



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2026,
Volumen 10, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i3

**DEL DISEÑO IN SILICO A LA EVALUACIÓN IN VITRO:
ESTUDIOS RECIENTES PARA EL DESARROLLO DE
NUEVOS ANTIBACTERIANOS BASADOS EN ANÁLOGOS
DE FLUOROQUINOLONAS**

FROM IN SILICO DESIGN TO IN VITRO EVALUATION: RECENT
STUDIES FOR THE DEVELOPMENT OF NOVEL ANTIBACTERIAL
AGENTS BASED ON FLUOROQUINOLONE ANALOGS

Marlene Gonzalez Jaime

Universidad Autónoma de Zacatecas, México

Luis Ángel Veyna Hurtado

Universidad Autónoma de Zacatecas, México

Alberto Rafael Cervantes Villagrana

Universidad Autónoma de Zacatecas, México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i3.24928

Del Diseño In Silico a la Evaluación In Vitro: Estudios Recientes para el Desarrollo de Nuevos Antibacterianos Basados en Análogos de Fluoroquinolonas

Marlene Gonzalez Jaime¹glez.marlena@gmail.com<https://orcid.org/0009-0003-7712-8096>Maestría en Ciencia y Tecnología Química
Unidad Académica de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de Zacatecas
México**Luis Ángel Veyna Hurtado**Angel.veyna@gmail.com<https://orcid.org/0000-0003-0002-4419>Laboratorio de Investigación en Terapéutica
Experimental
Unidad Académica de Ciencias
Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas
México**Alberto Rafael Cervantes Villagrana**dr.albertocervantes@uaz.edu.mx<https://orcid.org/0000-0001-7344-353X>Laboratorio de Investigación en Terapéutica
Experimental, Unidad Académica de Ciencias
Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas
Zacatecas, México

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana representa una amenaza crítica para la salud pública mundial, comprometiendo la eficacia de antibióticos ampliamente utilizados como las fluoroquinolonas. Ante este escenario, el diseño racional de nuevos híbridos estructurales derivados de fluoroquinolonas ha emergido como una estrategia prometedora frente a patógenos multirresistentes, particularmente aquellos del grupo ESKAPE. En esta revisión se analizan estudios publicados entre 2019 a 2025 que integran metodologías *in silico*, principalmente acoplamiento molecular y predicciones ADMET, con evaluaciones *in vitro* de actividad antimicrobiana. Se comparan las energías de unión, interacciones clave y estabilidad de complejos proteína-ligando con valores experimentales de MIC, MBC y halos de inhibición para análogos de ciprofloxacino y norfloxacino. Los resultados evidencian una correlación positiva y consistente entre alta afinidad computacional y mayor potencia biológica en los híbridos más activos, especialmente aquellos dirigidos contra ADN girasa y topoisomerasa II/IV. Asimismo, se destacan casos donde predicciones *in silico* desfavorables anticiparon baja actividad experimental, confirmando su utilidad como filtros tempranos. No obstante, se identifican limitaciones asociadas a la permeabilidad celular, estabilidad química y mecanismos de acción alternativos, que pueden generar discrepancias entre ambos enfoques. En conjunto, la evidencia sugiere que la integración de análisis computacionales con validación microbiológica constituye una herramienta robusta y eficiente para optimizar el diseño de nuevos híbridos de fluoroquinolonas, acelerando la identificación de candidatos con potencial terapéutico frente a patógenos resistentes.

Palabras clave: fluoroquinolonas; *in silico*; *in vitro*; docking molecular; híbridos

¹ Autor Principal

Correspondencia: dr.albertocervantes@uaz.edu.mx

From In Silico Design to In Vitro Evaluation: Recent Studies for the Development of Novel Antibacterial Agents Based on Fluoroquinolone Analogs

ABSTRACT

Antimicrobial resistance (AMR) represents a critical global public health threat, significantly compromising the efficacy of widely used antibiotic classes such as fluoroquinolones. In response to the increasing prevalence of multidrug-resistant pathogens—particularly those belonging to the ESKAPE group—the rational design of novel fluoroquinolone-derived hybrid scaffolds has emerged as a promising therapeutic strategy. This review analyzes studies published between 2019 and 2025 that integrate *in silico* methodologies, primarily molecular docking and ADMET predictions, with *in vitro* antimicrobial evaluations. Binding energies, key protein–ligand interactions and complex stability parameters are systematically compared with experimental data, including minimum inhibitory concentration (MIC), minimum bactericidal concentration (MBC) and agar diffusion assays for ciprofloxacin- and norfloxacin-derived analogs. The collected evidence demonstrates a consistent positive correlation between higher computational binding affinity and enhanced biological potency in the most active hybrid derivatives, particularly those targeting DNA gyrase and topoisomerase II/IV. Overall, current evidence supports the strategic integration of computational drug design with microbiological validation as a robust and efficient framework to optimize the development of novel fluoroquinolone hybrids and accelerate the identification of therapeutically relevant candidates against resistant pathogens. This review highlights the importance of validating computational predictions through experimental assays and discusses cases where docking results fail to predict biological outcomes.

Keywords: fluoroquinolones; *in silico*; *in vitro*; molecular docking; hybrids

Artículo recibido 20 mayo 2026

Aceptado para publicación: 20 junio 2026



INTRODUCCIÓN

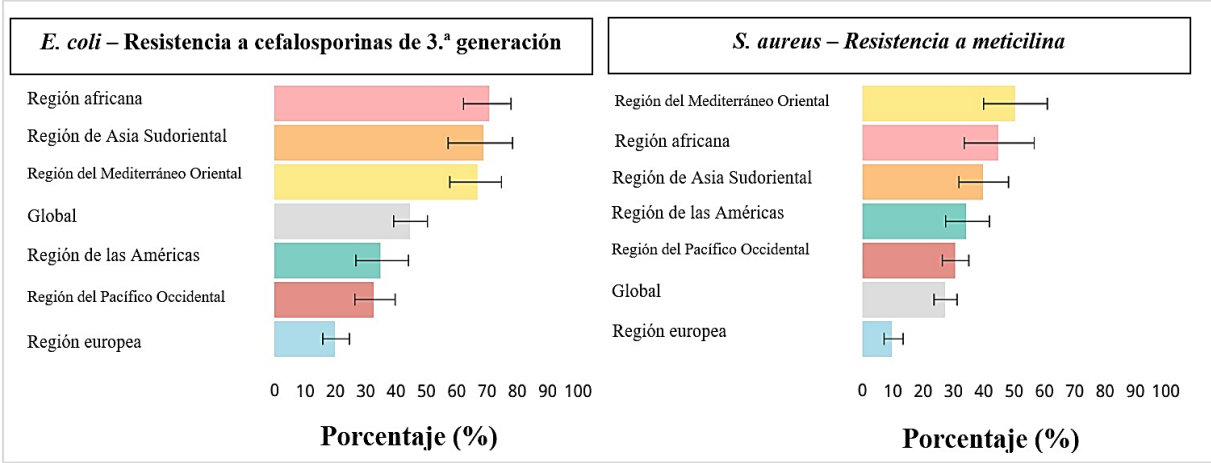
En la actualidad, las enfermedades infecciosas causadas por bacterias continúan representando uno de los principales desafíos para la salud pública mundial (PAHO., 2024). A pesar de los avances terapéuticos y del desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos, la resistencia bacteriana ha aumentado de manera alarmante, comprometiendo la eficacia de los tratamientos disponibles y elevando las tasas de morbilidad y mortalidad (Enrique Ahuatzin-Flores et al., 2023).

Dentro de este contexto, destaca un grupo de patógenos denominado ESKAPE, acrónimo que incluye a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* (Enrique Ahuatzin-Flores et al., 2023). Estas bacterias son responsables de un alto porcentaje de infecciones hospitalarias debido a su elevada virulencia, facilidad de transmisión y su capacidad de desarrollar múltiples mecanismos de resistencia frente a antibióticos tanto de primera línea, como las penicilinas, como de última línea, entre ellos las quinolonas (Santajit & Indrawattana, 2016).

Se ha documentado una elevada resistencia a antibióticos comúnmente utilizados, como cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas (FQ's) y, en algunos casos, carbapenémicos, lo que reduce significativamente las opciones terapéuticas disponibles. Estas tendencias son particularmente preocupantes en infecciones del tracto urinario, respiratorias y del torrente sanguíneo, donde el tratamiento empírico se vuelve más complejo y con mayores probabilidades de fracaso terapéutico (Global & Resistance, 2025; Huang et al., 2025).

La resistencia antimicrobiana continúa aumentando a nivel mundial, afectando de manera crítica a patógenos clínicamente relevantes como *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Datos recientes del sistema GLASS de la OMS muestran que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* supera el 60% en varias regiones, mientras que la resistencia a meticilina en *S. aureus* mantiene prevalencias superiores al 40% en zonas como el Mediterráneo Oriental y África (**Figura 1**). Estas tendencias evidencian la necesidad urgente de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y moléculas con mejor eficacia frente a cepas resistentes (Global & Resistance, 2025).

Figura 1: Porcentaje de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* y MRSA; estimaciones globales y regionales, 2023 (Global & Resistance, 2025).



Las FQ's se encuentran entre los antimicrobianos más empleados para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, gracias a su amplio espectro de acción, buena penetración tisular y perfil de seguridad relativamente favorable (Poyraz et al., 2025). Estas moléculas pertenecen a la segunda generación de quinolonas, caracterizadas por la sustitución de un átomo de flúor en la posición 6 de su estructura química. Su introducción en la práctica clínica se remonta a la década de 1960, con el ácido nalidíxico como precursor (Alós, 2009).

Sin embargo, el uso excesivo y, en ocasiones, inadecuado de las FQ's ha favorecido la aparición de cepas resistentes, particularmente en infecciones del tracto urinario. Por ello, su uso como agentes de primera línea ha sido restringido, recomendándose únicamente tras la confirmación de sensibilidad antimicrobiana, y reservándose como segunda línea de tratamiento ante infecciones resistentes a otros antibióticos (Hernández, n.d.). Además, su aplicación profiláctica en procedimientos quirúrgicos del tracto urinario ha sido desaconsejada debido a los riesgos asociados y la creciente resistencia bacteriana. Ante esta problemática, se han desarrollado nuevos derivados de FQ's, entre ellos los de tercera y cuarta generación, diseñados para ampliar su espectro y mejorar su eficacia frente a microorganismos grampositivos y anaerobios. Un ejemplo destacado es la moxifloxacina, introducida en 1999, cuya estructura incorpora un sustituyente metoxi en la posición 8, lo que potencia su actividad frente a patógenos anaerobios (Poyraz et al., 2025).

En las últimas décadas, se han sintetizado numerosos derivados estructurales de ciprofloxacina que han mostrado diversas propiedades biológicas, incluyendo actividad antibacteriana, antituberculosa,



antifúngica, antiviral (anti-VIH), antipalúdica, antitumoral, antiisquémica y antioxidante (Zhang et al., 2018). No obstante, la búsqueda de compuestos con mayor eficacia antimicrobiana y menor toxicidad sigue siendo una de las líneas de investigación más relevantes dentro del campo de las FQ's.

En este contexto, el diseño racional de fármacos ha cobrado gran relevancia al permitir la optimización de compuestos antes de su síntesis y evaluación experimental. Mediante herramientas *in silico*, como el acoplamiento molecular (docking molecular) y los modelos ADME, es posible predecir la afinidad entre los compuestos y las proteínas blanco, así como estimar propiedades farmacocinéticas y de seguridad (Hong et al., 2022).

El auge de estos enfoques computacionales ha reducido significativamente el tiempo y los costos asociados al descubrimiento de nuevos antibacterianos, facilitando la identificación de candidatos prometedores para ser evaluados posteriormente *in vitro* e *in vivo*. En consecuencia, la integración del diseño computacional con la experimentación microbiológica constituye una estrategia moderna y efectiva para el desarrollo de nuevos híbridos de FQ's con potencial actividad frente a bacterias multirresistentes del grupo ESKAPE.

Esta revisión tiene como objetivo analizar la correlación entre los resultados computacionales predichos a través de análisis *in silico* y sus resultados obtenidos mediante estudios *in vitro* en análogos de FQ's.

METODOLOGÍA

Esta revisión se elaboró mediante una búsqueda sistemática y analítica de literatura científica relevante en las bases de datos PubMed, Scopus, Elsevier, Springer Nature y ResearchGate. El objetivo principal fue identificar estudios recientes que abordaran el diseño racional, la optimización estructural y la validación experimental de FQ's híbridas, con énfasis en la correlación entre sus propiedades *in silico* y su comportamiento *in vitro*.

Los criterios de inclusión contemplaron artículos originales, revisiones experimentales y comunicaciones científicas publicadas en los últimos veinte años, siempre que: describieran análisis computacionales (docking, dinámica molecular, ADMET o QSAR) de FQ's o sus derivados híbridos, y que además incluyeran validación experimental *in vitro*, ya sea mediante ensayos de actividad antimicrobiana o determinación de MIC. Por último, se abarcaron aquellas publicaciones que

contribuyeran al entendimiento de la relación estructura-actividad (SAR), especialmente en torno al núcleo 4-oxo-1,4-dihidroquinolina y las posiciones susceptibles de modificación (N1, C7 y C8).

Se adicionan además trabajos relevantes donde analizaron mecanismos de resistencia bacteriana, estrategias de combinación terapéutica, y el desarrollo de híbridos con doble blanco molecular, debido a su importancia para el rediseño de FQ's con mayor eficacia y menor susceptibilidad a resistencia.

Los criterios de exclusión comprendieron artículos sin revisión por pares, publicaciones sin acceso al texto completo, o trabajos que no presentaran datos comparativos entre enfoques *in silico* e *in vitro*.

Esta organización permitió establecer tendencias de diseño, correlaciones predictivas y limitaciones actuales, con el fin de ofrecer una visión crítica y actualizada del potencial de las FQ's como plataforma para el desarrollo de híbridos con nuevas aplicaciones terapéuticas.

FLUOROQUINOLONAS Y SU POTENCIAL PARA EL REDISEÑO

Las FQ's son prescritas ampliamente para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, incluyendo infecciones del tracto urinario, respiratorio y gastrointestinal. Sin embargo, al igual que otros antibióticos de uso extendido, su empleo indiscriminado en humanos y animales ha favorecido la aparición y propagación de cepas resistentes, lo que representa una amenaza creciente para la salud pública global (Rusu et al., 2022).

La denominada era post-antibiótica se perfila como una realidad alarmante debido a la rápida expansión mundial de patógenos multirresistentes (MDR) en entornos tanto hospitalarios como comunitarios. Entre los mecanismos de resistencia adquirida más frecuentes se incluyen: mutaciones en los sitios diana del fármaco, degradación enzimática de antibióticos, disminución de la permeabilidad de membrana y expulsión activa mediante bombas de eflujo. Además, la transferencia horizontal de genes de resistencia a través de plásmidos, integrones y transposones ha acelerado la diseminación de estos determinantes genéticos bajo la presión selectiva del uso continuo de antibióticos (Gupta & Datta, 2019).

Frente a este panorama, resulta esencial el diseño de nuevos fármacos o la implementación de estrategias terapéuticas combinadas capaces de restaurar la eficacia antibacteriana y superar los mecanismos de resistencia existentes. Entre las alternativas más prometedoras se encuentra la terapia combinada, que consiste en emplear agentes antimicrobianos con mecanismos de acción



complementarios, lo cual amplía la cobertura frente a distintos patógenos y reduce la probabilidad de selección de mutantes resistentes (Gupta & Datta, 2019).

En este contexto, surge el concepto de antibióticos híbridos, una clase emergente de compuestos obtenidos al fusionar dos o más farmacóforos activos en una sola entidad química. Estos híbridos buscan integrar los beneficios de la terapia combinada en una única molécula, manteniendo o potenciando la actividad antimicrobiana y disminuyendo la aparición de resistencia. Dentro de esta categoría, las FQ's representan una plataforma versátil y prometedora para el diseño de híbridos antibacterianos (Rusu et al., 2022).

La incorporación de átomos de flúor en la estructura quinolónica marcó un hito en la evolución de esta familia, mejorando significativamente sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como ampliando su espectro antibacteriano, lo que dio origen a las FQ's modernas (Fedorowicz & Sączewski, 2018).

Desde el punto de vista estructural, las posiciones C2, C3 y C4 del núcleo 4-oxo-1,4-dihidroquinolina son esenciales para la actividad antibacteriana, al participar directamente en la interacción con las enzimas diana ADN girasa y topoisomerasa IV. Por otro lado, las posiciones N1, C5, C7 y C8 ofrecen oportunidades estratégicas para introducir sustituyentes que modifiquen el espectro de acción, la lipofilia o la biodisponibilidad. A lo largo del tiempo, múltiples estudios han explorado modificaciones en estas posiciones con el objetivo de obtener moléculas con mayor potencia antimicrobiana, mejor perfil farmacocinético y menor toxicidad, en la búsqueda continua de la denominada "X-floxacina perfecta" (Gupta & Datta, 2019; Medellín-Luna et al., 2023; Rusu et al., 2022).

Herramientas *in silico* aplicadas en el diseño de híbridos

El diseño racional de híbridos farmacológicos, incluyendo aquellos basados en FQ's, se ha fortalecido de manera sustancial gracias a la integración de herramientas *in silico*. Estas metodologías permiten predecir interacciones moléculas, evaluar propiedades fisicoquímicas y optimizar tempranamente el perfil farmacocinético y toxicológico de los compuestos, lo que reduce costos experimentales, acorta los tiempos de investigación y aumenta la probabilidad de éxito en etapas posteriores de validación *in vitro* e *in vivo* (Rusu et al., 2022).



Entre las técnicas más utilizadas se encuentra el docking molecular, fundamental para estimar la orientación y energía de unión de híbridos hacia dianas clave, como ADN girasa o topoisomerasa IV (al analizar quinolonas como antibacterianos); proteínas de membrana o enzimas relacionadas con resistencia antimicrobiana. Esta herramienta permite identificar interacciones críticas, tales como puentes de hidrógeno, contactos hidrofóbicos, fuerzas electrostáticas o interacciones π - π , que sustentan el mecanismo de acción potencial del híbrido. Plataformas como AutoDock Vina, Glide, MOE y GOLD son ampliamente empleadas debido a su capacidad para resolver configuraciones de unión con alta precisión. En el caso particular de FQ's, el docking permite evaluar la interacción del híbrido tanto con enzimas nativas como con variantes mutadas en el dominio QRDR, anticipando su eficacia frente a cepas resistentes (*Estudio Del Docking Molecular de 1 , 4-Naftoquinonas Contra DNA Girasa de Staphylococcus Aureus*, n.d.; Saikia & Bordoloi, 2018; Stanzione et al., 2021; Veyna-hurtado et al., n.d.).

La información obtenida mediante docking se complementa con estudios de dinámica molecular (MD), los cuales permiten analizar la estabilidad temporal del complejo proteína-ligando bajo condiciones fisiológicas simuladas. Herramientas como GROMACS, AMBER o NAMD permiten estudiar fluctuaciones conformacionales (RMSD, RMSF), persistencia de interacciones críticas, reorganizaciones en el sitio activo y cambios en las energías libres de unión. En híbridos de mayor tamaño o flexibilidad, la MD es especialmente útil para determinar si el enlazador o el segundo farmacóforo afectan la estabilidad del acoplamiento o comprometen la afinidad prevista por el docking (Jing et al., 2023; Pola et al., 2020).

Otro pilar fundamental en el diseño computacional es la predicción de propiedades ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad). Plataformas como SwissADME, pkCSM, admetSAR o ADMETlab permiten anticipar solubilidad, permeabilidad, metabolismo por CYP450, riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del QT), hepatotoxicidad y probabilidad de mutagenicidad. Estas evaluaciones permiten filtrar híbridos que, pese a mostrar buena afinidad molecular, presentan perfiles farmacocinéticos desfavorables. En híbridos basados en FQ's, este análisis es particularmente importante debido a que suelen presentar mayor peso molecular y desviaciones respecto a las reglas de Lipinski (Daina et al., 2017; Hong et al., 2022; Venkatraman, 2021; Yang et al., 2019).



Finalmente, la selección y optimización del linker que conecta ambos farmacóforos constituye un elemento central en el diseño de híbridos. A través de análisis de minimización de energía, exploración conformacional y evaluación de flexibilidad, es posible determinar la longitud, rigidez y naturaleza química del enlazador (amidas, triazoles, éteres, cadenas alquílicas, entre otros) que mejor favorezca la estabilidad estructural, permeabilidad y resistencia metabólica del compuesto.

En conjunto, las herramientas *in silico* representan un eje central en la ingeniería de híbridos basados en FQ's, al integrar información estructural, energética, dinámica y toxicológica para guiar el rediseño molecular hacia compuestos con mayor potencia, espectro ampliado, menor susceptibilidad a resistencia y propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Los resultados *in silico* más relevantes se integran en la tabla 1, así como su correlación con resultados experimentales tradicionales, buscando de esta forma evidenciar la funcionalidad de tales modelos computacionales.

Tabla 1: Comparación de resultados *in silico* e *in vitro* en el desarrollo de nuevos antibacterianos.

Artículo	Híbrido/ derivado	Resultados <i>in silico</i>	Resultados <i>in vitro</i>	Correlación
“The Derivative Difluoroboranyl-Fluoroquinolone “7a” Generates Effective Inhibition Against the <i>S. aureus</i> Strain in a Murine Model of Acute Pneumonia” (Veyna-Hurtado et al., 2025)	Difluoroboranyl-norfloxacin	Docking molecular (AutoDock Vina) Interacciones: puente H con Ser78, Ile100, Asp167 Energía de unión: -10.1 kcal/mol	MIC y MBC contra <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> Halo de inhibición: 8.55 cm ² MIC/MBC: 0.25 µg/mL	Alta afinidad ↔ excelente actividad bactericida
“Rational design, synthesis, molecular modeling, biological activity, and mechanism of action of polypharmacological norfloxacin hydroxamic acid derivatives” (El-gaber et al., 2023)	Derivados de hidroxámicos de norfloxacin	Docking vs DNA girasa y topoisomerasa IV Energías de unión consistentes con mayor número de puentes H	MIC contra <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> MIC mínima reportada: 0.18 µM	El <i>docking</i> predijo que las moléculas más potentes tenían interacciones con los objetivos de la norfloxacin, y la actividad <i>in vitro</i> lo confirmó y demostró una mejora. Sin embargo, la predicción de LpxC <i>in silico</i> no se confirmó <i>in vivo</i> .

"New 1,2,3-triazole linked ciprofloxacin-chalcones induce DNA damage by inhibiting human topoisomerase I& II and tubulin polymerization" (Mohammed et al., 2023)	Híbridos de Ciprofloxacino-Chalcona unidos a 1,2,3-triazol (4a-j)	Docking molecular en Topo I (PDB ID: 1T81) y Topo II (PDB ID: 6ZY7). Los híbridos tuvieron una fuerte afinidad de unión (-10.905 a -13.267 Kcal/mol.)	Actividad anti-proliferativa contra HCT116, HT29 y Caco-2. Inducción de daño en el ADN (aumento de la expresión de H2AX).	El <i>docking</i> en Topo I/II fue compatible con las potentes actividades inhibitoras <i>in vitro</i> contra Topo I/II y la actividad citotóxica.
"Synthesis and molecular docking of new N4-piperazinyl ciprofloxacin hybrids as antimicrobial DNA gyrase inhibitors" (Mohammed et al., 2023)	Híbridos de Ciprofloxacino N-4 piperazinilo (2a-j y 5a-i)	Los compuestos activos mostraron alta afinidad en docking al DNA Girasa (PDB: 2XCT). Los valores de energía de -12.8884 a -10.5550 kcal/mol fueron superiores a los de ciprofloxacino (-8.7725 kcal/mol).	MIC para <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> y <i>C. albicans</i> . Los híbridos 2b, 2c, 5a, 5b, 5h, y 5i mostraron actividad antibacteriana notable (MIC: 0.06-1.53 µg/mL). Los compuestos 2c, 2e, 5c, y 5e mostraron actividad antifúngica comparable a la del Ketoconazol (MIC: 2.03-3.89 µg/mL).	La afinidad elevada en <i>docking</i> confirmó la capacidad de los compuestos más activos para formar complejos estables, lo que se atribuyó a la actividad antibacteriana mejorada
"Design, Synthesis, in vitro and in silico Characterization of 2-Quinolone-L-alaninate-1,2,3-triazoles as Antimicrobial Agents" (Moussaoui et al., 2022)	Híbridos de 2-Quinolona-L-alaninato-1,2,3-triazol	Los resultados del <i>docking</i> sugieren claramente que los compuestos no tendrían buena afinidad de unión ni interacciones en los sitios de unión conocidos de DNA Girasa.	Ningún compuesto mostró inhibición de DNA Girasa.	Hubo una correlación directa entre el mal resultado <i>in silico</i> y el mal resultado <i>in vitro</i> para el objetivo de DNA Girasa. Los autores concluyen que los compuestos tienen un mecanismo de acción antibacteriano diferente
"The Search for New Antibacterial Agents among 1,2,3-Triazole Functionalized Ciprofloxacin and Norfloxacin Hybrids..." (Hryhoriv et al., 2022)	Híbridos de Ciprofloxacino y Norfloxacin funcionalizados con 1,2,3-triazol	La afinidad de unión (Affinity DG) de todos los compuestos fue superior a la de Ciprofloxacino y Norfloxacin. Los mejores fueron 2h (DNA Girasa <i>S. aureus</i>), 2l (Topo II <i>Mtb</i>) y 2f (Topo IV <i>S. pneumoniae</i>).	Los ensayos mostraron alta sensibilidad de los microorganismos (zonas de inhibición hacia los compuestos probados, superando al control en el método de difusión en agar. El 2d mostró un amplio rango de actividad bactericida.	El <i>docking</i> (mejor afinidad que los fármacos de referencia) fue probado por las investigaciones de actividad antibacteriana, que mostraron alta sensibilidad.

"Synthesis of ciprofloxacin-linked 1,2,3-triazole conjugates as potent antibacterial agents using click chemistry: exploring their function as DNA gyrase inhibitors via in silico- and in vitro-based studies" (Agarwal et al., 2022)	Conjugados de Ciprofloxacino unidos a 1,2,3-triazol en C-3	El compuesto 10b (4-Br) mostró el mayor docking score (-8.1 kcal/mol). El score de docking de los compuestos más potentes se acercó o superó al ciprofloxacino.	El 10b fue un inhibidor más potente de la DNA Girasa que ciprofloxacino en el ensayo <i>in vitro</i> . El 10 fue 32 veces más activo que ciprofloxacino contra <i>S. aureus</i> (MIC 0.195 µg/mL).	El alto <i>docking</i> score del 10b se corroboró como un inhibidor más potente de la DNA Girasa <i>in vitro</i> .
--	--	---	--	--

La Tabla 1 resume evidencia reciente sobre la correlación entre los resultados *in silico* y la actividad *in vitro* de híbridos derivados de fluoroquinolonas. En general, los estudios muestran que el docking molecular es un predictor útil pero no definitivo de la actividad biológica: una alta afinidad de unión puede sugerir potencial actividad antimicrobiana, aunque no siempre se traduce en una respuesta *in vitro*, debido a factores adicionales como permeabilidad celular, estabilidad química, y posibles mecanismos de acción alternativos. Por ello, los resultados *in silico* deben interpretarse como una herramienta preliminar que orienta el diseño de candidatos, pero no sustituyen la evaluación experimental.

PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES

La integración de las metodologías *in silico* e *in vitro* ha demostrado ser una estrategia predictiva robusta y esencial para el diseño de híbridos de FQ's. Los estudios recientes (2019-2025) confirman que el diseño asistido por computadora no solo acelera la identificación de candidatos, sino que también valida o descarta mecanismos de acción antes de la síntesis experimental.

La correlación entre la alta afinidad de unión (energía de docking negativa) y la potencia antibacteriana o citotóxica (*in vitro*) fue consistentemente positiva y directa para los híbridos más prometedores., además, no solo confirmó la interacción con las dianas conocidas (ADN Girasa y Topoisomerasa II/IV) sino que también identificó las bases estructurales de la mejora, como la estabilidad del complejo dada por puentes de hidrógeno adicionales y la geometría del linker. Los estudios también validaron la capacidad predictiva del modelo cuando las predicciones *in silico* eran desfavorables.

En conclusión, la correlación positiva entre las afinidades *in silico* y la potencia *in vitro* posiciona a los híbridos de FQ como líderes en la búsqueda de nuevos agentes contra patógenos ESKAPE. La validación rigurosa de los objetivos secundarios y la estabilidad molecular son los desafíos clave para la próxima generación de diseños asistidos por computadora.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Agarwal, A., Singh, P., Maurya, A., Patel, U. K., Singh, A., & Nath, G. (2022). Ciprofl oxacin-Tethered 1 , 2 , 3-Triazole Conjugates : New Quinolone Family Compounds to Upgrade Our Antiquated Approach against Bacterial Infections. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05303>
- Alós, J. I. (2009). Quinolonas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(5), 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.03.001>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(January), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- El-gaber, M. K. A., Aboraia, A. S., Persson, J., Schäfer, A., & Omar, F. A. (2023). *Medicinal Chemistry*. 2593–2610. <https://doi.org/10.1039/d3md00309d>
- Enrique Ahuatzin-Flores, O., Morales Castillo, J., & Chávez-Bravo, E. (2023). Superbacterias: Sin escape hacia el futuro. *Rd-Icuap*, 25, 104–117. <https://doi.org/10.32399/icuap.rdic.2448-5829.2023.25.1050>
- Estudio del Docking Molecular de 1 , 4-Naftoquinonas contra DNA Girasa de Staphylococcus aureus. (n.d.). 53.
- Fedorowicz, J., & Sączewski, J. (2018). Modifications of quinolones and fluoroquinolones: hybrid compounds and dual-action molecules. In *Monatshefte für Chemie* (Vol. 149, Issue 7). <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2215-x>
- Global, W. H. O., & Resistance, A. (2025). *Global antibiotic resistance surveillance report 2025*.
- Gupta, V., & Datta, P. (2019). *Next-generation strategy for treating drug resistant bacteria : Antibiotic hybrids*. February, 97–106. <https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR>
- Hernández, A. E. M. (n.d.). Abuso en la prescripción de fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones urinarias Fluoroquinolone prescription abuse in urinary tract infections. 2–3.



- Hong, G., Li, W., Mao, L., Wang, J., & Liu, T. (2022). Synthesis and antibacterial activity evaluation of N (7) position-modified balofloxacin. *Frontiers in Chemistry*, 10(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.963442>
- Hryhoriv, H., Mariutsa, I., Kovalenko, S. M., Georgiyants, V., Perekhoda, L., Filimonova, N., Geyderikh, O., & Sidorenko, L. (2022). The Search for New Antibacterial Agents among 1, 2, 3-Triazole Functionalized Ciprofloxacin and Norfloxacin Hybrids : Synthesis , Docking Studies , and Biological Activity Evaluation.
- Huang, C., Moradi, S., Sholeh, M., Meng, J., Azizian, K., & Tan, B. (2025). Global trends in antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium* : a systematic review and meta-analysis of clinical isolates. *April*, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1505674>
- Jing, A., Koh, J., Thombare, V., Hussein, M., Rao, G. G., Li, J., & Velkov, T. (2023). Bifunctional antibiotic hybrids : A review of clinical candidates. *June*, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1158152>
- Medellín-Luna, M. F., Hernández-López, H., Castañeda-Delgado, J. E., Martínez-Gutiérrez, F., Lara-Ramírez, E., Espinoza-Rodríguez, J. J., García-Cruz, S., Portales-Pérez, D. P., & Cervantes-Villagrana, A. R. (2023). Fluoroquinolone Analogs, SAR Analysis, and the Antimicrobial Evaluation of 7-Benzimidazol-1-yl-fluoroquinolone in In Vitro, In Silico, and In Vivo Models. *Molecules*, 28(16). <https://doi.org/10.3390/molecules28166018>
- Mohammed, H. H. H., Mohamed, D., Ali, E., Badr, M., Habib, A. G. K., Mohamed, A., Sarah, M., Shima, M. F., Hassan, S., El, A., Soad, G., Hayallah, A. M., Abbas, S. H., El, G., & Abuo, D. A. (2023). Synthesis and molecular docking of new N 4 - piperazinyl ciprofloxacin hybrids as antimicrobial DNA gyrase inhibitors. *Molecular Diversity*, 27(4), 1751–1765. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10528-z>
- Moussaoui, O., Bhadane, R., Sghyar, R., & Ilaš, J. (2022). Design , Synthesis , in vitro and in silico Characterization of. 202100714(Figure 1). <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100714>
- PAHO. (2024). La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial. PAHO.ORG. <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial>



- Pola, S., Kumar, K., Murugesan, B., Ramesh, S., & Achaiah, U. (2020). CHEMISTRY Design , synthesis , in silico studies , and evaluation of novel chalcones and their pyrazoline derivatives for antibacterial and antitubercular activities. *Medicinal Chemistry Research*, 1819–1835. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02602-8>
- Poyraz, P., Necla, Y., Arif, K., Siva, B., Vagolu, K., Imran, M., & Tatar, E. (2025). Synthesis of Novel Thiazole / Thiadiazole Conjugates of Fluoroquinolones as Potent Antibacterial and Antimycobacterial Agents. October 2017. <https://doi.org/10.1111/cbdd.70126>
- Rusu, A., Lungu, I., Moldovan, O., & Biris, V. (2022). Fluoroquinolones Hybrid Molecules as Promising Antibacterial Agents in the Fight against Antibacterial Resistance.
- Saikia, S., & Bordoloi, M. (2018). Molecular Docking: Challenges, Advances and its Use in Drug Discovery Perspective. *Current Drug Targets*, 20(5), 501–521. <https://doi.org/10.2174/1389450119666181022153016>
- Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>
- Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. In *Progress in Medicinal Chemistry* (1st ed., Vol. 60). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>
- Venkatraman, V. (2021). RESEARCH ARTICLE FP - ADMET : a compendium of fingerprint - based ADMET prediction models. *Journal of Cheminformatics*, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00557-5>
- Veyna-Hurtado, L. A., Hernández-López, H., Reyes-Escobedo, F. del R., de Loera, D., García-Cruz, S., Troncoso-Vázquez, L., Galván-Valencia, M., Castañeda-Delgado, J. E., & Cervantes-Villagrana, A. R. (2025). The Derivative Difluoroboranyl-Fluoroquinolone “7a” Generates Effective Inhibition Against the S. aureus Strain in a Murine Model of Acute Pneumonia. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(2), 1–14. <https://doi.org/10.3390/cimb47020110>
- Veyna-hurtado, L. A., Hernández-lópez, H., Reyes-escobedo, F. R., Loera, D. De, García-cruz, S., Troncoso-vázquez, L., Galván-valencia, M., Castañeda-delgado, J. E., & Cervantes-villagrana, A. R. (n.d.). The Derivative Difluoroboranyl- Fluoroquinolone “ 7a ” Generates Effective Inhibition



Against the *S. aureus* Strain in a Murine Model of Acute Pneumonia. 0–14.

Yang, H., Lou, C., Sun, L., Li, J., Cai, Y., Wang, Z., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2019). Data and text mining admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical *ADMET* properties. 35(August 2018), 1067–1069. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty707>

Zhang, G., Liu, X., Zhang, S., Pan, B., & Liu, M. (2018). *European Journal of Medicinal Chemistry* Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. 146.

