Ambientada en la Escocia medieval y basada en parte en un relato histórico real, Macbeth narra el sangriento ascenso al poder y la trágica caída del guerrero Macbeth. Siendo ya un soldado exitoso en el ejército del Rey Duncan, Macbeth es informado por Tres Brujas de que está destinado a ser rey. Como parte de la misma profecía, las Brujas predicen que los futuros reyes escoceses descenderán no de Macbeth, sino de su compañero de armas, Banquo. Aunque inicialmente está dispuesto a esperar que el destino siga su curso, Macbeth es impulsado por la ambición y la confusión cuando el Rey Duncan nombra a su hijo Malcolm como su heredero.

Al regresar a su castillo, Macbeth se deja persuadir y dirigir por su ambiciosa esposa, quien se da cuenta de que el regicidio, el asesinato del rey, es la forma más rápida de lograr el destino que se le ha prometido a su marido. Se presenta una oportunidad perfecta cuando el Rey Duncan realiza una visita real al castillo de Macbeth. Al principio, Macbeth no quiere cometer un crimen que sabe que traerá juicio, si no en la tierra, entonces en el cielo. Una vez más, sin embargo, su esposa lo convence. Después de una noche de juerga, Lady Macbeth droga a los guardias de la alcoba del rey; luego, en una señal acordada, Macbeth, aunque lleno de dudas, sube a la habitación del rey y lo asesina mientras duerme. Atormentado por lo que ha hecho, Macbeth es nuevamente reprendido por su esposa, cuya fuerza interior parece haberse fortalecido con el traicionero asesinato. De repente, ambos se sobresaltan por un fuerte golpe en la puerta del castillo.

Cuando el portero borracho del castillo de Macbeth finalmente responde al ruido, abre la puerta a Macduff, un leal seguidor del rey, a quien se le ha pedido que despierte a Duncan en preparación para el viaje de regreso. Macbeth indica la ubicación de la habitación del rey y Macduff descubre el cuerpo. Cuando se revela el asesinato, Macbeth mata rápidamente a los principales testigos, los somnolientos guardias de la alcoba del rey, y Lady Macbeth se desmaya. Los señores de Escocia reunidos, incluido Macbeth, juran vengar el asesinato. Con la sospecha en el ambiente, los dos hijos del rey huyen del país: Donalbain a Irlanda y Malcolm a levantar un ejército en Inglaterra.

Macbeth es debidamente proclamado el nuevo rey de Escocia, pero al recordar la segunda profecía de las brujas, organiza el asesinato de su compañero de armas Banquo y su hijo Fleance, ambos representan una amenaza para su reinado según la profecía de las brujas. Los asesinos contratados matan a Banquo pero por error permiten que Fleance escape. En un banquete celebratorio esa noche, Macbeth es arrojado a un estado de horror cuando el fantasma del asesinado Banquo aparece en la mesa del comedor. Nuevamente, su esposa intenta fortalecer a Macbeth, pero la tensión claramente está comenzando a mostrarse.

Mientras tanto, en Escocia, Lady Macbeth ha caído enferma: camina dormida y parece recordar, en recuerdos fragmentarios, los detalles del asesinato. Ahora, en una serie de escenas alternas, la acción de la obra se mueve rápidamente entre el ejército avanzado de Malcolm y las preparaciones defensivas de Macbeth. Cuando el ejército de Malcolm se disfraza con ramas cortadas, Macbeth ve lo que parece ser un bosque moviéndose hacia su fortaleza en Dunsinane. Y cuando finalmente se encuentra con Macduff en combate singular, su enemigo jurado revela que llegó al mundo mediante una cesárea; no fue, en sentido

estricto, "nacido de mujer". Al escuchar esta noticia, Macbeth rechaza por última vez la profecía de las Brujas. Con un grito fuerte, se lanza contra Macduff y es asesinado. En la escena final, Malcolm es coronado como el nuevo rey de Escocia, ante el aplauso de todos.