la eficacia de metales específicos como moléculas antitumorales y antimicrobianas, en este caso se ha centrado la atención en 8-hidroxiquinolina (8HQ), conocido como un quelante de hierro el cual ha despertado un gran interés en el campo de la clínica por su actividad antimicrobiana ya expuesta. Teniendo en cuenta estudios anteriores y los ensayos realizados por Soares *et.al.*, han permitido evaluar la actividad antifúngica de derivados dendriméricos funcionalizados con 8-hidroxiquinolina o 5-Cl-8-hidroxiquinolina **69** y **70** (Figura 26) en ensayos *in vivo* frente la infección en macrófagos peritoneales de ratón con *C. albicans*, donde los resultados expresan que dicho compuesto inducen una disminución sobre el crecimiento de las colonias de 8-oxiquinolinapropoxicálix *C.albicans* a las 24 horas pero al cabo de 48 horas el efecto inhibitorio se pierde; por lo anterior, sugieren realizar ensayos con dosis consecutivas que ayuden a evaluar el potencial fungicida de estas sustancias. La actividad citotóxica demuestra signos de daño hepático dependiente de la dosis en los ratones aunque este dato necesita ser estudiado junto a cifras de perfil hematológico y bioquímico que contribuyan a establecer el daño *in vivo* de estos compuestos<sup>89</sup>. Mehta *et.al.*, se centran en la actividad antifúngica de calixarenos con puentes de oxígeno, es decir, los oxacalixarenos (OC), que poseen características conformacionales prometedoras, por ello se evaluó la actividad antifúngica de los derivados de OC funcionalizados, con benzotiazoles y esqueletos orgánicos que contienen aminas (**71-82**) (Figura 27) frente a diversos microorganismos como *C. albicans*, *A. niger* y *A. clavatus*, mediante el procedimiento de dilución en caldo y el cual exhibieron una actividad inhibitoria de estas cepas<sup>90</sup>.



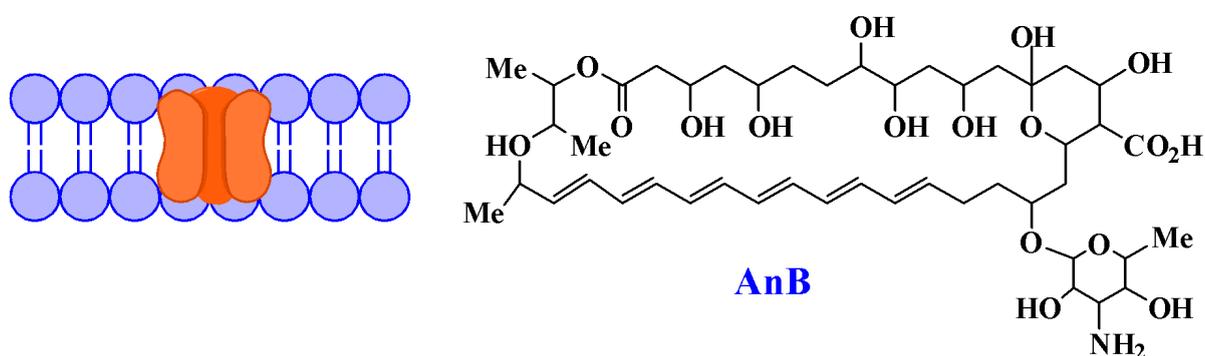
**Figura 26.** Estructura de compuestos **69** (8-oxiquinolinapropoxicálix[4]areno) y **70** (5-Cl-8-oxiquinolinapropoxicálix[4]areno).



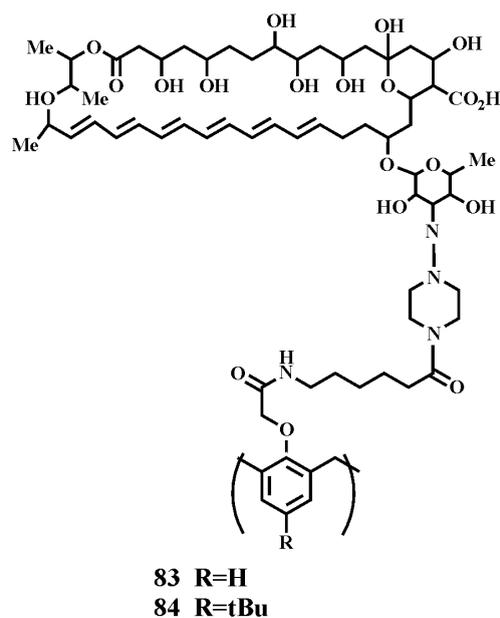
**Figura 27.** Estructuras químicas derivadas de oxalixarenos (OC).

La anfotericina B (AnB) por muchos años ha sido considerado el fármaco de elección frente a las infecciones fúngicas, sin embargo, su mecanismo de acción no se conoce claramente, aunque el modelo más aceptado hace referencia a la formación de una estructura de barril-duela en la membrana que sirve como canal iónico que causa la pérdida de electrolitos conduciendo finalmente a la muerte celular (Figura 28). V. Paquet *et.al.*, con el fin de proporcionar información adicional acerca de la estructura del canal en la membrana y potencializar la actividad antimicrobiana sintetizaron nuevos conjugados que llevan un calix[4]areno unido covalentemente a cuatro moléculas de anfotericina B (Figura 29). En los

resultados se observó que la actividad antifúngica de los conjugados **83** (R=H) y **84** (R=t-Bu) fue mayor a la de la anfotericina B natural (CMI 0.30  $\mu\text{M}$ ), con valores de CMI de 0.10 y 0.25  $\mu\text{M}$ , respectivamente, frente a cepas de *S. cerevisiae* BY4741 (derivado de S288C). Lo anterior concuerda con el mecanismo del canal iónico ya que el conjugado AnB imita la estructura de los poros conservando una buena actividad antifúngica, así como igualmente no se requiere una gran cantidad de moléculas de AnB para formar un canal iónico activo porque un conjugado que contiene solo cuatro AnB unidades es suficiente para preservar la actividad en el calixareno<sup>91</sup>. Por otra parte, los ensayos de salida de  $\text{K}^+$  inducida en liposomas, demuestran que todos los compuestos inducen rápidamente una salida completa de  $\text{K}^+$  de las vesículas que contienen ergosterol (línea roja). El proceso de formación del canal parece no verse afectado por el sustituyente en el calixareno porque ambos conjugados **83** (R=H) y **84** (R=t-Bu) tienen la capacidad de inducir fuga de  $\text{K}^+$  de la misma manera que una molécula de AnB monomérica libre. Sin embargo, los derivados **83** y **84** provocaron un flujo de salida significativamente reducido con vesículas que contienen colesterol, lo que indica una selectividad mejorada sobre la AnB<sup>91</sup>.



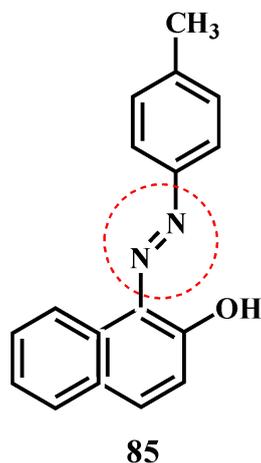
**Figura 28.** Modelo de duela de barril en el que las moléculas de AnB forman un canal transmembrana.



**Figura 29.** Conjugados de anfotericina B-calix[4]areno.

En 2017, se informó de un nuevo calix[4]areno funcionalizado unido a restos de pirrolidina (CAP<sub>3</sub>) (Figura 21, compuesto **48**)<sup>80</sup>. Se han explorado las actividades biológicas del calix[4]areno CAP<sub>3</sub> adjunto a pirrolidina, el cual exhibió excelentes actividades antifúngicas, estas actividades se evaluaron utilizando un método de difusión de pozos de Kirby-Bauer. Por tanto, se observa que la acción antifúngica de dicho compuesto es significativa con actividades antifúngicas en el rango de 0.13–1.87  $\mu\text{M}$ . CAP<sub>3</sub> exhibe una buena actividad antifúngica contra *A. niger* ATCC 16404 a una CMI de 0.00046  $\mu\text{M}$ , mientras que los datos CMI de CAP<sub>3</sub> contra *A. flavus* ATCC 90906 es de 0.00093  $\mu\text{M}$  siendo una actividad antifúngica moderada; así como también ha mostrado una actividad muy baja a 0.018  $\mu\text{M}$  de CMI frente a *C. albicans* ATCC 32333<sup>80</sup>. En otros estudios ya se ha reportado que la introducción del grupo azo **85** (Figura 29) ha mejorado más del 60% las actividades antimicrobianas de ciertas moléculas, los azocalixarenos se emplean principalmente para la detección de diferentes ionóforos y la extracción de cationes de metales de transición o incluso muestran propiedades de colorantes como el naranja de metilo<sup>92</sup>. Partiendo de que no se han realizado muchos estudios de este compuesto a nivel biomédico se ha evaluado la actividad antifúngica de algunos azocalix[4]arenos modificados en el borde superior (Figura 21, **48-54**). Los valores de CMI de los azocalix[4]arenos sintetizados se determinaron utilizando el método de microdilución en caldo donde la mayoría de los compuestos mostraron actividad solo contra cepas bacterianas Gram positivas, esto puede deberse al

hecho de que los hongos tienen una estructura más compleja en su membrana que las bacterias Gram positivas, no obstante el azocalix[4]areno a base de sulfaguanidina (SGC) presentó una buena inhibición contra la cepa de *Candida albicans* con una CMI de 0.09  $\mu\text{M}$ , así como se observó actividad inhibitoria para *S. cerevisiae* con una CMI desde 0.11  $\mu\text{M}$  a 0.21  $\mu\text{M}$  para los compuestos evaluados<sup>81</sup>.



**Figura 30.** Estructura del azo-2-naftol.

Así mismo, el grupo de las tiosemicarbazonas ha sido investigado en química de coordinación, aplicaciones analíticas y farmacología, este grupo generalmente actúa como ligandos quelantes y pueden coordinarse con diferentes iones de metales de transición al unirse a través de los átomos de azufre y nitrógeno hidrazínico<sup>68</sup>. Diferentes investigaciones han indicado que los derivados de tiosemicarbazona y sus complejos de metales de transición muestran propiedades biológicas notables, incluidas actividades antivirales, antimicrobianas y antitumorales. Debido a la falta de compuestos derivados de calixarenos/calixresorcinarenos basados en tiosemicarbazona y considerando su amplio espectro de aplicaciones biológicas, Noruzi *et, al.*, sintetizaron y evaluaron la actividad del ligando calix[4]arenet-tiosemicarbazona y sus derivados metálicos ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ ) (Figura 6, 2) contra levaduras como *C. albicans* ATCC 10231 y *C. glabrata* ATCC 2001<sup>68</sup>. Todos los compuestos sintetizados (complejos L y  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ ) se evaluaron para determinar su actividad antifúngica cuantitativa con el método de doble dilución en serie donde se utilizó nistatina como fármacos antifúngicos estándar. En general, las cepas fúngicas fueron resistentes frente a los compuestos sintetizados excepto por el ligando L y su derivado de cobalto, que mostraron respectivamente una actividad antifúngica fuerte (CMI 0.03  $\mu\text{M}$ ) y

suave (CMI 0.05  $\mu\text{M}$ ) frente a *C. albicans* ATCC 10231 así como también se evidenció una actividad fungicida CMF de 0.11  $\mu\text{M}$  para el ligando L, por el contrario no se registraron datos actividad fungistática para la cepa de *C. glabrata* ATCC 2001<sup>68</sup>.

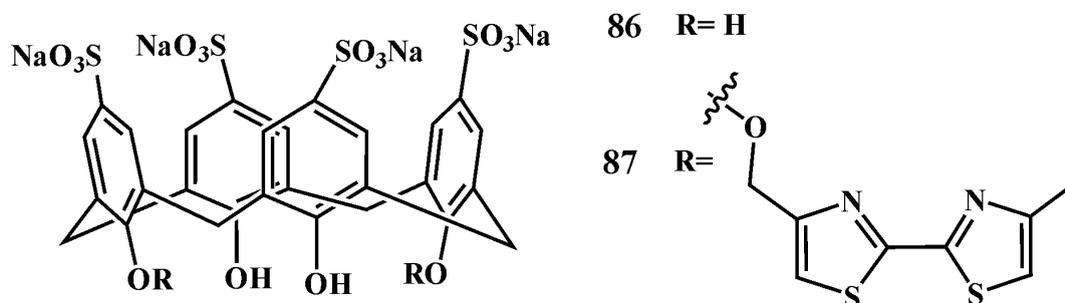
Evaluaron los efectos citotóxicos del ligando y sus derivados metálicos (Figura 9, 2) en glóbulos rojos humanos mediante la determinación de su tasa de hemólisis. En los resultados se observaron efectos hemolíticos dependientes de la dosis de todos los compuestos sobre los glóbulos rojos, y los resultados confirman que solo hay efectos hemolíticos leves incluso a concentraciones más altas<sup>68</sup>. Para una búsqueda más detallada del impacto de los compuestos sintetizados en los glóbulos rojos, las muestras de sangre se trataron con los compuestos a una concentración moderada (200  $\mu\text{g/mL}$ ), PBS y agua desionizada<sup>68</sup>. Las imágenes de microscopía óptica revelaron que las formas de los glóbulos rojos no muestran cambios significativos después del tratamiento con el ligando y sus derivados metálicos durante 3 horas y conservan su estructura en forma de disco con membranas de eritrocitos casi intactas. Las muestras de glóbulos rojos tratadas con PBS (control negativo) y agua (control positivo) mostraron formas de discos bicóncavos y lisis, respectivamente. En general, los resultados del estudio de hemocompatibilidad confirmaron que los compuestos sintetizados tienen un efecto de lisis muy leve en los glóbulos rojos en un rango de dosis tanto bajo como alto, lo que los convertiría en candidatos adecuados para futuras investigaciones in vivo<sup>68</sup>.

### 7.2.3 Otras aplicaciones

#### 7.2.3.1 Actividad antiviral

La falta de tratamientos antivirales específicos aún persiste, considerando la gran variedad de virus que circulan entre la población humana y los potenciales emergentes. Abosadiya *et. al.*, evaluaron la actividad antiviral del C-5-Bromo-2-hidroxifenilcalix[4]-2-metilresorcinareno **37** (Figura 17). **37** tiene actividad antiviral frente al Virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) donde a una concentración de 0.011 mg/mL fue capaz de inhibir en un 100% la formación de la placa. La  $EC_{50}$ , que es la concentración en la que la presencia del compuesto de prueba causó una reducción del 50% de las placas, es más baja que la concentración inhibitoria mínima de 0,011 mg/mL. El índice de selectividad ( $SI = CC50/EC50$ ) de **37** es superior a 36. Esto indica que el compuesto **37** (Figura 17) puede ser considerado como un agente antiviral potencialmente seguro con baja citotoxicidad y alta potencia. Los valores de SI superiores a

10 indican una potencial seguridad y eficacia terapéutica antiviral<sup>77</sup>. Geller *et. al.*, en el 2010 evaluaron la actividad antiviral de dos derivados del calix[4]areno, el tetra-*para*-sulfonato-calix[4]areno (C[4]S) **86** y el 1,3-bis(bithiazolyl)-tetra-*para*-sulfonato-calix[4]areno(C[4]S-BTZ) **87** (Figura 31) frente al coronavirus humano 229E (HCoV 229E). El tetra-*para*-sulfonato-calix[4]areno (C[4]S) a una concentración de  $10^{-3}$  mol/L y en tiempos de contacto de 30 y 60 minutos frente a HCoV 229E mostró una reducción de los títulos virales de 0,5 y 0,6  $\log_{10}$  respectivamente, razón por la cual no se realizaron más estudios con este compuesto. A diferencia de los resultados obtenidos para el C[4]S-BTZ a una concentración de  $10^{-4}$  mol/L indujo reducciones de  $\log_{10}$  de 0,3, 0,6, 0,8 y 1,0 después de tiempos de contacto de 5, 15, 30 y 60 min, respectivamente. Mientras que a una concentración de  $10^{-3}$  mol/L presentó reducciones de 2.7, 2.7, 2.4 y 2.8  $\log_{10}$  en los títulos virales para los mismos tiempos de contacto. Compararon la actividad de **87** con dos antisépticos muy utilizados en la medicina humana, la hexamidina (HXM) y la clorhexidina (CHX). La HXM, mostró una actividad similar a la **86**, con una reducción en los títulos virales de 0,6 y 0,9  $\log_{10}$  después de tiempos de contacto de 30 min y 60 min, respectivamente. El CHX mostró mayor actividad, generando una reducción  $\log_{10}$  de 0.8, 0.5, 1.4 y 2.1 a una concentración de  $10^{-4}$  mol/L para tiempos de contacto de 5, 15, 30 y 60 min, respectivamente, y una reducción de 1.4, 2.1, 2.4 y 3  $\log_{10}$  a una concentración de  $10^{-3}$  mol/L para los mismos tiempos de contacto. Una característica importante de este estudio es la rápida acción de C[4]S-BTZ a una concentración de  $10^{-3}$  mol/L al tiempo de contacto de 5 min en comparación con CHX, que parecía dependiente de la concentración y el tiempo. Asimismo, la actividad del **87** persistió hasta los 60 min de tiempo de contacto, por lo tanto este derivado parece ser una molécula viricida prometedora<sup>93</sup>.



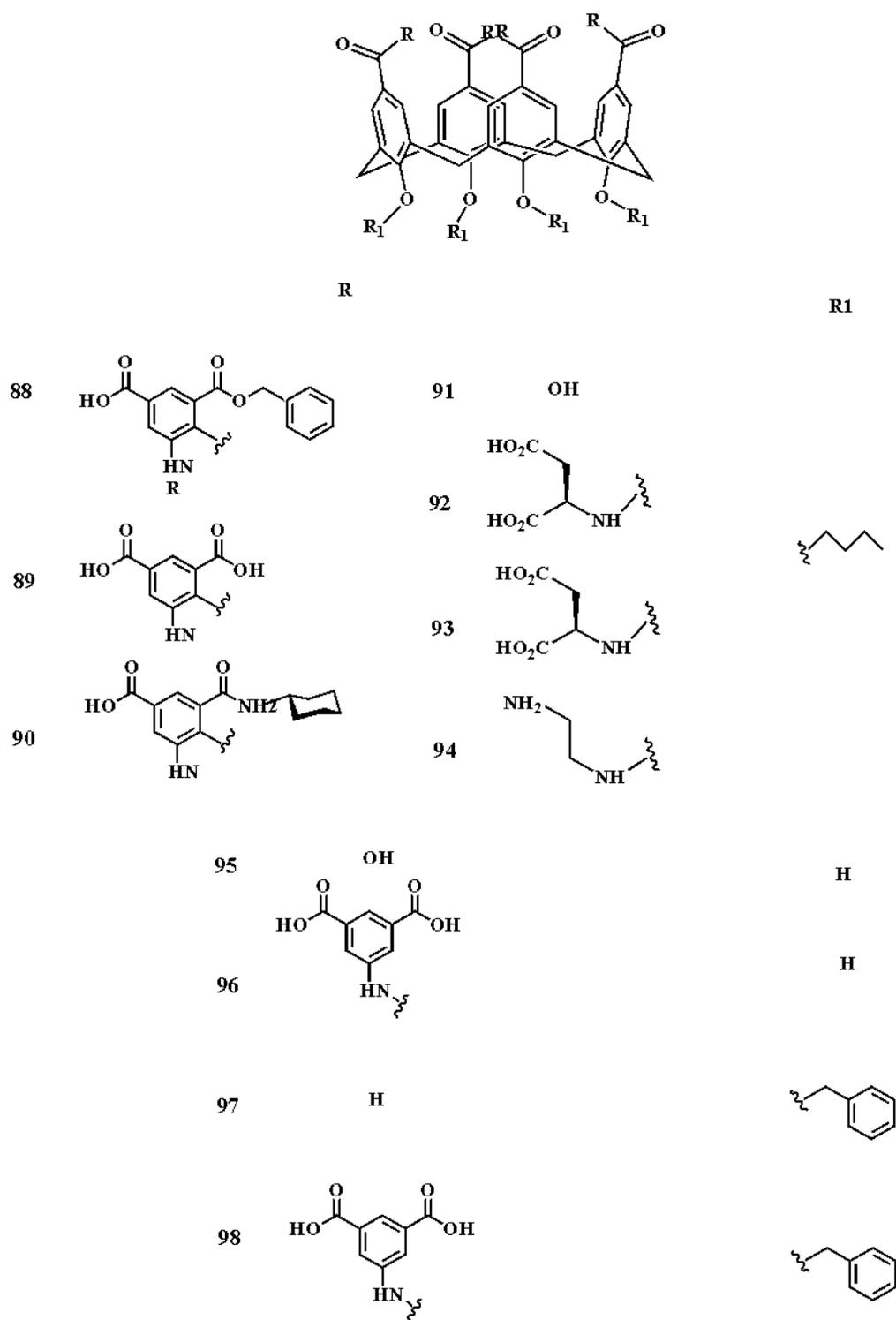
**Figura 31.** Tetra-*para*-sulfonato-calix[4]areno (C[4]S) **86** y el 1,3-bis(bithiazolyl)-tetra-*para*-sulfonato-calix[4]areno(C[4]S-BTZ) **87**.

Tsou *et. al.*, evaluaron la actividad antiviral de 11 nuevos compuestos **88-98** (Figura 32), basados en un andamio de tetrabutoxy-calix[4]areno, frente al virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC), debido a que la coinfección entre estos dos microorganismos se ha convertido en un desafío de salud pública que afecta a más de diez millones de personas en todo el mundo. Los tres compuestos iniciales evaluados para actividad antiviral y citotoxicidad **88-90** contenían un grupo n-butilo en el anillo inferior y un grupo isoftálico unido a carboxamida en el anillo superior con un brazo de éster bencílico, ácido carboxílico libre y ciclohexilamida, respectivamente, en uno de los ácidos carboxílicos. Los compuestos **88** y **90** no mostraron ninguna actividad antiviral. Mientras que el compuesto **89** actividad anti-VIH más prometedora con un valor de  $EC_{50}$  de 0,3 M y una  $ID_{50}$  de 90 M en un ensayo celular MT-2. EL compuesto 89 fue igualmente potente contra tres cepas de VIH de laboratorio diferentes: VIH-IIIB, NL-43 y LaiM184V. Además, se determinó la actividad antiviral en diferentes líneas celulares incluyendo MT-2, que son células T humanas con virus HTLV-1, CEMx174, que es una línea de células T humanas, y TZM-bl, que es una línea celular HeLa con un luciferasa de luciérnaga que está controlada por un promotor del VIH. Estas líneas celulares son diferentes en sus virus adquiridos, proteínas extracelulares y contenido de citoplasma. Sin embargo, la actividad antiviral se mantuvo en todas estas líneas celulares, lo que sugiere que la actividad anti-VIH de **89** es independiente del tipo de célula. Compuesto **89** se investigó más a fondo contra otros virus y se demostró que no tiene ningún efecto sobre la replicación del virus del herpes simple 1 (VHS-1), VHS-2 y el virus de la hepatitis B (VHB). Sin embargo, una  $CE_{50}$  se observó de 1,8 M contra virus de la hepatitis C (VHC) <sup>94</sup>.

Las observaciones anteriores impulsaron a los autores a evaluar la actividad antiviral de otros derivados de calixarenos investigando de forma particular el efecto de una variedad de modificaciones del borde superior e inferior sobre la actividad del andamio central **89**. El compuesto **98** tenía una  $CE_{50}$  valor de 0.3  $\mu$ M para el anti-VIH y 1.4  $\mu$ M para actividades anti-VHC, similares al compuesto **89**. Sin embargo, el valor de  $ID_{50}$  fue de 18  $\mu$ M, esto sugiere toxicidad a una concentración significativamente más baja que la del compuesto **89**. Tetrahidroxicalix[4]areno derivado **96**, que contiene una periferia superior idéntica a la de **89** exhibió un descenso de la  $CE_{50}$  valor de 0.3 M a 6.7 M para el VIH y de 1.8 M a > 50  $\mu$ M para el VHC. La preorganización del armazón en una conformación de cono para la

proyección de los grupos de reconocimiento parece ser importante para las actividades tanto anti-VIH como anti-VHC <sup>94</sup>.

Si bien la alquilación en el borde inferior era esencial para la actividad, también era clara la importancia de los grupos diácidos proyectados en el borde superior. Entre los siete compuestos con una cadena de butilo en el borde inferior, el compuesto **89** exhibió la actividad anti-VIH más potente. Cuando el derivado isoftálico se reemplazó con ácido aspártico en el compuesto **92**, la actividad anti-VIH disminuye aproximadamente diez veces, pero la actividad anti-VHC mejoró ligeramente, mientras que la citotoxicidad permaneció igual. Esto sugirió que las sustituciones aromáticas son superiores a las alifáticas en el borde superior para la inhibición del VIH, mientras que la actividad anti-VHC parece no ser tan sensible a este cambio. Compuestos **88** y **90** contenían derivados de éster bencílico y ciclohexilamida de los conectores de isoftalato respectivamente, lo que sugiere que la sustitución de ambos grupos ácidos es necesaria para una potente actividad antiviral. En general, estas observaciones sugieren que cuatro cargas en el borde superior son importantes para las actividades anti-VIH y anti-VHC. La falta de actividad antiviral en **94** con carga positiva confirma la importancia de las cargas negativas en la periferia proyectada de los compuestos<sup>94</sup>.



**Figura 32.** Compuestos basados en un andamio de tetrabutoxy-calix[4]areno.

### 7.2.3.2 Actividad antiparasitaria

Galante *et. al.*, evaluaron la actividad antiparasitaria de una nueva serie de glicoclusters tetravalentes solubles en agua que incorporan residuos de b-lactosilo unidos a un núcleo

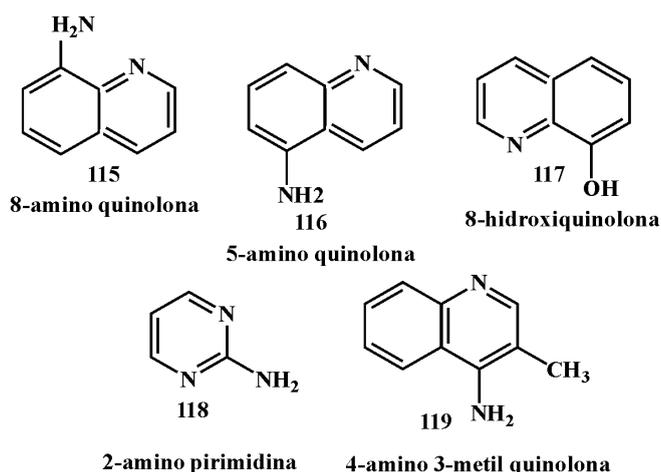
central de calix[4]areno (Figura 33) contra tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi*. Debido a que la lactosa y sus derivados han demostrado que inhiben la trans-sialidasa de *T. cruzi* (TcTS), esta es una enzima esencial en la infección y supervivencia del parásito. De los compuestos evaluados el compuesto **111** fue el que tuvo mayor actividad tripanocida, generando una muerte celular del 50% a una concentración de 62  $\mu\text{M}$ , resultado que demuestra que esta molécula podría ser tan eficaz como el benznidazol de referencia. El segundo compuesto con mayor actividad fue el **114** que generó muerte celular del 50% a una concentración de 67 $\mu\text{M}$ , los compuestos **106** (266 $\mu\text{M}$ ), **100** (278 $\mu\text{M}$ ), **102** (502 $\mu\text{M}$ ) mostraron actividad antiparasitaria pero no en la misma medida que el **111** y el **114**. Mientras que **113** (1600  $\mu\text{M}$ ) fue el que mostró menor actividad de los compuestos evaluados. Los glicoclusters **100** y **106** requirieron una concentración más alta que los compuestos análogos **102** y **111**, respectivamente, según los autores esto puede deberse a que hay enlaces más largos entre el núcleo de calix[4]areno y los residuos de b-lactosil. La ubicación de los residuos de carbohidrato en el borde superior o inferior inferior parece ser en este estudio no tan importante<sup>95</sup>.

Shah *et. al.*, evaluaron la actividad antimalárica de 5 nuevos compuestos basados en calixarenos (**115-119**) (Figura 34) contra *Plasmodium falciparum*. Los resultados demuestran que la introducción de un grupo hidroxilo (-OH) en los análogos de quinolina **117** ( $\text{IC}_{50}$  de 0.073  $\mu\text{g/mL}$ ) en la posición 8 y análogos de pirimidina con grupo amino **118** ( $\text{IC}_{50}$  de 0.043  $\mu\text{g/mL}$ ) en la posición 2, pueden generar actividad antiparasitaria en las cepas de *P. falciparum*. También se observa una clara tendencia en el compuesto de quinolina con grupo amino el compuesto **116** ( $\text{IC}_{50}$  de 0.098  $\mu\text{g/mL}$ ) en la posición 5 proporciona actividad. A diferencia de los análogos de quinolina de 8 y 4 aminoácidos de **115** ( $\text{IC}_{50}$  de 0.85  $\mu\text{g/mL}$ ) y **119** ( $\text{IC}_{50}$  de 0.42  $\mu\text{g/mL}$ ) los cuales dieron lugar a una actividad antimalárica mucho menor en comparación con los fármacos estándar contra la cepa de *P. falciparum*<sup>96</sup>.



**Figura 33.** Glicoclusters tetravalentes solubles en agua que incorporan residuos de b-lactosilo unidos a un núcleo central de calix[4]areno.

Los análogos de la quinolina y la pirimidina **117** y **118** son agentes antipalúdicos bien conocidos; su mecanismo de acción es la inhibición de la formación de hemazoina (b-hematina). Según los autores la diferencia en los valores de  $IC_{50}$  puede deberse a la posición de los grupos hidroxilo y posición del grupo amino, el tamaño del anillo y las sustituciones en el anillo en los grupos amino distales. En cuanto a la relación estructura-actividad (SAR), los datos de la actividad antimalárica sugieren que los compuestos con 8-hidroxiquinolina y 2-aminopirimidinacalix[4]areno son más potentes que los demás compuestos. Los resultados indican que la 2-aminopirimidina con un átomo de nitrógeno adicional en el anillo aumenta significativamente la electronegatividad, lo que tiene un efecto notable en la actividad antimalárica. Además, la sustitución del grupo  $-NH_2$  en la posición 2 del anillo de fenilo aumenta la electronegatividad, lo que incrementa la actividad antipalúdica del compuesto **118** en comparación con los derivados de quinolina sustituidos con  $-NH_2$  (**115**, **116** y **119**). Los sustituyentes grandes como 4-amino-3-metilquinolina **119** pueden disminuir la actividad contra la cepa de *P. falciparum* debido al factor estérico. La sustitución del grupo donador de electrones  $-OH$  en la posición 8 de la quinolina también mostró una mejora en la actividad antimalárica debido al aumento de la electronegatividad del andamiaje de la quinoleína<sup>96</sup>.



**Figura 34.** Compuestos basados en calixarenos con actividad antimalárica, análogos de quinolina de 8 y 4 aminoácidos de **115**, compuesto de quinolina con grupo amino el compuesto **116**, grupo hidroxilo ( $-OH$ ) en los análogos de quinolina **117**, análogos de pirimidina con grupo amino **118**, sustituyentes 4-amino-3-metilquinolina **119**.

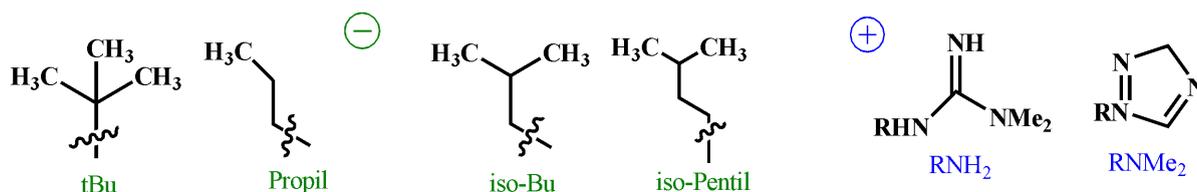
### 7.2.3.3 Actividad anticancerígena

Los calixarenos como macrociclos de la química supramolecular así como han exhibido su actividad antibacteriana y antifúngica, gracias a su estructura, la presencia de una cavidad interna, las amplias posibilidades de modificación de los bordes superior e inferior (permitiéndoles el desarrollo de su mecanismo de acción) y gracias a sus bajos niveles de toxicidad que facilitan su administración por vía oral sin crear una respuesta inmune, han atraído la atención para el diseño de nuevos agentes anticancerígenos y para mejora en el uso clínico de fármacos ya existentes<sup>97</sup>.

Como agentes terapéuticos, los topomiméticos basados en calixarenos/resorcinarenos son una ventaja sobre los compuestos a base de carbohidratos, por diferentes razones; dichos compuestos hacen alusión a la definición de una "molécula pequeña", deberían tener una mejor farmacocinética como farmacodinamia *in vivo* porque no es péptido ni carbohidrato por lo tanto no es hidrolizable. Además, debido a su estructura de corona de arilo, estos derivados deberían ser químicamente estables y menos probable que se metabolicen *in vivo*. En general, estos son agentes antitumorales con características muy prometedoras en la clínica <sup>97</sup>. La angiogénesis es un proceso importante en el desarrollo de órganos, así como en la progresión del cáncer, por ello se han incluido a la clínica agentes que pueden inhibir el desarrollo de vasos sanguíneos en tumores el cual han mostrado ser prometedores agentes terapéuticos; entre ellos el más conocido, Anginex (péptido antiangiogénico). Sin embargo, en algunas situaciones estos inhibidores pueden ser ineficaces *in vivo* o causan efectos secundarios, por lo que a partir de esto se han diseñado compuestos no peptídicos que se asemejen a la estructura molecular de estos antiangiogénicos<sup>98</sup>.

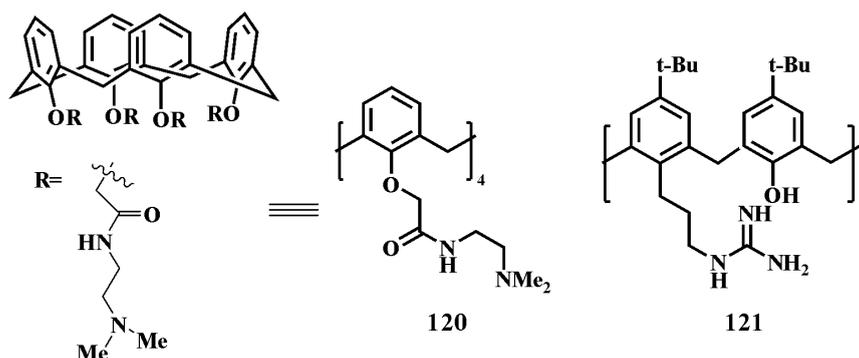
Dings *et.al.*, sintetizaron calixarenos análogos a la estructura (estructura de hoja  $\beta$  antiparalela y una presencia de residuos hidrófobos y cargados positivamente) de los antiangiogénicos ya utilizados en la clínica el cual contienen diferentes sustituyentes químicos en alguno de los bordes superior o inferior (Figura 35)<sup>98</sup>. Inicialmente evaluaron el potencial antiangiogénico de los compuestos utilizando el ensayo de incorporación de timidina permitiendo medir la proliferación del factor de crecimiento de células endoteliales humanas derivadas de la vena umbilical (CEVUH), donde se encontró que los compuestos **120** y **121** (Figura 36), eran altamente efectivos para inhibir la proliferación de células endoteliales, **120** con  $IC_{50} = 2 \mu M$  y **121** ligeramente menos potente  $IC_{50} = 8M$ . De igual

manera en los ensayos de cicatrización de heridas para observar la migración de estas células, los compuestos **120** y **121** mostraron una reducción en la cicatrización de la herida después de 8 h entre el 68% al 80%<sup>98</sup>, así también lo reportó Lin An *et.al.*, donde el compuesto evaluado **130h** después de 48 h tuvo un potencial de inhibición en la migración de células MDAMB-231 del 67,4%, 76,9%, 79,0% y 84,0% a concentraciones de 0-8 mM<sup>99</sup>.



**Figura 35.** Sustituyentes químicos hidrófobos e hidrófilos que se usaron en las dos caras del calixareno, en verde sustituyentes hidrofóbicos y en azul sustituyentes hidrofílicos.

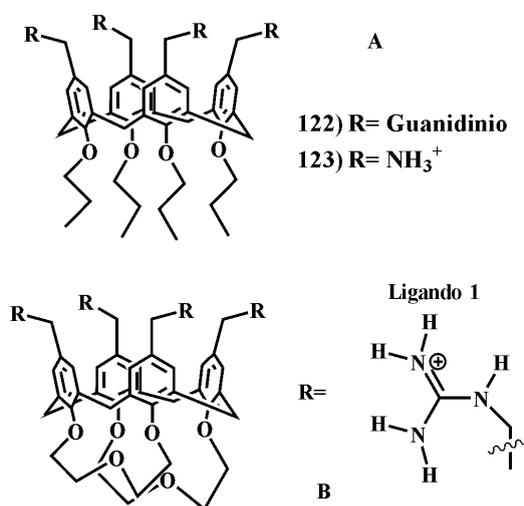
Finalmente, como un ensayo *in vivo* se evaluó la eficacia de **120** y **121** en dos modelos de crecimiento tumoral en ratones con melanoma de ovario humano MA148 y ratón B16, demostrando para el modelo MA148 que el crecimiento del tumor ovárico se redujo en comparación con el de los ratones de control en un 58%-79% para el compuesto **120** y en 53%-59% para **121**. Igualmente para el melanoma B16, el crecimiento tumoral también fue diferente de los tumores en los ratones de control ya que al final del estudio el compuesto **120** había inhibido el crecimiento en un 42%-77%, mientras que el compuesto **121** inhibió el crecimiento en un 54%-70%<sup>98</sup>. Con los ensayos *in vivo* se pudo observar que el tratamiento con **120** y **121** no causó toxicidad según lo evaluado por el comportamiento, el cambio de peso corporal o los valores de química sanguínea así como por medio de un ensayo de histoquímica en los tumores extirpados, el cual estuvieron acompañados de disminución significativas en la densidad de microvasos en relación con los tumores en ratones de control, confirmando el efecto antiangiogénico de estos compuestos topomiméticos de superficie proteica basados en el péptido Anginex como modelo base<sup>98</sup>.



**Figura 36.** Representación estructural del compuesto de tetraamina **120** y su análogo, diguanidina **121**.

Como lo expone Gordo *et.al.*, pocos estudios hacen énfasis en moléculas que podrían inducir la oligomerización y permitir la estabilización o recuperación de proteínas que han perdido su capacidad de realizarla. Se conoce que varias enfermedades son causadas por proteínas modificadas o mutadas que no interactúan funcionalmente, dentro de ellas están las mutaciones inductoras de tumores que se localizan principalmente en p53DBD (dominio de la proteína p53 encargada de la unión al ADN en caso de daño y su posterior reparación o apoptosis), logrando un gran interés en la investigación contra el cáncer, impulsando el diseño, síntesis y evaluación de moléculas que podrían estabilizar y recuperar dicha estructura tetramérica<sup>100</sup>. Por ello, se ha realizado un estudio de la interacción entre el tetraguanidinio-calixareno (**ligando 1**) (Figura 34, B) y el dominio de tetramerización de la proteína p53 (p53TD) **122** y su mutante natural p53TD-R337H **123** (Figura 37), demostrando, cómo el dominio mutante interactúa más con el ligando que la proteína de tipo salvaje, resultando en un aumento en la estabilidad del complejo macromolecular<sup>101</sup>. Para confirmar lo anterior se realizó una caracterización estructural de p53TD y el **ligando 1** (Figura 34) (plataforma cónica de calixareno con cuatro residuos de guanidiniometil en el borde superior y una superficie hidrofóbica en los bucles del borde inferior) (Figura 34, B), así como se evaluó la estabilidad de proteína-ligando por medio de ensayos de calorimetría diferencial de barrido en el que se observaron cambios en la estructura e interacción de estos pero se concluye que la adición del **ligando 1** a la proteína mutada mantiene la estructura fija tal como en la proteína de tipo salvaje, debido a los contactos hidrofóbicos en el borde inferior del calixareno<sup>100</sup>. Las simulaciones de dinámica molecular como ensayos experimentales revelan cómo las interacciones hidrofóbicas, el cruce de iones y los enlaces de hidrógeno contribuyen significativamente al reconocimiento de proteína-ligando y es posible

que esta unión del ligando haya permitido la estabilización de la tetramerización de la proteína mutada. Finalmente una cristalografía de rayos X y una resonancia magnética nuclear (RMN) terminaron por confirmar el modelo de unión estructural tanto en la proteína como en el ligando<sup>100</sup>.

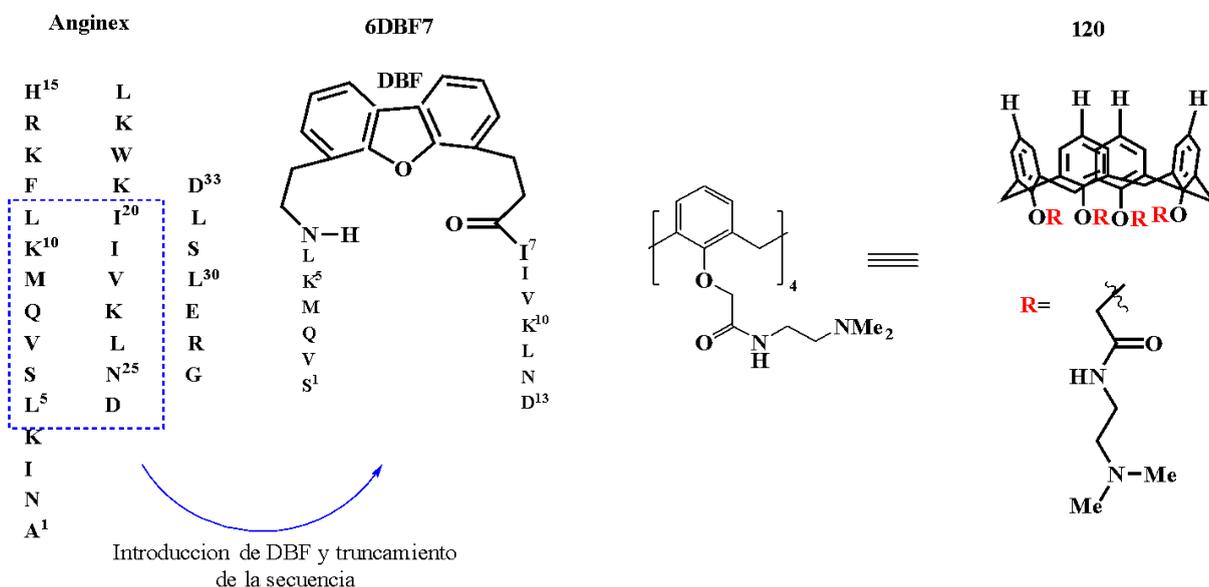


**Figura 37.** A) Ligandos de Calixareno para p53TD, B) Fórmula química del ligando 1 de tetraguanidiniometilcalixareno.

Como se observó en estudios anteriores el calixareno **120** (Figura 36) es un agente angiostático que inhibe el crecimiento tumoral, más sin embargo aún queda la duda de si este compuesto puede actuar como inhibidor de la galectina-1 (involucrada en la adhesión y migración de células endoteliales tumorales) así como lo hace su topomimético el péptido anfipático Anginex. Por ello en el estudio liderado por Dings *et.al.*, se diseñó y sintetizó una biblioteca de topomiméticos no peptídica basada en calixarenos de Anginex y 6DBF7, Figura 35<sup>97</sup>. Las galectinas, que generalmente se sabe que se unen a  $\beta$ -galactósidos en el dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD), presentan varias actividades extracelulares para intervenir en la adhesión y migración célula-célula y matriz celular al interactuar con varios grupos glicanos como por ejemplo, la interacción con glicoconjugados de la matriz extracelular así como los de las células endoteliales y en linfocitos T, donde se sabe que induce apoptosis<sup>97</sup>.

Con el fin de demostrar que galectina-1 es un objetivo del derivado **120** se emplearon ensayos como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, en donde demostraron que efectivamente hay una interacción entre ambas moléculas y, además, que el compuesto 0118 interactúa con esta lectina en un sitio distinto de su sitio de unión a carbohidratos. Todos los

mapas de ampliación química permitieron hacer un acercamiento a cuáles son los residuos de gal-1 que se ven afectados principalmente por la unión de **120** así como indican la región donde es más probable que interactúe el calixareno, llegando a la conclusión de que el sitio principal para la interacción de este compuesto es la cara posterior de gal-1<sup>97</sup>.



**Figura 38.** Secuencia de aminoácidos del péptido antiangiogénico Anginex, junto con el mimético 6DBF7 basado en dibenzofurano (DBF) y la posterior reducción al compuesto **120** a base de calixareno no peptídico.

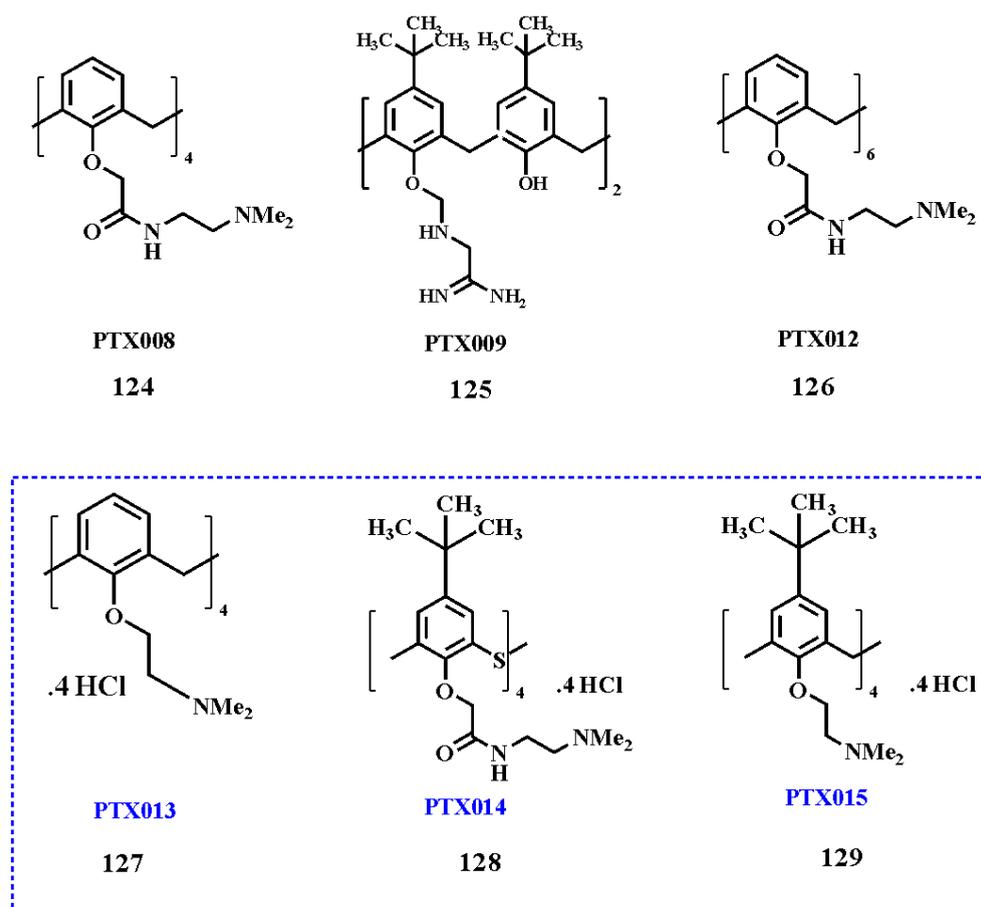
De igual manera, a partir de los mapas de ampliación de resonancia y desplazamiento químico, se llega a la conclusión que los residuos (N56, I58 y N61, junto con E74 y V76) afectados por la unión del compuesto **120** pertenecen a los sitios de unión de carbohidratos y parece que cuando **120** se une a la estructura de gal-1, se observan efectos en ellos, influyendo en la unión del ligando al carbohidrato. En este mismo estudio se pudo comprobar que el calixareno **120** inducía una disminución de la unión de carbohidratos a gal-1; esto por medio de ensayos como la citometría de flujo el cual indica que la unión de gal-1 a glucanos en esplenocitos disminuye significativamente a medida que aumenta la concentración de **120**, de igual manera el efecto causado en los leucocitos (células CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>) y las células endoteliales (CD31<sup>+</sup>) donde el calixareno **120** mitiga la unión de gal-1 a los glicanos de la superficie celular de manera dependiente de la dosis y finalmente gracias al ensayo de aglutinación se puede observar la poca aglutinación en presencia de **120** la cual puede explicarse por su unión a gal-1 inhibiendo la aglutinación celular en aproximadamente un 80% a 20  $\mu\text{M}$ <sup>97</sup>.

Con todas las observaciones anteriores se concluye que los tres compuestos (Anginex, 6DBF7 y **120**) funcionan de manera similar *in vitro* e *in vivo* en cuanto a inhibición de la proliferación de células endoteliales, angiogénesis y crecimiento tumoral; sin embargo, aunque las estructuras de los tres compuestos son similares por ser anfipáticas y catiónicas, estructuralmente los grupos químicos en **120** son bastante diferentes de la de Anginex o 6DBF7 pero de alguna manera debe haber cierta similitud a nivel molecular para favorecer la unión de 0118 a gal-1 y desarrollar su acción como un inhibidor alostérico no competitivo de la función de esta proteína<sup>97</sup>. En otros estudios liderados por Astorgues-Xerri *et.al.*, se evalúa la posible sinergia entre **120** y fármacos citotóxicos convencionales sobre líneas celulares de colon, cabeza y cuello (C&C) y carcinoma hepatocelular (CHC), donde los resultados demuestran que, el calixareno 0118 combinado con cisplatino ejerció efectos sinérgicos en células de cáncer de colon K-RAS de tipo salvaje (COLO205-S y HT29), así como **120** combinado con oxaliplatino fue sinérgico en todas las líneas celulares de colon, mientras al ser combinado con docetaxel se observaron efectos sinérgicos en las líneas celulares de colon y C&C, indicando que las combinaciones pueden considerarse un aspecto importante del desarrollo clínico del compuesto **120**<sup>102</sup>.

Dings *et.al.*, en el 2013 basándose en cambios químicos de las caras hidrofóbicas e hidrofílicas de calixarenos con actividad antitumoral ya estudiada (**124** y **125**), permitió el descubrimiento de nuevos compuestos antitumorales citotóxicos más potentes, como es el caso de **127** siendo particularmente eficaz para inhibir el crecimiento de varias líneas de células cancerosas humanas, así como células cancerosas resistentes a fármacos. Evaluaron cuatro nuevos compuestos de calixareno que también se ha observado que tienen propiedades citotóxicas y antitumorales (Figura 36)<sup>103</sup>. Estudiaron la capacidad de estos dendrímeros para inducir citotoxicidad en ocho tipos de células diferentes: dos células normales (células endoteliales de la vena umbilical humana (CEVUH) y fibroblastos); células endoteliales de ratón inmortalizadas (2H11) y cinco líneas de células cancerosas (el carcinoma de ovario humano MA148, el adenocarcinoma de pulmón A549, el carcinoma de mama murino SCH, fibrosarcoma FSaII y melanoma B16F10). Los valores de  $CI_{50}$  muestran que **127** y **129** fueron los más efectivos para inducir citotoxicidad aumentada sobre los de **124** y **125** en una variedad de células probadas, con un  $IC_{50}$  de 0.2-2  $\mu$ M y 0.7-4  $\mu$ M respectivamente. Se observó una ausencia significativa de la actividad de **126**, el cual se relaciona con la

modificación en el aumento de la estructura molecular del calixareno, además, una mayor actividad de **127** y **129** frente a los demás, indica que la reducción de la longitud de los sustituyentes de amina terciaria, hidrófilos y/o disminuir su polaridad mejora significativamente la función<sup>103</sup>.

Debido a que **127** fue el compuesto más activo, se realizó estudios de citotoxicidad celular utilizando cuatro líneas de células cancerosas humanas resistentes a los medicamentos (Colo205-R, SQ20B-R, MCF7-R y DLD-R), demostrando que **127** funciona más como un fármaco citotóxico que como un agente citostático. Además, el análisis del ciclo celular exhibe que la exposición de estas células a **127** induce la acumulación en la fase G0/G1, causando una posible reducción en la síntesis de ADN e igualmente se observó que las células SQ20B y Colo205 expresaron niveles bajos de galectina-1, mostrando una pérdida de expresión de gal-1 después del tratamiento con el calixareno<sup>103</sup>. Partiendo de la eficacia de los mejores calixarenos, se sometieron a pruebas *in vivo* los compuestos **127** y **129** frente al modelo de ratón con tumor B16F10, donde en comparación con los controles, se observó que **127** era el más eficaz para inhibir el crecimiento tumoral B16F10, e incluso pareció promover la regresión del crecimiento tumoral a una dosis de 10 mg\*kg<sup>-1</sup>/ratón o incluso a dosis inferiores. Cabe destacar que aunque el crecimiento tumoral en ratones tratados con **127** ocurrió más lentamente que en todos los demás grupos, los pesos corporales de los ratones tratados especialmente con este compuesto, disminuyeron significativamente (20% del peso corporal), por ende en estudios posteriores se sugiere que estos efectos de citotoxicidad podrían disminuirse mientras se mantiene una administración de **127** a dosis reducidas<sup>103</sup>.

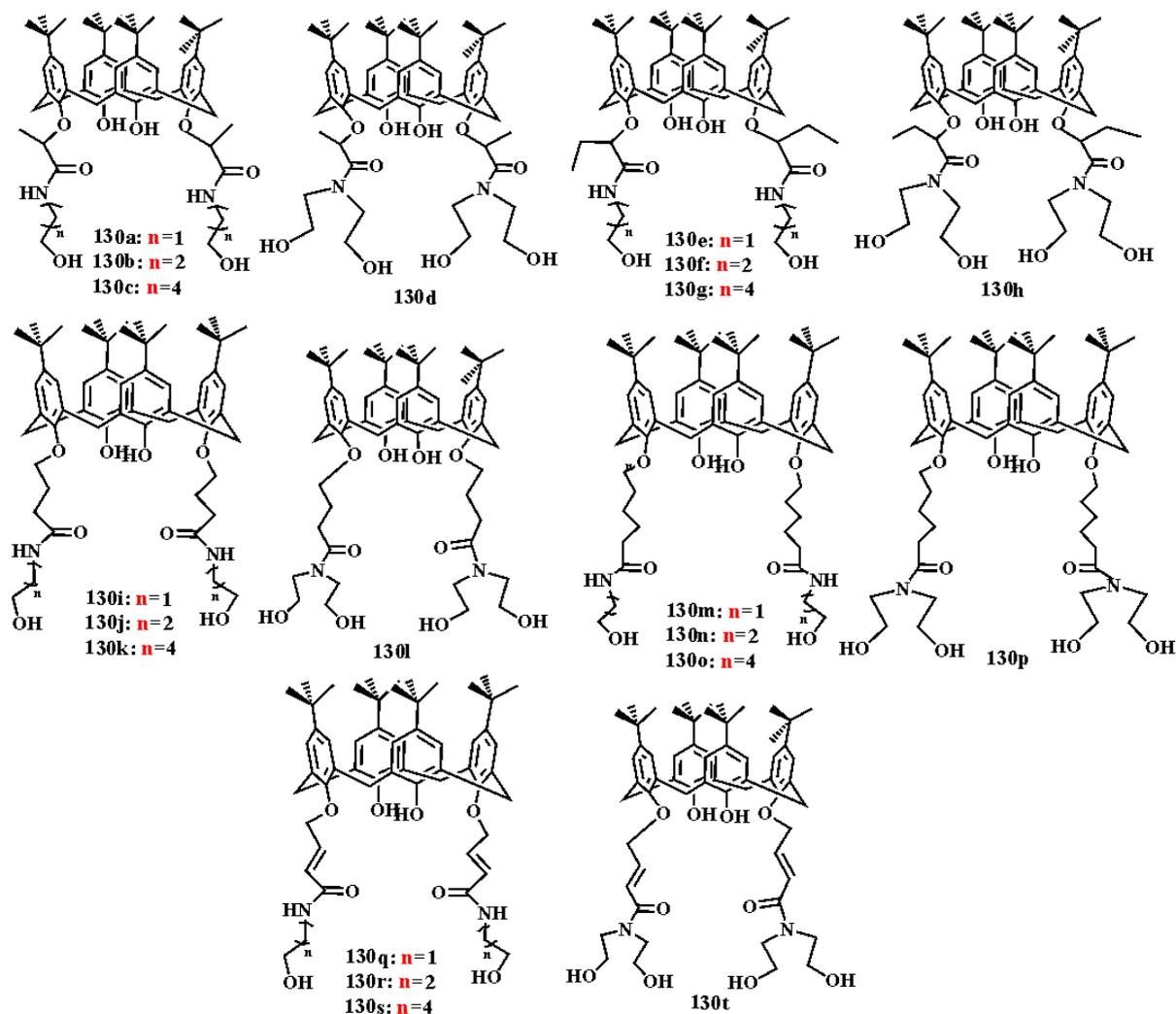


**Figura 39.** Estructura de calixareno compuesto de diguanidina de areno (**115**) y compuestos de tetraamina (**114**, **116**, **117**, **118** y **119**).

En investigaciones más actuales y basándose en ensayos previos, Lin An *et.al.*, en el 2020 partiendo de la actividad anticancerígena del calixareno derivado de polihidroxiamina CLX-4, que poseía efectos antitumorales significativos sobre A549, SKOV3 y otros tumores cancerosos ( $CI_{50}$  2,7-5,3 mM), se realizó la síntesis de calixarenos con sustituciones de amino carbonilo 1,3-alternos **130a-130t** (Figura 40 y se llevó a cabo los ensayos de actividad antiproliferativa contra líneas celulares A549, MCF-7, MDA-MB-231, HT29 y células cancerosas humanas HepG2 *in vitro*<sup>99</sup>. Los ensayos de MTT para inducir la citotoxicidad muestran que en general, la mayoría de los compuestos producen una inhibición sobre las células MDA-MB-231 y las células A549 con porcentajes de inhibición del 50% al 90%. Por el contrario, las actividades inhibitoras débiles en la mayoría de los compuestos se observan frente las células HT29 y las células MCF-7 con un rango de porcentaje de inhibición celular de 16% a 40%. Además, hubo actividades inhibitoras para los compuestos **130a**, **130b**, **130d**, **130h** y **130i** hacia las cinco líneas de cancer en porcentajes del 40% al 96%. En cuanto a la

concentración inhibitoria media ( $CI_{50}$ ) los compuestos **130a-130t** mostraron diferentes efectos inhibidores frente a diferentes células tumorales, entre las cuales se encontró que los compuestos **130** a **130g** tenían efectos inhibidores similares a los de CLX-4 en células tumorales humanas MDA-MB-231 y A549, con valores de  $IC_{50}$  entre 850 nM a 3,78 mM<sup>99</sup>.

Sin embargo, fue el compuesto **130h** el que mostró la mayor actividad inhibidora frente a células A549 y MDA-MB-231 ( $IC_{50}$  que variaba de 1,2 mM a 660 nM), resultados que son de 3 a 6 veces mayor que los de CLX-4, siendo este el compuesto que mejor efecto antiproliferativo tuvo sobre las células MDA-MB-231; así como se vio que la morfología de las células al ser tratadas con este compuesto pasaron de ser redondas u ovaladas, con crecimiento adherentemente y con núcleos claros a perder redondez y presentar encogimiento en su morfología celular, corroborando junto con ensayos de citometría de flujo que las células MDA-MB-231 mostraron características apoptóticas como brillo, condensación nuclear, ruptura y aumento en el número de cuerpos apoptóticos bajo diferentes concentraciones del compuesto **130h**<sup>99</sup>.



**Figura 40.** Diagrama de síntesis de los compuestos **130**.

Retomando la investigación realizada por Noruzi *et.al.*, además de la actividad antibacteriana y antifúngica de los derivados de calixareno diseñados como el ligando calix[4]arenatiosemicarbazona y sus derivados metálicos ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ ) (Figura 9, 2) así mismo se observó actividad citotóxica en dos líneas de células de cáncer de hueso humano (Saos-2 y MG-63) mediante el ensayo MTT. En general se observó una actividad antiproliferativa dependiente de la dosis donde en la línea celular Saos-2, la actividad anticancerígena del ligando L es más alta que el de sus derivados metálicos en todas las concentraciones (25-200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Con la excepción del derivado  $\text{Zn}^{2+}$ , todos los compuestos mostraron una citotoxicidad frente las células cancerosas a concentraciones crecientes<sup>68</sup>. En el caso de la línea celular MG-63, todos los compuestos mostraron toxicidad baja a dosis menores, pero el porcentaje de toxicidad aumentó considerablemente a dosis mayores. En general, se propone que la actividad anticancerígena de los compuestos de tiosemicarbazona

podría ser debido a la presencia del grupo imina en su estructura y de la intercalación entre pares de bases de ADN, o la rotura de cadenas de ADN<sup>68</sup>.

## **8 Conclusiones**

Los dendrímeros con núcleos de tipo Calixareno y resorcinareno han demostrado tener la capacidad de inhibir diferentes tipos de microorganismos, resultados que indican que estas moléculas pueden ser una herramienta en la búsqueda de nuevas alternativas para mitigar la resistencia antimicrobiana, que actualmente es un problema de salud pública. La síntesis de estos derivados es fundamental para modular su conformación y posible aplicación, lo cual ofrece la posibilidad de introducir una amplia variedad de grupos funcionales con diferentes propiedades, característica que les permite ser un grupo de moléculas atractivas para usos en distintos campos de la clínica. Observando el conjunto de resultados de las investigaciones recopiladas para la creación de este documento se puede apreciar que diferentes clases de sustituyentes confieren a la base una mayor actividad antimicrobiana, como es el caso de los

calixarenos que incorporan en su estructura grupos amino, grupos *N*- metildietanol amonio o grupos azóicos estos son mas eficaces en comparación con los que se acoplan con derivados de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol. Una característica que resaltan varios autores es como la repetición del monómero que conforma la base, pose menor actividad que el calixareno funcionalizado, lo que quiere decir que la repetición del monómero genera una mayor actividad, además proponen que la distribución espacial de las moléculas gracias a la base, interviene de manera importante en la actividad de la molécula permitiendo de esta forma la organización de las cargas de los sustituyentes. Otro punto importante en el estudio de la actividad de estos compuestos es como la funcionalización con antibióticos o antifúngicos potencia la actividad del fármaco natural. También se observan resultados prometedores sobre el biofilm bacteriano, aun cuando los efectos de las moléculas son menores en comparación con las células plantónicas es conveniente ahondar en la búsqueda de moléculas que también tengan este tipo de actividad.

En el desarrollo futuro de esta línea de investigación queda por explorar con mayor profundidad es el mecanismo de acción de dichas moléculas, todavía no se sabe con exactitud cuál es la forma de interacción de las moléculas con los microorganismos o las células. Aunque algunos autores han propuesto que la actividad puede deberse a que los compuestos pueden atravesar las membranas bacterianas por medio de la unión de sus partes lipofílicas a los lípidos de la membrana, lo cual da como resultado la formación de poros en la membrana, también a la capacidad que presentan los derivados de calix[4]areno para modificar la rugosidad de la superficie y/o crear poros en la membrana bacteriana, conocer el mecanismo de acción es fundamental para poder elegir los sustituyentes, e intentar predecir el comportamiento de los microorganismos frente al antimicrobiano. De la misma manera es fundamental seguir ahondando en la sinergia con antibióticos y posiblemente en la sinergia entre moléculas, es decir calixarenos o resorcinarenos con diferentes sustituyentes para poder potenciar la actividad entre ellas y así disminuir la probabilidad de generar mecanismos de resistencia a corto plazo.

## Referencias Bibliográficas

1. OPS O. Cuáles son las 10 principales amenazas a la salud en 2019. OPS [Internet]. 2019; Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14916:ten-threats-to-global-health-in-2019&Itemid=135&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14916:ten-threats-to-global-health-in-2019&Itemid=135&lang=es)
2. Gil-Gil T, Laborda P, Sanz-García F, Hernando-Amado S, Blanco P, Martínez JL. Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. *Microbiologyopen*. 2019;8(11):1–4.
3. OM. <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/9/16-020916/es/>. OMS [Internet]. 2016;

Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/9/16-020916/es/>

4. OMS. Role of antimicrobial restrictions in bacterial resistance control: a systematic literature review. OMS [Internet]. 2020; Available from: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2163/science/article/pii/S0195670119303998>
5. Kamaruzzaman NF, Tan LP, Hamdan RH, Choong SS, Wong WK, Gibson AJ, et al. Antimicrobial polymers: The potential replacement of existing antibiotics? *Int J Mol Sci.* 2019;20(11).
6. Alfei S, Schito AM. From nanobiotechnology, positively charged biomimetic dendrimers as novel antibacterial agents: A review. *Nanomaterials.* 2020;10(10):1–50.
7. Alfonso B, Casado C. Dendrímeros: Macromoléculas Versátiles Con Interés Interdisciplinar. *J Chem Inf Model.* 2016;01(01):1689–99.
8. Aurelia Chis A, Dobrea C, Morgovan C, Arseniu AM, Rus LL, Butuca A, et al. Applications and Limitations of Dendrimers in Biomedicine. *Molecules.* 2020;25(17).
9. da Cunha NB, Cobacho NB, Viana JFC, Lima LA, Sampaio KBO, Dohms SSM, et al. The next generation of antimicrobial peptides (AMPs) as molecular therapeutic tools for the treatment of diseases with social and economic impacts. *Drug Discov Today.* 2017;22(2):234–48.
10. Ahmed SA, Barış E, Go DS, Lofgren H, Osorio-Rodarte I, Thierfelder K. Assessing the global poverty effects of antimicrobial resistance. *World Dev.* 2018;111:148–60.
11. OMS. Resistencia a los antimicrobianos. OMS [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>
12. Chávez-Jacobo VM. La batalla contra las superbacterias: No más antimicrobianos, no hay ESKAPE. *TIP Rev Espec en Ciencias Químico-Biológicas.* 2020;23:1–11.
13. Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Cepas E-ESKAPE multidrogoresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. *Salud Publica Mex.* 2018;60(2):151–7.
14. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
15. OMS. Resistencia a los antibióticos [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos>
16. Trastoy R, Blasco L, Bou G, Tomas M. Fighting antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Fight Antimicrob Resist.* 2018;33(3):1–18.
17. OMS. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. 2017. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
18. OMS. VIH/sida [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
19. OMS. Hepatitis B [Internet]. 2020. Available from:

- <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
20. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir. Versión completa Vía clínica para el tratamiento de hepatitis C crónica. 2018; Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/via-clinica-tratamiento-hepatitisc.pdf>
  21. OMS. Virus del herpes simple [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
  22. OMS. Paludismo [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
  23. OMS. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
  24. Mlynarczyk DT, Długaszewska J, Kaluzna-Mlynarczyk A, Goslinski T. Dendrimers against fungi – A state of the art review. *J Control Release* [Internet]. 2021;330(August 2020):599–617. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.12.021>
  25. Voltan AR, Quindós G, Alarcón KPM, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJS, Chorilli M. Fungal diseases: Could nanostructured drug delivery systems be a novel paradigm for therapy? *Int J Nanomedicine*. 2016;11:3715–30.
  26. Society AC. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020 [Internet]. American Cancer Society. 2020. p. 1–52. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/caff2007pwsecuredpdf.pdf>
  27. INC. INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol>
  28. de Araújo RV, da Silva Santos S, Ferreira EI, Giarolla J. New advances in general biomedical applications of PAMAM dendrimers. *Molecules*. 2018;23(11):1–27.
  29. COLLIER HO. Antibiotics today. *Research*. 1948;1(11):501–8.
  30. Robinson FPA, Shalit M. The dezincification of brass. *Anti-Corrosion Methods Mater*. 1964;11(4):11–4.
  31. Scientific WHO. Antimicrobial resistance. WHO Scientific Working Group. *Bull of the World Health Organ* [Internet]. 1983;61(3):383–94. Available from: <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC2536104&blobtype=pdf>
  32. Laible NJ, Germaine GR. Bactericidal activity of human lysozyme, muramidase - inactive lysozyme, and cationic polypeptides against *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus faecalis*: Inhibition by chitin oligosaccharides. *Infect Immun*. 1985;48(3):720–8.
  33. Gutsche CD, Nam KC. Calixarenes. 22. Synthesis, Properties, and Metal Complexation of Aminocalixarenes. *J Am Chem Soc*. 1988;110(18):6153–62.

34. CORNFORTH JW, HART PD, NICHOLLS GA, REES RJ, STOCK JA. Antituberculous effects of certain surface-active polyoxyethylene ethers. *Br J Pharmacol Chemother.* 1955;10(1):73–88.
35. Dondoni A, Marra A. Calixarene and calixresorcarene glycosides: Their synthesis and biological applications. *Chem Rev.* 2010;110(9):4949–77.
36. CROW WB. *Organic Compounds. A Synopsis Biol.* 1964;397–401.
37. Da Silva E, Shahgaldian P, Coleman AW. Haemolytic properties of some water-soluble para-sulphonato-calix-[n]-arenes. *Int J Pharm.* 2004;273(1–2):57–62.
38. Mourer M, Duval RE, Finance C, Regnouf-de-Vains JB. Functional organisation and gain of activity: The case of the antibacterial tetra-para-guanidinoethyl-calix[4]arene. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2006;16(11):2960–3.
39. Grare M, Mourer M, Fontanay S, Regnouf-de-Vains JB, Finance C, Duval RE. In vitro activity of para-guanidinoethylcalix[4]arene against susceptible and antibiotic-resistant Gram-negative and Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):575–81.
40. Yousaf A, Hamid SA, Bunnori NM. Applications of calixarenes in cancer chemotherapy. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2831–8.
41. Shaw HJ. Thyroid Cancer. *Br Med J.* 1976;1(6007):456.
42. Li M, Mao L, Chen M, Li M, Wang K, Mo J. Characterization of an amphiphilic phosphonated calixarene carrier loaded with carboplatin and paclitaxel: A preliminary study to treat colon cancer in vitro and in vivo. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7(October):1–15.
43. García-Gallego S, Franci G, Falanga A, Gómez R, Folliero V, Galdiero S, et al. Function oriented molecular design: Dendrimers as novel antimicrobials. *Molecules.* 2017;22(10):1–29.
44. DEP® docetaxel (Phase 2) [Internet]. Available from: [https://starpharma.com/drug\\_delivery/dep\\_docetaxel](https://starpharma.com/drug_delivery/dep_docetaxel)
45. Starpharma. Starpharma to commence DEP® cabazitaxel phase 1/2 trial [Internet]. 2018. Available from: <https://starpharma.com/news/356>
46. INSTITUT PASTEUR. A synthetic glycopeptide for anti-tumor immunotherapy: from design to first use in human [Internet]. 2015. Available from: <https://research.pasteur.fr/en/project/a-synthetic-glycopeptide-for-anti-tumor-immunotherapy-from-design-to-first-use-in-human/>
47. ClinicalTrials. Treatment of Non-responding to Conventional Therapy Inoperable Liver Cancers by in Situ Introduction of ImDendrim (ImDendrim) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03255343?term=dendrimer>
48. ClinicalTrials. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of OP-101 After Intravenous Administration in Healthy Volunteers [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500627?term=dendrimer>
49. Akhtar S, Al-Zaid B, El-Hashim AZ, Chandrasekhar B, Attur S, Yousif MHM, et al.

- Cationic polyamidoamine dendrimers as modulators of EGFR signaling in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2015;10(7):1–22.
50. Akhtar S, Al-zaid B, El-hashim AZ CB. Cationic Polyamidoamine Dendrimers as Modulators of EGFR Signaling In Vitro and In Vivo. 2015;1–22. 17. Siemens Healthineers. Stratus® CS 200 Acute Care™ Troponin Analyzer. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/cardiac/cardiac-systems/stratus-cs-acute-care>
  51. Dias AP, da Silva Santos S, da Silva JV, Parise-Filho R, Igne Ferreira E, Seoud O El, et al. Dendrimers in the context of nanomedicine. *Int J Pharm* [Internet]. 2020;573(October 2019):118814. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118814>
  52. Shurpik DN, Padnya PL, Stoikov II, Cragg PJ. Antimicrobial Activity of Calixarenes and Related Macrocycles. *Molecules*. 2020;25(21).
  53. Eddaif L, Trif L, Telegdi J, Egyed O, Shaban A. Calix[4]resorcinarene macrocycles: Synthesis, thermal behavior and crystalline characterization. *J Therm Anal Calorim*. 2019;137(2):529–41.
  54. Mourer M, Duval RE, Constant P, Daffé M, Regnouf-de-Vains JB. Impact of Tetracationic Calix[4]arene Conformation—from Conic Structure to Expanded Bolaform—on Their Antibacterial and Antimycobacterial Activities. *ChemBioChem*. 2019;20(7):911–21.
  55. Pur FN. Calix[4]API-s: fully functionalized calix[4]arene-based facial active pharmaceutical ingredients. *Mol Divers* [Internet]. 2021;25(2):1247–58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10042-0>
  56. Español ES, Villamil MM. Calixarenes: Generalities and their role in improving the solubility, biocompatibility, stability, bioavailability, detection, and transport of biomolecules. *Biomolecules*. 2019;9(3).
  57. Li N, Harrison RG, Lamb JD. Application of resorcinarene derivatives in chemical separations. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 2014;78(1–4):39–60.
  58. Beyeh NK, Weimann DP, Kaufmann L, Schalley CA, Rissanen K. Ion-pair recognition of tetramethylammonium salts by halogenated resorcinarenes. *Chem - A Eur J*. 2012;18(18):5552–7.
  59. Wang F, Wu Y, Lu K, Ye B. A simple but highly sensitive and selective calixarene-based voltammetric sensor for serotonin. *Electrochim Acta* [Internet]. 2013;87:756–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2012.09.033>
  60. Cortez-Maya S, Hernández-Ortega S, Ramírez-Apan T, Lijanová I V., Martínez-García M. Synthesis of 5-aryl-1,4-benzodiazepine derivatives attached in resorcinaren-PAMAM dendrimers and their anti-cancer activity. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2012;20(1):415–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.070>
  61. Sanabria E, Esteso MA, Pérez-Redondo A, Vargas E, Maldonado M. Synthesis and characterization of two sulfonated resorcinarenes: A new example of a linear array of

- sodium centers and macrocycles. *Molecules*. 2015;20(6):9915–28.
62. Korchowiec B, Gorczyca M, Rogalska E, Regnouf-De-Vains JB, Mourer M, Korchowiec J. The selective interactions of cationic tetra-p-guanidinoethylcalix[4]arene with lipid membranes: Theoretical and experimental model studies. *Soft Matter* [Internet]. 2015;12(1):181–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C5SM01891A>
  63. Wrobel EC, De Lara LS, Do Carmo TAS, Castellen P, Lazzarotto M, De Lázaro SR, et al. The antibacterial activity of: P-tert-butylcalix[6]arene and its effect on a membrane model: Molecular dynamics and Langmuir film studies. *Phys Chem Chem Phys*. 2020;22(11):6154–66.
  64. Sautrey G, Orlof M, Korchowiec B, De Vains JBR, Rogalska E. Membrane activity of tetra-p-guanidinoethylcalix[4]arene as a possible reason for its antibacterial properties. *J Phys Chem B*. 2011;115(50):15002–12.
  65. Korchowiec B, Korchowiec J, Gorczyca M, Regnouf De Vains JB, Rogalska E. Molecular organization of nalidixate conjugated calixarenes in bacterial model membranes probed by molecular dynamics simulation and langmuir monolayer studies. *J Phys Chem B*. 2015;119(7):2990–3000.
  66. Korchowiec B, Korchowiec J, Orlof-Naturalna M, de Vains JBR, Rogalska E. Two antibacterial nalidixate calixarene derivatives in cholesterol monolayers: Molecular dynamics and physicochemical effects. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2016;145:777–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.05.082>
  67. Bahojb Noruzi E, Kheirkhahi M, Shaabani B, Geremia S, Hickey N, Asaro F, et al. Design of a Thiosemicarbazide-Functionalized Calix[4]arene Ligand and Related Transition Metal Complexes: Synthesis, Characterization, and Biological Studies. *Front Chem*. 2019;7.
  68. Noruzi EB, Shaabani B, Geremia S, Hickey N, Nitti P, Kafil HS. Synthesis, crystal structure, and biological activity of a multidentate calix[4]arene ligand doubly functionalized by 2-hydroxybenzeledene-thiosemicarbazone. *Molecules*. 2020;25(2).
  69. Consoli GML, Granata G, Picciotto R, Blanco AR, Geraci C, Marino A, et al. Design, synthesis and antibacterial evaluation of a polycationic calix[4]arene derivative alone and in combination with antibiotics. *Medchemcomm* [Internet]. 2018;9(1):160–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C7MD00527J>
  70. Patel MB, Modi NR, Raval JP, Menon SK. Calix[4]arene based 1,3,4-oxadiazole and thiadiazole derivatives: Design, synthesis, and biological evaluation. *Org Biomol Chem*. 2012;10(9):1785–94.
  71. Mourer M, Massimba Dibama H, Constant P, Daffé M, Regnouf-De-Vains JB. Anti-mycobacterial activities of some cationic and anionic calix[4]arene derivatives. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2012;20(6):2035–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.01.041>
  72. O. Melezhyk I, V. Rodik R, V. Iavorska N, S. Klymchenko A, Mely Y, V. Shepelevych V, et al. Antibacterial Properties of Tetraalkylammonium and Imidazolium Tetraalkoxycalix[4]arene Derivatives. *Anti-Infective Agents*. 2015;13(1):87–94.

73. Formosa C, Grare M, Jauvert E, Coutable A, Regnouf-De-Vains JB, Mourer M, et al. Nanoscale analysis of the effects of antibiotics and CX1 on a *Pseudomonas aeruginosa* multidrug-resistant strain. *Sci Rep.* 2012;2:1–9.
74. Granata G, Stracquadanio S, Consoli GML, Cafiso V, Stefani S, Geraci C. Synthesis of a calix[4]arene derivative exposing multiple units of fucose and preliminary investigation as a potential broad-spectrum antibiofilm agent. *Carbohydr Res* [Internet]. 2019;476(January):60–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.03.005>
75. Agrahari AK, Singh AK, Singh AS, Singh M, Maji P, Yadav S, et al. Click inspired synthesis of: P-tert -butyl calix[4]arene tethered benzotriazolyl dendrimers and their evaluation as anti-bacterial and anti-biofilm agents. *New J Chem.* 2020;44(44):19300–13.
76. Rhee KY, Gardiner DF. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal activity in the treatment of gram-positive bacterial infections [2]. *Clin Infect Dis.* 2004;39(5):755–6.
77. Abosadiya HM, Hasbullah SA, Mackeen MM, Low SC, Ibrahim N, Koketsu M, et al. Synthesis, characterization, X-ray structure and biological activities of c-5-bromo-2-hydroxyphenylcalix[4]-2-methyl resorcinarene. *Molecules.* 2013;18(11):13369–84.
78. Kashapov RR, Razuvayeva YS, Ziganshina AY, Mukhitova RK, Sapunova AS, Voloshina AD, et al. N-Methyl-d-glucamine–Calix[4]resorcinarene Conjugates: Self-assembly and biological properties. *Molecules.* 2019;24(10):1–15.
79. Dibama HM, Clarot I, Fontanay S, Salem A Ben, Mourer M, Finance C, et al. Towards calixarene-based prodrugs: Drug release and antibacterial behaviour of a water-soluble nalidixic acid/calix[4]arene ester adduct. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2009;19(10):2679–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.03.139>
80. Muneer S, Memon S, Pahnwar QK, Bhatti AA, Khokhar TS. Synthesis and investigation of antimicrobial properties of pyrrolidine appended calix[4]arene. *J Anal Sci Technol.* 2017;8(1):4–9.
81. Ali Y, Bunnori NM, Susanti D, Alhassan AM, Hamid SA. Synthesis, in-Vitro and in Silico studies of azo-based calix[4]arenes as antibacterial agent and neuraminidase inhibitor: A new look into an old scaffold. *Front Chem.* 2018;6(JUN):1–10.
82. Dawn A, Chandra H, Ade-Browne C, Yadav J, Kumari H. Multifaceted Supramolecular Interactions from C-Methylresorcin[4]arene Lead to an Enhancement in In Vitro Antibacterial Activity of Gatifloxacin. *Chem - A Eur J.* 2017;23(72):18171–9.
83. Ali I, Imran M, Saifullah S, Tian HW, Guo DS, Shah MR. Amphiphilic p-sulfonatocalix[6]arene based self-assembled nanostructures for enhanced clarithromycin activity against resistant *Streptococcus Pneumoniae*. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2020;186:110676. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110676>
84. Ukhatskaya E V., Kurkov S V., Hjálmarsdóttir MA, Karginov VA, Matthews SE,

- Rodik R V., et al. Cationic quaternized aminocalix[4]arenes: Cytotoxicity, haemolytic and antibacterial activities. *Int J Pharm* [Internet]. 2013;458(1):25–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.10.028>
85. Bahojb Noruzi E, Kheirkhahi M, Shaabani B, Geremia S, Hickey N, Asaro F, et al. Design of a Thiosemicarbazide-Functionalized Calix[4]arene Ligand and Related Transition Metal Complexes: Synthesis, Characterization, and Biological Studies. *Front Chem*. 2019;7(October):1–15.
  86. Biasoli M. C a n d i d i a s i s. *Cent Ref Micol* [Internet]. 2015;2(1):1–31. Available from: [https://www.fbioyf.unr.edu.ar/evirtual/file.php/118/MATERIALES\\_2013/TEORICOS\\_2013/CANDIDIASIS\\_2013-1.pdf](https://www.fbioyf.unr.edu.ar/evirtual/file.php/118/MATERIALES_2013/TEORICOS_2013/CANDIDIASIS_2013-1.pdf)
  87. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(4):201–8.
  88. Souza Goebel C, de Mattos Oliveira F, Severo LC. Infección por *Saccharomyces cerevisiae*. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2013;30(3):205–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.03.001>
  89. Soares MN, Gáscon TM, Fonseca FLA, Ferreira KS, Bagatin IA. Evaluation of the biological effects of 5-Cl-8-oxyquinolinepropoxycalix[4] arene and 8-oxyquinolinepropoxycalix[4]arene in vitro and in vivo. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2014;40:260–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.04.002>
  90. Mehta V, Athar M, Jha PC, Panchal M, Modi K, Jain VK. Efficiently functionalized oxacalix[4]arenes: Synthesis, characterization and exploration of their biological profile as novel HDAC inhibitors. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2016;26(3):1005–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.044>
  91. Paquet V, Zumbuehl A, Carreira EM. Biologically active amphotericin B-calix[4]arene conjugates. *Bioconjug Chem*. 2006;17(6):1460–3.
  92. Mkpenie V, Ebong G, Obot IB, Abasiokong B. Evaluation of the effect of azo group on the biological activity of 1-(4-Methylphenylazo)-2-naphthol. *E-Journal Chem*. 2008;5(3):431–4.
  93. Geller C, Fontanay S, Mourer M, Dibama HM, Regnouf-de-Vains JB, Finance C, et al. Antiseptic properties of two calix[4]arenes derivatives on the human coronavirus 229E. *Antiviral Res*. 2010;88(3):343–6.
  94. Zweier. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2014;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
  95. Galante E, Geraci C, Sciuto S, Campo VL, Carvalho I, Sesti-Costa R, et al. Glycoclusters presenting lactose on calix[4]arene cores display trypanocidal activity. *Tetrahedron*. 2011;67(33):5902–12.
  96. Shah RB, Valand NN, Sutariya PG, Menon SK. Design, synthesis and characterization of quinoline-pyrimidine linked calix[4]arene scaffolds as anti-malarial agents. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 2015;84(1–2):173–8.
  97. Dings RPM, Miller MC, Nesselova I, Astorgues-Xerri L, Kumar N, Serova M, et al.

- Antitumor agent calixarene 0118 targets human galectin-1 as an allosteric inhibitor of carbohydrate binding. *J Med Chem*. 2012;55(11):5121–9.
98. Dings RPM, Chen X, Hellebrekers DMEI, van Eijk LI, Zhang Y, Hoye TR, et al. Design of nonpeptidic topomimetics of antiangiogenic proteins with antitumor activities. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(13):932–6.
  99. An L, Wang C, Zheng YG, Liu J dong, Huang T hui. Design, synthesis and evaluation of calix[4]arene-based carbonyl amide derivatives with antitumor activities. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2021;210(xxxx):112984. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112984>
  100. Gordo S, Martos V, Santos E, Menéndez M, Bo C, Giralt E, et al. Stability and structural recovery of the tetramerization domain of p53-R337H mutant induced by a designed templating ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16426–31.
  101. Gordo S, Martos V, Vilaseca M, Menéndez M, De Mendoza J, Giralt E. On the role of flexibility in protein-ligand interactions: The example of p53 tetramerization domain. *Chem - An Asian J*. 2011;6(6):1463–9.
  102. Raymond E. OTX008, a selective small-molecule inhibitor of galectin-1, downregulates cancer cell proliferation, invasion and tumour angiogenesis. *Eur J Cancer*. 2014;50(14):2463–77.
  103. Dings RPM, Levine JI, Brown SG, Astorgues-Xerri L, MacDonald JR, Hoye TR, et al. Polycationic calixarene PTX013, a potent cytotoxic agent against tumors and drug resistant cancer. *Invest New Drugs*. 2013;31(5):1142–50.

## Anexos

<b>Anexo 1. Actividad de dendrímeros en células plantónicas.</b>					
<b>Autor</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Estructura del compuesto</b>	<b>Bacterias/ Hongos</b>	<b>CMI</b>	<b>CMB</b>
Noruzi <i>et.al.</i> [67]	1	Figura 9	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	-	-
			<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	31.25 µg/mL	-
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	250 µg/mL	500 µg/mL
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	62.50 µg/mL	-
Noruzi <i>et.al</i> [68]	2	Figura 9	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	-	-
			<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	31.25 µg/mL	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	31.25 µg/mL	31.25 µg/mL
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	31.25 µg/mL	-
			<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0.03 µM	0.11 µM
			<i>C. glabrata</i> ATCC 2001	-	-
<i>Consoli et. al</i> [69]	3	Figura 10	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	4 µg/mL	8 µg/mL
			SARM 15	4 µg/mL	8 µg/mL
			<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	4 µg/mL	8 µg/mL
			SERM 57	4 µg/mL	8 µg/mL
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	125 µg/mL	256 µg/mL
			<i>P. aeruginosa</i> A.clinico 1 resistente a antibióticos	256 µg/mL	256 µg/mL
Patel <i>et.al.</i> [70]	60	Figura 11 y Figura 25	<i>E. coli</i> MTCC 443	200 µg/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	200 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> MTCC 96	100 µg/mL	-
			<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	200 µg/mL	-

	61	<i>C. albicans</i> MTCC 227	250 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	50 µg/mL	-
	62	<i>E. coli</i> MTCC 443	250 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	200 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i> MTCC 96	200 µg/mL	-
		<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	200 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
	63	<i>M.tuberculosis</i> H37RV	100 µg/mL	-
		<i>E. coli</i> MTCC 443	250 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	250 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i> MTCC 96	250 µg/mL	-
		<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	250 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
	64	<i>M.tuberculosis</i> H37RV	100 µg/mL	-
		<i>E. coli</i> MTCC 443	250 µg/mL	-

		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	200 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i> MTCC 96	250 µg/mL	-
		<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	250 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	250 µg/mL	-
	65	<i>E. coli</i> MTCC 443	250 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	250 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i> MTCC 96	200 µg/mL	-
		<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	250 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
	66	<i>M.tuberculosis</i> H37RV	100 µg/mL	-
		<i>E. coli</i> MTCC 443	500 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	200 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i> MTCC 96	250 µg/mL	-
		<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	250 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
	67	<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	200 µg/mL	-
		<i>E. coli</i> MTCC 443	250 µg/mL	-
<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688		250 µg/mL	-	
<i>S. aureus</i> MTCC 96		250 µg/mL	-	
<i>S. pyogenes</i> MTCC 442		250 µg/mL	-	
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	250 µg/mL	-

		<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	100 µg/mL	-
	68	<i>E. coli</i> MTCC 443	200 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	250 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i> MTCC 96	250 µg/mL	-
		<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	250 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	125 µg/mL	-
		4a	<i>E. coli</i> MTCC 443	200 µg/mL
	<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688		200 µg/mL	-
	<i>S. aureus</i> MTCC 96		100 µg/mL	-
	<i>S. pyogenes</i> MTCC 442		200 µg/mL	-
	<i>C. albicans</i> MTCC 227		250 µg/mL	-
	<i>A. clavatus</i> MTCC 1323		500 µg/mL	-
	<i>M.tuberculosis</i> H37RV		50 µg/mL	-
	4b		<i>E. coli</i> MTCC 443	100 µg/mL
		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	200 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i> MTCC 96	200 µg/mL	-
		<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	200 µg/mL	-
<i>C. albicans</i> MTCC 227		500 µg/mL	-	
<i>A. clavatus</i> MTCC 1323		500 µg/mL	-	
<i>M.tuberculosis</i> H37RV		150 µg/mL	-	
4c		<i>E. coli</i> MTCC 443	100 µg/mL	-
	<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	100 µg/mL	-	

		<i>S. aureus</i> MTCC 96	250 µg/mL	-
		<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	250 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	62.5 µg/mL	-
	4d	<i>E. coli</i> MTCC 443	200 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	200 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i> MTCC 96	100 µg/mL	-
		<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	250 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	250 µg/mL	-
	4e	<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	100 µg/mL	-
		<i>E. coli</i> MTCC 443	250 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	250 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i> MTCC 96	250 µg/mL	-
	4f	<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	200 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	200 µg/mL	-
		<i>E. coli</i> MTCC 443	200 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	200 µg/mL	-
<i>S. aureus</i> MTCC 96		100 µg/mL	-	
<i>S. pyogenes</i> MTCC 442		200 µg/mL	-	
<i>C. albicans</i> MTCC 227		500 µg/mL	-	
	<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-	

	4g		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	200 µg/mL	-
			<i>E. coli</i> MTCC 443	250 µg/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	250 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> MTCC 96	250 µg/mL	-
			<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	250 µg/mL	-
			<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
			<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
	4h		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	-	-
			<i>E. coli</i> MTCC 443	100 µg/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	100 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> MTCC 96	100 µg/mL	-
			<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	200 µg/mL	-
			<i>C. albicans</i> MTCC 227	250 µg/mL	-
			<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	250 µg/mL	-
	4i		<i>M.tuberculosis</i> H37RV	62.5 µg/mL	-
			<i>E. coli</i> MTCC 443	200 µg/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> MTCC 1688	100 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> MTCC 96	200 µg/mL	-
			<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	200 µg/mL	-
			<i>C. albicans</i> MTCC 227	500 µg/mL	-
			<i>A. clavatus</i> MTCC 1323	500 µg/mL	-
Mourer et.al [38]	5	Figura 12	<i>M.tuberculosis</i> H37RV	200 µg/mL	-
		<i>E.coli</i> ATCC 25922	512 µg/mL	-	
		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	512 µg/mL	-	
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	512 µg/mL	-

			<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	512 µg/mL	-
	6		<i>E. coli</i> ATCC 25922	16 µg/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	64 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	16 µg/mL	-
			<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	16 µg/mL	-
<i>Grare et.al</i> [39]	Para-guanidinoetilcalix[4]areno	Figura 12	<i>E. coli</i> ATCC 25922	4 mg/L	256 mg/L
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	8 mg/L	256 mg/L
			<i>S. aureus</i> ATCC 29213	8 mg/L	256 mg/L
			<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	32 mg/L	> 256 mg/L
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	32 mg/L	256 mg/L
			<i>E. coli</i> productora de penicilinasas	2 mg/L	256 mg/L
			SARM ( Gen mecA )	8 mg/L	256 mg/L
			<i>E. faecium</i> ( Gen vanB )	8 mg/L	128 mg/L
			<i>E. faecalis</i> ( Gen vanA )	64 mg/L	256 mg/L
			<i>P. aeruginosa</i> (Sobre expresión de bombas e-flujo)	64 mg/L	> 256 mg/L
			<i>Mourer et.al</i> [71]	7	Figura 13
8	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	>50 µM		-	
9	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	>50 µM		-	
10	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	-		-	
11	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	>50 µM		-	
12	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	> 50 µM		-	
13	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	-		-	
14	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	70 µg/mL		-	
15	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	63.8 µg/mL		-	
16	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	2.58 µg/mL		-	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165	2.6 µg/mL		-	
17	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	-		-	
18	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	-		-	
19	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1.34 µg/mL	-		

			<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165	2.7 µg/mL	-
	20		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1.0 µg/mL	-
			<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165	1.0 µg/mL	-
	21		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	-	-
			<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	2.69 µg/mL	-
	22		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165	0.17 µg/mL	-
			<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1.51 µg/mL	-
	23		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165	0.75 µg/mL	-
Melezhyk et.al. [72]	24	Figura 14	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	≤10 mg/L	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	1000 mg/L	-
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	100 mg/L	-
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	100 mg/L	-
	25		<i>S. aureus</i> ATCC 6538	> 1000 mg/L	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	500 mg/L	
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	> 1000 mg/L	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	500 mg/L	
	26		<i>S. aureus</i> ATCC 6538	≤10 mg/L	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	50 mg/L	-
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	500 mg/L	-
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	500 mg/L	-
	27		<i>S. aureus</i> ATCC 6538	>1000 mg/L	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	> 1000 mg/L	
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	> 1000 mg/L	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	> 1000 mg/L	
28	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	≤10 mg/L	-		
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	50 mg/L	-		
	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	≤10 mg/L	-		
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	≤10 mg/L	-		

	29		<i>S. aureus</i> ATCC 6538	> 1000 mg/L	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	500 mg/L	
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	> 1000 mg/L	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	1000 mg/L	
Abosadiya <i>et.al.</i> [77]	37	Figura 17	SARM	1.563 mg/L	25 mg/L
			<i>S. aureus</i>	6.25 mg/L	12.5 mg/L
			<i>E. faecalis</i>	6.25 mg/L	12.5 mg/L
			<i>E. aerogenes</i>	>25 mg/L	-
			<i>P. aeruginosa.</i>	>25 mg/L	-
Kashapov <i>et.al.</i> [78]	38	Figura 18	<i>S. aureus</i> 209P	1.00 mM	1.00 mM
			<i>B. cereus</i> 8035	>1 mM	> 1 mM
			<i>C.albicans</i> 855–653	>1000 $\mu$ M	>1000 $\mu$ M
	39		<i>S. aureus</i> 209P	0.3 mM	1.00 mM
			<i>B. cereus</i> 8035	0.25 mM	> 1 mM
			<i>C.albicans</i> 855–653	>500 $\mu$ M	>500 $\mu$ M
Dibama <i>et.al.</i> [79]	40	Figura 19	<i>E. coli</i> ATCC 25922	23 $\mu$ g/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	46 $\mu$ g/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	46 $\mu$ g/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 29213	46 $\mu$ g/mL	-
			<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	46 $\mu$ g/mL	-
	41		<i>E. coli</i> ATCC 25922	35 $\mu$ g/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	100 $\mu$ g/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	50 $\mu$ g/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 29213	50 $\mu$ g/mL	-
			<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	100 $\mu$ g/mL	-
	42		<i>E. coli</i> ATCC 25922	128 $\mu$ g/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	256 $\mu$ g/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	256 $\mu$ g/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 29213	256 $\mu$ g/mL	-
			<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>256 $\mu$ g/mL	-
Mourer <i>et.al.</i> [54]	43	Figura 20	<i>E. coli</i> ATCC 25922	64 $\mu$ g/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	128 $\mu$ g/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	32 $\mu$ g/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 29213	32 $\mu$ g/mL	-

	44		<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8 µg/mL	-
			<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	78 µg/mL	-
			<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165	9.5 µg/mL	-
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	8 µg/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	2 µg/mL	-
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213		4 µg/mL	-	
	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212		4 µg/mL	-	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv		38 µg/mL	-	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165		2.4 µg/mL	-	
	45		<i>E. coli</i> ATCC 25922	8 µg/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	16 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	4 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 29213	8 µg/mL	-
			<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8 µg/mL	-
			<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	39 µg/mL	-
	46		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165	3.8 µg/mL	-
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	4 µg/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	16 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923	< 1 µg/mL	-
			<i>S. aureus</i> ATCC 29213	8 µg/mL	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212		8 µg/mL	-		
47	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	5 µg/mL	-		
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165	1.2 µg/mL	-		
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	64 µg/mL	-		
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	128 µg/mL	-		
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	32 µg/mL	-		
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	32 µg/mL	-		
	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	128 µg/mL	-		
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	10 µg/mL	-		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MYC5165	37.2 µg/mL	-			
Munner <i>et.al</i> [80]	48	Figura 21	<i>S. viridans</i> ATCC 12392	1.17 mg/mL	-

			<i>S. aureus</i> ATCC 10231	2.34 mg/mL	-	
			<i>E. coli</i> ATCC 8739	2.34 mg/mL	-	
			<i>C. albicans</i> ATCC 32333	0.58 mg/mL	-	
			<i>A. flavus</i> ATCC 90906	1.17 mg/mL	-	
			<i>A. niger</i> ATCC 16404	2.34 mg/mL	-	
Yousaf Ali <i>et.al</i> [81]	49	Figura 23	<i>S. aureus</i>	7.8 µg/mL	-	
			SARM	15.6 µg/mL	-	
			<i>B. subtilis</i>	15.6 µg/mL	-	
			<i>S. epidermidis</i>	7.8 µg/mL	-	
			<i>E. faecalis</i>	31.25 µg/mL	-	
			<i>E. coli</i>	>125 µg/mL	-	
			<i>P. aeruginosa</i>	15.6 µg/mL	-	
			<i>C. albicans</i>	0.09 µM	-	
			<i>S. cerevisiae</i>	>125 µg/mL	-	
			50			<i>S. aureus</i>
	SARM	0.97 µg/mL				-
	<i>B. subtilis</i>	0.97 µg/mL				-
	<i>S. epidermidis</i>	1.9 µg/mL				-
	<i>E. faecalis</i>	7.8 µg/mL				-
	<i>E. coli</i>	>125 µg/mL				-
	<i>P. aeruginosa</i>	>125 µg/mL				-
	<i>C. albicans</i>	>125 µg/mL				-
	<i>S. cerevisiae</i>	>125 µg/mL				-
	51					
			SARM	7.8 µg/mL	-	

	52	<i>B. subtilis</i>	0.97 µg/mL	-
		<i>S. epidermidis</i>	1.9 µg/mL	-
		<i>E. faecalis</i>	7.8 µg/mL	-
		<i>E. coli</i>	125 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i>	62.5 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i>	>125 µg/mL	-
		<i>S. cerevisiae</i>	>125 µg/mL	-
	53	<i>S. aureus</i>	>125 µg/mL	-
		SARM	>125 µg/mL	-
		<i>B. subtilis</i>	>125 µg/mL	-
		<i>S. epidermidis</i>	>125 µg/mL	-
		<i>E. faecalis</i>	>125 µg/mL	-
		<i>E. coli</i>	>125 µg/mL	-
		<i>P. aeruginosa</i>	>125 µg/mL	-
		<i>C. albicans</i>	>125 µg/mL	-
		<i>S. cerevisiae</i>	>125 µg/mL	-
		<i>S. aureus</i>	>125 µg/mL	-
		SARM	31.25 µg/mL	-
		<i>B. subtilis</i>	125 µg/mL	-
	<i>S. epidermidis</i>	62.5 µg/mL	-	
	<i>E. faecalis</i>	15.6 µg/mL	-	
	<i>E. coli</i>	>125 µg/mL	-	
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5 µg/mL	-	
	<i>C. albicans</i>	>125 µg/mL	-	
	<i>S. cerevisiae</i>	>125 µg/mL	-	

	54		<i>S. aureus</i>	>125 µg/mL	-
			SARM	>125 µg/mL	-
			<i>B. subtilis</i>	>125 µg/mL	-
			<i>S. epidermidis</i>	>125 µg/mL	-
			<i>E. faecalis</i>	>125 µg/mL	-
			<i>E. coli</i>	>125 µg/mL	-
			<i>P. aeruginosa</i>	>125 µg/mL	-
			<i>C. albicans</i>	>125 µg/mL	-
			<i>S. cerevisiae</i>	>125 µg/mL	-
Dawn <i>et.al.</i> [82]	55	Figura 22	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	-	-
			<i>L. pneumophila</i> ATCC 33152	CMI90 de 0.78 µg/mL	-
	56		<i>S. aureus</i> ATCC 29213	CMI90 0.16 µg/mL	-
			<i>L. pneumophila</i> ATCC 33152	CIM90 de 0.025 µg/mL	-
	Gatifloxacin a		<i>S. aureus</i> ATCC 29213	CMI 90 0.195 µg/mL	-
			<i>L. pneumophila</i> ATCC 33152	CIM90 de 0.025 µg/mL	-
Ukhatskaya <i>et. al</i> [84]	58	Figura 24	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	16 µg/mL	16 µg/mL
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	16 µg/mL	16 µg/mL
	59		<i>S. aureus</i> ATCC 29213	16 µg/mL	16 µg/mL
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	32 µg/mL	256 µg/mL
	60		<i>S. aureus</i> ATCC 29213	16 µg/mL	16 µg/mL
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	32 µg/mL	256 µg/mL
Mehta <i>et.al.</i> [90]	71	Figura 27	<i>C. albicans</i>	50 µg/mL	-
			<i>A. niger</i>	50 µg/mL	-
			<i>A. clavatus</i>	13 µg/mL	-

	72	<i>C. albicans</i>	25 µg/mL	-
		<i>A. niger</i>	25 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i>	25 µg/mL	-
	73	<i>C. albicans</i>	50 µg/mL	-
		<i>A. niger</i>	43 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i>	50 µg/mL	-
	74	<i>C. albicans</i>	50 µg/mL	-
		<i>A. niger</i>	50 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i>	50 µg/mL	-
	75	<i>C. albicans</i>	25 µg/mL	-
		<i>A. niger</i>	25 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i>	13 µg/mL	-
	76	<i>C. albicans</i>	50 µg/mL	-
		<i>A. niger</i>	25 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i>	13 µg/mL	-
	77	<i>C. albicans</i>	50 µg/mL	-
		<i>A. niger</i>	50 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i>	25 µg/mL	-
	78	<i>C. albicans</i>	50 µg/mL	-
		<i>A. niger</i>	50 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i>	50 µg/mL	-
	79	<i>C. albicans</i>	13 µg/mL	-
		<i>A. niger</i>	25 µg/mL	-
		<i>A. clavatus</i>	13 µg/mL	-
80	<i>C. albicans</i>	25 µg/mL	-	

	81		<i>A. niger</i>	13 µg/mL	-
			<i>A. clavatus</i>	13 µg/mL	-
			<i>C. albicans</i>	13 µg/mL	-
			<i>A. niger</i>	50 µg/mL	-
	82		<i>A. clavatus</i>	50 µg/mL	-
			<i>C. albicans</i>	25 µg/mL	-
			<i>A. niger</i>	50 µg/mL	-
			<i>A. clavatus</i>	25 µg/mL	-
Paquet <i>et.al.</i> [91]	1 AmB	Figura 29	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> BY4741	0.30 µM	-
	83			0.10 µM	-
	84			0.25 µM	-

<b>Anexo 2. Actividad de dendrímeros sobre biofilm</b>						
<b>Autor</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Estructura del compuesto</b>	<b>Bacterias/ Hongos</b>	<b>CMI</b>	<b>CMB</b>	<b>MBIC</b>
Granata <i>et.al.</i> [74]	30	Figura 15	<i>P. aeruginosa</i> PAO-1	-	-	300 µM (98.6%) 600 µM (100%) 1200 µM (100%)
			<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	-	-	20 µM (99.4%) 40 µM (94%) 80µM (88.7%) 150 (98.5%) 300 µM (99.7%) 600µM (99.4%) 1200 µM (99.8%)
	31		<i>P. aeruginosa</i> PAO-1	-	-	300 µM (34%) 600 µM (79.2%)

						1200 µM (70.8%)	
			<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	-	-	20 µM (-52%) 40 µM (-58%) 80µM (-61.3%) 150 (-57.7%) 300 µM (-63%) 600µM (-60.6%) 1200 µM (-50.7%)	
Agrahari <i>et.al.</i> [75]	32	Figura 16	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	3.08 nM	98.70 nM	7.73 %	
			<i>S. aureus</i> (MRSA, 1024/2019)	12.34 nM	197.40 nM	15.96 %	
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	49.34 nM	394.80 nM	-	
			<i>K. pneumoniae</i> (2859/2019)	197.40 nM	1579.20 nM	21.37 %	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619	49.34 nM	789.60 nM	-	
			<i>P. aeruginosa</i> (3047/2019)	394.80 nM	3158.40 nM	17.45 %	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	3.08 nM	24.67 nM	-	
	<i>E. coli</i> (2157/2019)		12.34 nM	197.40 nM	37.34 %		
	33		<i>S. aureus</i> ATCC 29213	13.00 nM	27.0	14.39%	
			<i>S. aureus</i> (MRSA, 1024/2019)	26.00 nM	52.00 nM	20.97 %	
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	13.00 nM	27.00 nM	-	
			<i>K. pneumoniae</i> (2859/2019)	26.00 nM	52.00 nM	25.17 %	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619	13.00 nM	27.00 nM	-	
			<i>P. aeruginosa</i> (3047/2019)	39.00 nM	104.00 nM	23.41%	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	13.00 nM	27.00 nM	-	
	<i>E. coli</i> (2157/2019)		13.00 nM	52.00 nM	41.76 %		
	34			<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1.73 nM	13.84 nM	86.24%

			<i>S. aureus</i> (MRSA, 1024/2019)	3.46 nM	6.92 nM	90.90 %	
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	6.92 nM	27.60 nM	-	
			<i>K. pneumoniae</i> (2859/2019)	13.84 nM	41.52	87.43 %	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619	6.92 nM	27.68 nM	-	
			<i>P. aeruginosa</i> (3047/2019)	27.68 nM	110.72 nM	82.73 %	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	1.73 nM	6.92 nM	-	
			<i>E. coli</i> (2157/2019)	3.46 nM	13.84 nM	89.47%	
	35			<i>S. aureus</i> ATCC 29213	6.00 nM	12.00 nM	0.61 %
				<i>S. aureus</i> (MRSA, 1024/2019)	12.00 nM	24.00 nM	26.08
				<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	6.00 nM	12.00 nM	-
				<i>K. pneumoniae</i> (2859/2019)	12.00 nM	24.00 nM	25.82 %
				<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619	6.00 nM	12.00 nM	-
				<i>P. aeruginosa</i> (3047/2019)	24.00 nM	48.00 nM	23.64 %
				<i>E. coli</i> ATCC 25922	6.00 nM	12.00 nM	-
	36			<i>E. coli</i> (2157/2019)	12.00 nM	24.00 nM	52.59 %
				<i>S. aureus</i> ATCC 29213	7.52 nM	24.06	16.55 %
				<i>S. aureus</i> (MRSA, 1024/2019)	7.52 nM	12.03	22.11 %
				<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	15.04 nM	48.12 nM	-
				<i>K. pneumoniae</i> (2859/2019)	60.16 nM	96.24 nM	25.35 %
				<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619	15.04 nM	48.12 nM	-
				<i>P. aeruginosa</i> (3047/2019)	120.32 nM	192.48 nM	23.33 %
57	Figura 23	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6303 <i>sensible</i>	11.81 µg/mL	-	13.69 µg/mL		
		<i>S. pneumoniae</i> ATCC 700669 <i>resistente</i>	20.79 µg/mL	-	15.97 µg/mL		

<b>Anexo 3. Actividad de dendrímeros virus y parásitos</b>					
<b>Autor</b>	<b>Nombre del compuesto</b>	<b>Estructura del compuesto</b>	<b>Microorganismo</b>	<b>Concentración</b>	<b>Inhibición</b>
Abosadiya <i>et. al.</i> [92]	37	Figura 17	Virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1)	0.011 mg/mL	100%
Geller <i>et.al.</i> [93]	86	Figura 31	Coronavirus HCoV 229E	10 <sup>3</sup> mol/L	Tiempos de contacto de 30 y 60 minutos reducción de los títulos virales de 0,5 y 0,6 log <sub>10</sub> respectivamente
	87		Coronavirus HCoV 229E	10 <sup>3</sup> mol/L	Tiempos de contacto de 5, 15, 30 y 60 min reducciones de 2.7, 2.7, 2.4 y 2.8 log <sub>10</sub> .
Tsou <i>et. al.</i> [94]	88	Figura 32	Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 >50μM
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 25.6μM
	89		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 0.36μM
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 1.8 μM
	90		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 >50μM
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 4.1 μM

	91		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 2.9 $\mu$ M
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 30.1 $\mu$ M
	92		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 3.0 $\mu$ M
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 1.5 $\mu$ M
	93		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 2.4 $\mu$ M
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 4.1 $\mu$ M
	94		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 <16 $\mu$ M
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 5.7 $\mu$ M
	95		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 >50 $\mu$ M
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 >50 $\mu$ M
	96		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 6.7 $\mu$ M
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 >50 $\mu$ M
	97		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 37.1 $\mu$ M
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 >50 $\mu$ M
	98		Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH	-	IC50 0.3 $\mu$ M
			Virus de la hepatitis C (VHC)	-	IC50 1.4 $\mu$ M
Galante et.al. [95]	100	Figura 33	<i>Trypanosoma cruzi</i>	-	IC50 0.278 mM
	102		<i>Trypanosoma cruzi</i>	-	IC50 0.502 mM
	106		<i>Trypanosoma cruzi</i>	-	IC50 0.266 mM
	111		<i>Trypanosoma cruzi</i>	-	IC50 0.068 mM
	113		<i>Trypanosoma cruzi</i>	-	IC50 1.60 mM

	114		<i>Trypanosoma cruzi</i>	-	0.067 mM
Shah <i>et.al.</i> [96]	115	Figura 34	<i>Plasmodium falciparum</i>	-	IC50 0.85 µg/mL
	116		<i>Plasmodium falciparum</i>	-	IC50 0.098 µg/mL
	117		<i>Plasmodium falciparum</i>	-	IC50 0.073 µg/mL
	118		<i>Plasmodium falciparum</i>	-	IC50 0.043 µg/mL
	119		<i>Plasmodium falciparum</i>	-	IC50 0.42 µg/mL

<b>Anexo 4. Actividad anticancerígena de los dendrímeros</b>					
<b>Autor</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Estructura del compuesto</b>	<b>Tipo de células</b>	<b>Inhibición del crecimiento</b>	<b>IC50</b>
Dings <i>et.al.</i> [98]	120		Melanoma de ovario en raton B16	42%-77%	-
			Melanoma de ovario humano MA148	58%-79%	-
			Células endoteliales humanas derivadas de la vena umbilical	-	2 µM
	121		Melanoma de ovario en raton B16	54%-70%.	-
			Melanoma de ovario humano MA148	53%-59%	-
			Células endoteliales humanas derivadas de la vena umbilical	-	8 M
Dings <i>et.al.</i> [103]	124	Figura 39	Carcinoma de ovario humano MA148, el adenocarcinoma de pulmón A549, el carcinoma de mama murino SCH, fibrosarcoma FSaII y melanoma B16F10	-	0.5->100 µM
	125			-	3-80 µM
	126			-	0.2-2 µM
	127			-	0.2-2 µM

	128			-	6-15 $\mu$ M
	129			-	0.7-4 $\mu$ M
Lin An <i>et.al.</i> [99]	CLX-4	Figura 40	Lineas celulares A549, SKOV3	-	2,7-5,3 mM
	130a-130t		Lineas celulares A549, MCF-7, MDA-MB-231, HT29 y células cancerosas humanas HepG2	0% al 96%	-