



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,
Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

POTENCIACIÓN DEL EFECTO ANTIBIÓTICO DE CIPROFLOXACINO EN PRESENCIA DE ÁCIDO GÁLICO VS ESCHERICHIA COLI

MANAGEMENT OF CENTRAL VENOUS CATHETERS BY NURSING STAFF IN INTENSIVE CARE

José Ramón Montejano Rodríguez

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo - México

Georgina Almaguer Vargas

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo – México

Erika Paulina García Ortiz

Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo - México

Mariana Mora Martínez

Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo – México

Marco Antonio Becerril Flores

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo - México

Mirna Elizabeth Ruiz Anaya

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo - México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.13325

Potenciación del efecto antibiótico de Ciprofloxacino en presencia de ácido gálico Vs *Escherichia coli*

José Ramón Montejano Rodríguez¹jose_montejano5902@uaeh.edu.mx<https://orcid.org/0000-0002-5744-381X>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Pachuca, México**Georgina Almaguer Vargas**georgina_almaguer5910@uaeh.edu.mx<https://orcid.org/0000-0002-0396-752X>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Pachuca, México**Erika Paulina García Ortiz**ga163368@uaeh.edu.mx<https://orcid.org/0009-0005-9827-5102>Instituto de Ciencias de la Salud Universidad
Autónoma del Estado de Hidalgo
México**Mariana Mora Martínez**ma319543@uaeh.edu.mx<https://orcid.org/0009-0005-2841-8155>Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad
Autónoma del Estado de Hidalgo
México**Marco Antonio Becerril Flores**becerril@uaeh.edu.mx<https://orcid.org/0000-0002-2322-4686>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Pachuca, México**Mirna Elizabeth Ruiz Anaya**mirna_ruiz10517@uaeh.edu.mx<https://orcid.org/0009-0006-9102-7584>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Pachuca, México

RESUMEN

La resistencia a los antibióticos generada por las bacterias constituye una amenaza mundial. La OMS la ha declarado como una de las 10 principales amenazas a la salud pública a las que se enfrenta la humanidad, en especial para *Escherichia coli* (*E.coli*), que tiene altos porcentajes de resistencia a quinolonas. Por otro lado, a los compuestos fenólicos presentes en las plantas se les han atribuido propiedades antibacterianas. El ácido gálico es un polifenol y pertenece a los taninos hidrolizables. Objetivo: El objetivo del presente trabajo es probar el efecto combinado de ciprofloxacino con ácido gálico sobre el crecimiento de *E. coli*. Metodología: La determinación de sensibilidad a los antibióticos fue la prueba de difusión en disco Kirby- Bauer, midiendo el diámetro del halo de inhibición formado en los agares. Los resultados obtenidos muestran que la resistencia mostrada por *E. coli* a Ciprofloxacino observada por un halo de inhibición estrecho de 14 mm se vio disminuida en presencia de ácido gálico a dosis de 0.25 g/L, obteniéndose un halo de inhibición de 16 mm, un incremento en la sensibilidad al antibiótico del 14.28 % y a dosis de 0.5/L en presencia del antibiótico se incrementó la sensibilidad al antibiótico en un 57.14%.

Palabras clave: resistencia bacteriana, antibiótico, *escherichia coli*, kirby- bauer

¹ Autor Principal

Correspondencia: georgina_almaguer5910@uaeh.edu.mx

Potentiation of the antibiotic effect of Ciprofloxacin in the presence of gallic acid Vs Escherichia coli

ABSTRACT

Antibiotic resistance generated by bacteria constitutes a threat to humanity. The WHO has declared it as one of the 10 main public health threats facing humanity, especially for Escherichia coli (*E. coli*), which has high percentages of resistance to quinolones. Antibacterial properties have been attributed to the phenolic compounds present in plants. Gallic acid is a polyphenol and belongs to the hydrolyzable tannins. Objective: The objective of the present work is to test the combined effect of ciprofloxacin with gallic acid on the growth of *E. coli*. Methodology: The determination of sensitivity to antibiotics was the Kirby-Bauer disk diffusion test, measuring the diameter of the inhibition zone formed in the agars. The results obtained show that the resistance shown by *E. coli* to Ciprofloxacin observed by a narrow inhibition zone of 14 mm was decreased in the presence of gallic acid at a dose of 0.25 g/L, obtaining an inhibition zone of 16 mm. an increase in sensitivity to the antibiotic of 114.28% and at a dose of 0.5/L in the presence of the antibiotic, sensitivity to the antibiotic increased by 157.14%.

Keywords: bacterial resistance, antibiotic, escherichia coli, kirby-bauer

Artículo recibido 05 agosto 2024

Aceptado para publicación: 10 setiembre 2024



INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos, constituye una amenaza a la seguridad alimentaria y el desarrollo de salud mundial, pudiendo afectar a cualquier persona no importando la edad, género o el lugar de origen. La organización mundial de la salud ha declarado a la resistencia antimicrobiana como una de las 10 principales amenazas a la salud pública que pone en jaque a la humanidad. Se estima que la Resistencia Antimicrobiana (RAM) bacteriana fue directamente responsable de 1,27 millones de muertes en todo el mundo en 2019 y contribuyó a 4,95 millones de muertes. Se trata de un fenómeno natural, por presión selectiva; sin embargo, el uso indebido de los medicamentos lo ha acelerado. Cada vez es mayor el número de infecciones causadas por bacterias multirresistentes causantes de neumonía, tuberculosis, gonorrea, salmonelosis y colibacilosis entre otras, y cuyo tratamiento cada vez se vuelve más difícil debido a la pérdida de eficacia de los antibióticos. Así mismo se prolongan las estancias hospitalarias incrementando los costos médicos y aumentando la discapacidad y la mortalidad (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2023).

Según estimaciones del Banco Mundial la resistencia a los antibióticos podría generar costos adicionales de atención médica por un billón de dólares para el año 2050 y pérdidas de producto interno bruto (PIB) de entre 1 billón y 3,4 billones de dólares por año para el 2030 (OMS, 2023). Las infecciones del tracto urinario (ITU) se constituyen como la principal causa de visita en la consulta de atención primaria en hospitales. Las bacterias aisladas en muestras de orina varían según las características clínicas del paciente y las enfermedades concomitantes que padezca. La exposición a antibióticos y los antecedentes de hospitalización también influyen en el tipo de agente etiológico involucrado. Más del 95 % de las ITU son causadas por una única especie bacteriana, siendo *la Escherichia coli (E.coli)* la causante de entre el 75-95 % de los casos de cistitis aguda no complicada (Betrán, et. al., 2020). En las últimas décadas ha sido detectada una disminución progresiva de la sensibilidad de esta bacteria a la terapia con antibióticos. (Betrán, et. al., 2020). Datos estadísticos a nivel mundial, nos mencionan que la resistencia de este agente etiológico en Austria en el año 2001 solamente era del 1%, pero para el año 2010 aumentó al 25.5% (Aguilar-Zapata, 2015). *E.Coli* no solo preocupa por la alta tasa de resistencia mostrada a antibióticos de primera línea terapéutica con el desarrollo de betalactamasas, sino que además ha desarrollado las de tipo espectro extendido, que comprometen aún más el uso de dichos fármacos.

En el Reino Unido el 30% de todos los casos de bacteriemia colocó a *E.coli* en el primer lugar y sólo del 4 al 8% se atribuyeron a otras enterobacterias. Los estudios para el monitoreo de la resistencia antimicrobiana (SMART) nos indican el aumento de presencia de *E.coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) para Asia y el pacífico de un 34.9 y un 42.2% respectivamente. Mientras que en India y China se tienen datos de incrementos de un 79 y un 54% respectivamente (Aguilar-Zapata, 2015).

La fundación clínica médica sur ubicada en la Ciudad de México informa que un 88% de las infecciones en vías urinarias detectadas por urocultivo se asocian a *E.coli*, y de este porcentaje el 34% a *E.coli* con betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Asimismo, el 93% de los hemocultivos y urocultivos fueron positivos a *E. coli* y de estos el 50% corresponden a *E.coli* BLEE (Aguilar-Zapata, 2015). *E. coli* ha desarrollado resistencia a cefalosporinas de tercera generación, penicilinas e inclusive hacia fluoroquinolonas (ciprofloxacino), manteniendo un espectro de sensibilidad para carbapenemico y cefamicinas como el cefotetan. (Miranda Garcia, 2013) Trabajos realizados por Garza-Montúfar, M.E y col (2017) analizando urocultivos positivos en el Laboratorio Central de un Hospital General de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Monterrey, Nuevo León, México entre diciembre de 2015 a mayo de 2016, encontraron que *E. coli* tuvo mayor sensibilidad para: imipenem 100%, meropenem 99%, amikacina 97%, nitrofurantoína 83%; resistencia a las quinolonas de 80% y 60% para el trimetoprim/sulfametoxazol. Como podemos observar la bacteria ha incrementado en los últimos años los genes de resistencia a antibióticos cromosómicos y la ha posicionado como una de las bacterias con un grado de multi resistencia importante.

Un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Clínica del Centro en la ciudad de Chihuahua, Chihuahua, México, del 2017 al 2019, se evaluaron urocultivos con crecimiento bacteriano, siendo el más frecuente *E. coli*, mostrando un porcentaje de resistencia del 94.7% a la cefalotina, 73.9% a ampicilina y entre el 55 y 68% a norfloxacino, levofloxacino, ciprofloxacino y trimetoprim con sulfametoxazol (Esparza, S. et al., 2023). Así mismo, en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, se realizó un estudio observacional de la resistencia bacteriana desde 2001 hasta 2020, *E. coli* fue la bacteria que se aisló con más frecuencia, presentando más del 50% de resistencia a ciprofloxacino y levofloxacino a lo largo del estudio (Medina-Garcia, García Carranza, 2021)



El uso de las plantas medicinales en la terapia tradicional herbolaria en México, ha sido una práctica comúnmente usada en el país para el tratamiento de diferentes afecciones en la salud del pueblo. Las plantas medicinales se constituyen y ofrecen una fuente inagotable de compuestos químicos presentes en ellas con posible actividad antimicrobiana. Dichos metabolitos pueden por sí solos o combinados entre ellos y/o con antibióticos, mejorar de manera significativa la eficacia de dichos tratamientos.

El ácido gálico (GA), también conocido como ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico, es un metabolito secundario natural y se aísla ampliamente de diversas frutas, plantas y frutos secos. En los últimos años, el GA ha recibido cada vez más atención por sus poderosas propiedades antimicrobianas, antivirales, antifúngicas, antioxidantes, anticancerígenas, antiinflamatorias entre otras (EduLat, 2017). No solo se obtiene de manera natural de muchas plantas, sino que también se puede producir en grandes cantidades mediante síntesis química y biológica. Según estudios farmacocinéticos, la absorción y eliminación de GA después de la administración oral son rápidas, mientras que la optimización estructural o el ajuste de la forma de dosificación de GA es benéfica para aumentar su biodisponibilidad. De manera prometedora, los estudios de toxicidad han demostrado que el GA apenas tiene toxicidad o efectos secundarios obvios en una variedad de experimentos con animales y ensayos clínicos (Bai, J. et al., 2020). Las terapias de erradicación de *E. coli* se basan principalmente en el uso de antibióticos que no siempre resultan exitosas, razón por la cual es necesario llevar a cabo trabajos de investigación alternativos contra dicho agente patógeno. Considerando las propiedades antimicrobianas que se le atribuyen al ácido gálico el objetivo del presente trabajo es evaluar su efecto en presencia de la fluoroquinolona ciprofloxacino, para determinar el posible efecto de potenciación de la actividad antimicrobiana del antibiótico contra la bacteria.

METODOLOGÍA

1.- Bacteria y medios de cultivo

Se trabajó con la cepa bacteriana de *Escherichia coli* ATCC 25922. Se llevó a cabo un “subcultivo” o “repique” usando Agar de Mueller-hinton, y se incubó en estufa bacteriológica durante 24 horas a 37°C. Posteriormente se tomaron 3 a 5 colonias con asa bacteriológica calibrada y se inocularon en 5 ml de caldo Mueller – Hinton, se incubaron a 37 °C durante 24 horas, tiempo tras el cual se obtuvo el

crecimiento bacteriano exponencial esperado, demostrado por la turbidez en el tubo. A partir de este patrón se procedió a estandarizar las alícuotas a usar tomando como referencia la escala 0,5 McFarland (1.5 x 10⁸ UFC/ml). (La escala se preparó de acuerdo a las indicaciones de Sanofi).

2.-Preparación del patrón de Mc Farland

Se trata de una escala de turbidez, en la cual se prepararon patrones 0.5 en la escala de Mc Farland, con BaCl 0.048 M y H₂SO₄ 0.36M en tubo. Cada uno de los tubos patrón de acuerdo con la turbidez, representa una concentración conocida de bacterias. Esto hace posible comparar una emulsión de bacterias en las que no se conoce el número de ellas con el tubo del patrón de McFarland, que más se asemeje; la lectura se hizo por medio de análisis espectrofotométrico para determinar la absorbancia o la transmitancia. El patrón 0.5 en la escala Mc Farland tiene una absorbancia entre 0.08 a 0.1 a una longitud de onda de 560 nm y equivale a 1.5 x 10⁸ UFC/ml.

3.- Técnica de Siembra Bacteriana por “Abasto”

Se toma 1 ml de suspensión bacteriana estandarizada, y se deposita en la caja de petri con el medio de cultivo, extendiéndose el inóculo con una varilla de cristal en forma “L” girándola 360° sobre la superficie de la placa, logrando una distribución uniforme.

4.- Control Negativo

Se preparó el medio de cultivo - agar de Mueller Hinton- siguiendo las especificaciones de la casa comercial, y se procedió a verter 1 ml de la suspensión bacteriana previamente estandarizada (0.5 en la escala de Mc Farland) de *Escherichia coli* ATCC 25922 a la caja de petri con el medio sólido de cultivo (Agar) Mueller Hinton; la alícuota se distribuye homogéneamente sobre la superficie del agar (abasto) ,y se incubó en estufa bacteriológica en posición invertida a 35° ± 2° C durante 24 horas. Todas las pruebas se realizaron por triplicado.

5.- Control Positivo

Se preparó el medio de cultivo - agar de Mueller Hinton- siguiendo las especificaciones de la casa comercial agregando además a cada uno de los matraces una de las tres concentraciones usadas de Ácido Gálico (0.07 g/L, 0.25g/L y 0.5g/L), previo al proceso de solidificación (gelado) e integrando de manera homogénea. Se depositó 1ml de la suspensión bacteriana previamente estandarizada (0.5 en la escala de Mc Farland) de *Escherichia coli* ATCC 25922 distribuyendo homogéneamente sobre la superficie

del agar (abasto), posteriormente se incubó en estufa bacteriológica en posición invertida a $35^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$ durante 24 horas. Todas las pruebas se realizaron por triplicado.

6.-Prueba de difusión en disco (Kirby- Bauer)

El patrón de referencia para determinar la sensibilidad antibacteriana a la presencia de diferentes concentraciones de antibióticos, se llevó a cabo usando el método de Kirby- Bauer con sensidiscos comerciales para Gram⁻ y se interpretó en base a los halos de inhibición del crecimiento bacteriano obtenidos, comparándolos con diámetros de referencia proporcionados por el fabricante (BIO RAD). Se clasificaron en resistente (R), Intermedia (I), moderadamente sensible (MS), y sensible (S), dependiendo del diámetro del halo de inhibición (incluyendo los 6 mm de disco)

7.- Control Negativo con Antibiograma

Se repite el paso de preparación de control negativo y previo al secado de la alícuota, se colocó sobre la superficie del agar, un antibiograma comercial para Gram negativos y se incubó en estufa bacteriológica en posición invertida a $35^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$ durante 24 horas. Todas las pruebas se realizaron por triplicado.

8.- Control Positivo con Antibiograma

Se repite el paso de preparación de control positivo y previo al secado de la alícuota, se colocó sobre la superficie del agar, un antibiograma comercial para Gram⁻ y se incubó en estufa bacteriológica en posición invertida a $35^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$ durante 24 horas. Todas las pruebas se realizaron por triplicado, para cada una de las concentraciones de ácido Gálico probadas.

9.- Comprobación de la Actividad Antimicrobiana

La actividad antimicrobiana se valoró mediante la lectura del halo de inhibición del crecimiento de los microorganismos en milímetros, haciendo uso de un Vernier y se determinó el porcentaje de inhibición de los extractos aplicando la fórmula:

$\% \text{ Inhibición} = \frac{\text{Diámetro del control positivo con antibiograma (mm)} - \text{Diámetro del control negativo con antibiograma (mm)}}{\text{Diámetro del control positivo con antibiograma (mm)}} \times 100$

Análisis de resultados

Para la interpretación de los resultados se midió el halo inhibitorio con un vernier digital, se consideraron los parámetros de sensibilidad que reporta el proveedor: [Gutierrez Ramos PT35 multibac para bacterias

G(-)]

Sensible. Es aquella en la que la infección ocasionada por la cepa puede ser tratada con el antibiótico si se usan las dosis habituales.

Intermedio: La interfase señala que los valores de CMI son cercanos a las concentraciones alcanzadas en sangre.

Resistente: El halo indica que la bacteria tiene mecanismos de resistencia para el antibiótico usado y que no se inhibirá con las concentraciones alcanzadas en sangre o tejidos

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actividad Antimicrobiana

Tras realizar las pruebas de sensibilidad a los antibióticos con el uso de antibiograma se encontró que la resistencia mostrada por *E. coli* a la mayoría de estos, se vio francamente disminuida por la presencia del ácido gálico en el medio de cultivo. Los antibióticos presentes en el antibiograma fueron: Amikacina, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Ciprofloxacina, Gentamicina, Nitrofurantoina, Norfloxacin, Aztreonam, Ácido Nalidixico, Ofloxacina, Cefixima y Cefdinir. Los resultados tras analizar las zonas de inhibición se pueden observar en la tabla 1.

Tabla de comparación de Halos de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Ciprofloxacino	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	5 µg/ml	15	16 - 20	21
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L	Ácido gálico 0.7 g/L
Amikacina	16.25	16.67	16.48	16.29
Cefotaxima	16.0	18.00	19.33	20.0
Ceftazidima	19.69	19.00	19.37	21.54
Ceftriaxona	16.66	18.61	19.33	22.60
Cefuroxima	16.59	18.51	17.55	19.49
Ciprofloxacina	14.0	16.00	22.00	27.25
Gentamicina	15.65	16.27	15.72	16.19
Nitrofurantoina	18.22	18.62	18.20	19.25
Norfloxacin	17.40	18.00	19.33	22.00
Aztreonam	16.00	18.00	19.33	22.50
Ácido Nalidixico	16.42	18.30	17.98	17.98
Ofloxacina	17.88	16.85	18.97	19.71
Cefixima	17.98	19.20	18.83	19.21
Cefdinir	17.12	18.60	18.40	20.39
Tabla 1.- Resultados de la prueba de difusión en disco Kirby-Bauer (antibiograma) contra <i>E. coli</i> ATCC 25922, en agar Mueller Hinton en presencia de ácido gálico 0.25; 0.5 y 0.7g/L. Las pruebas se realizaron por triplicado mostrando la media de los datos obtenidos.				

La tabla número 2 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Escherichia coli* en

presencia de ciprofloxacino 5 ug/ml. El diámetro del halo de inhibición del control positivo fue de 14.00 mm, marcado a la bacteria como resistente para el antibiótico. El ácido gálico a concentración de 0.25g/L marca un aumento del halo de inhibición del 14.28%, con respecto al control positivo. Con la concentración de 0.5g/L' muestra un aumento del diámetro del halo en un 57.07% con respecto al control positivo y a la concentración de 0.7g/L hay un aumento del diámetro del halo en un 94.64% con respecto al control.

Tabla de comparación de Halos de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Ciprofloxacino	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	5 µg/ml	15	16 - 20	21
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L	Ácido gálico 0.7 g/L
Ciprofloxacina	14.00	16.00	22.00	27.25

Tabla 2.- Resultados de la prueba de difusión en disco Kirby-Bauer (antibiograma) contra *E.coli* ATCC 25922 , en agar Mueller Hinton en presencia de ácido gálico 0.25,0.5 y 0.7g/L. las pruebas se realizaron por triplicado.



Crecimiento de *Escherichia coli* (Control positivo) Agar Mueller Hinton. Prueba de sensibilidad a antibióticos con discos para Gram negativos. Siembra por abasto ajustada a la Escala de Mc Farland 1.5X⁸.

La tabla número 3 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Escherichia coli* en presencia de amikacina 30 ug/ml. El diámetro del halo de inhibición del control positivo fue de 16.25 mm, marcado a la bacteria como intermedio para el antibiograma. En presencia de ácido gálico a la concentración 0.25g/L y de 0.5g/L no muestra un aumento significativo del diámetro del halo de inhibición con respecto al control positivo.

Tabla de comparación de Halos de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Amikacina	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	30 µg/ml	14	15- 16	17
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L	Ácido gálico 0.7 g/L
Amikacina	16.25	16.67	16.48	16.29

Tabla 3.- Resultados de la prueba de difusión en disco Kirby-Bauer (antibiograma) de Amikacina contra *E.coli* ATCC 25922 , en agar Mueller Hinton en presencia de ácido gálico 0.25,0.5 y 0.7g/L. las pruebas se realizaron por triplicado mostrando la media de los datos obtenidos.

La tabla número 4 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Escherichia coli* en presencia de aztreonam 30 ug/ml. El diámetro del halo de inhibición del control positivo fue de 16 mm, marcado a la bacteria como intermedio para el antibiograma. En presencia de ácido gálico a la concentración 0.25g/L se ve aumentado en un 12.5%, con respecto al control positivo. Con la concentración de 0.5g/L se observa un aumento del diámetro del halo en un 20.81%, con respecto al control positivo. A la concentración de 0.7g/L hay un aumento del diámetro del halo en un 40.62% con respecto al control.

Tabla de comparación de Halos de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Sanders Institute-				
Aztreonam	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	30 µg/ml	15	16 - 20	21
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L	Ácido gálico 0.7 g/L
Aztreonam	16.00	18.00	19.33	22.50

Tabla 4.- Resultados de la prueba de difusión en disco Kirby-Bauer (antibiograma) de Aztreonam contra *E.coli* ATCC 25922 , en agar Mueller Hinton en presencia de ácido gálico 0.25,0.5 y 0.7g/L. las pruebas se realizaron por triplicado mostrando la media de los datos obtenidos.

Los antibióticos son medicamentos usados para la prevención y tratamiento de enfermedades (OMS,2021) el uso de estos ha ido en aumento y en ocasiones de manera inadecuada teniendo como consecuencia la resistencia bacteriana, entendiendo este término como la habilidad que obtiene un

microorganismo de sobrevivir dosis terapéuticas que usualmente las mata o disminuye su metabolismo, haciendo que los tratamientos se vuelvan ineficaces. (Giono-Cerezo, S. et al., 2020)

En 2015, la OMS crea un plan de acción mundial contra la resistencia antimicrobiana poniendo en marcha un Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y de su Uso (GLASS) teniendo como objetivo el “fortalecer los conocimientos mediante la vigilancia y la investigación con el objetivo de fundamentar las estrategias a todos los niveles”(OMS,2015). Para el 2022, se tenía una participación de 127 países, representando el 72% de la población mundial, lamentablemente, México no entra en este porcentaje. (OMS,2022)

El último informe realizado y publicado de GLASS manifiesta un aumento de la resistencia a antibióticos de primera elección para bacterias causantes de infecciones comunes en la población, por ejemplo *E. coli* que ha aumentado 15% su resistencia desde el 2017. (OMS,2022)

Los países subdesarrollados tienen mayor probabilidad de incrementar la farmacoresistencia en la mayoría de antibióticos debido a que tienen un menor número de hospitales que reportan al GLASS y atienden a pacientes más graves que pudieron haber recibido tratamiento con antibióticos previamente, ejemplo de ello es que los países subdesarrollados tuvo un aumento en la resistencia de *E.coli* un 42% mientras que los países desarrollados solo el 11%. (OMS,2022)

En México, los hospitales de la red PUCRA (Plan Universitarios de Control de la Resistencia Antimicrobiana) para el 3er informe del 2017 al 2020 enviaron información de 20,542 hemocultivos que realizaron, de los cuales 15,369 (74.8%) fueron bacilos gram negativos (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*) y 5,173 (25.2%) fueron cocos gram positivos (*S. aureus* y *E. faecium*). En el caso de *E.coli*, tiene una alarmante resistencia superior al 80% para ampicilina, 69% para ciprofloxacino y 67% para cefalosporinas de tercera generación. Así mismo, se recibió información de 119,292 urocultivos de *E. coli* teniendo un poco menos de resistencia para los antibióticos ya mencionados. (Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana [PUCRA], 2022)

A pesar de no estar dentro de las estadísticas de GLASS, México aplica un plan de acción contra la resistencia bacteriana publicado en el Diario Oficial de la Federación marcando como obligatoriedad esta estrategia alineada con los estándares de la OMS para todos los organismos que integran el Sistema Nacional de Salud. (Diario Oficial de la Federación, DOF: 09/11/2022)



Los trabajos de Betran A. (2020), et al mencionan que los máximos niveles de resistencia (superior al 20%) se encontraron en los antibióticos administrados vía oral y frecuentemente indicados en infecciones urinarias no complicadas: trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino y amoxicilina.

La OMS menciona que existe una problemática grave con respecto a la farmacoresistencia aunado con una disminución en la creación de nuevos fármacos para tratar microorganismos resistentes a los tratamientos actuales, teniendo un riesgo de que la primera causa de muerte para el año 2050 sea la resistencia bacteriana (OMS, 2021), por tal motivo se ha investigado compuestos polifenólicos provenientes de las plantas, que en su estructura química contienen fenoles, teniendo diferentes efectos de importancia farmacológica. (Ramón, C., Gil-Garzón, M.A., 2021; Quiñones, M., Miguel, M., Aleixandre, A., 2012)

Lo anteriormente mencionado ha sido demostrado en diferentes estudios donde los componentes polifenólicos por sí solos contienen actividad antimicrobiana, por ejemplo, en Escobar, L. et al., (2020) se obtienen resultados positivos de la actividad antimicrobiana de los extractos hidroalcohólicos de *Vaccinium corymbosum* (arándano) y *Vaccinium floribundum* (mullaca) sobre *Staphylococcus aureus*. En Surco Laos et al., (2023) el extracto de un alga del género *Caulerpa* contiene polifenoles, presentaron un porcentaje de inhibición contra cepas *S. aureus* de 70.83% en extracto etéreo (200 mg/mL), *E. coli* con 62.5% y *Klebsiella* con 50% en extracto etanólico (200 mg/mL), entre otras. De igual manera, trabajos llevados a cabo por Idrogo y Palacios (2020), usando el aceite esencial de *Ambrosia Peruviana* Willd en una concentración al 100% presenta halos de inhibición contra *E. coli* y *Salmonella typhi* con una media de 8.68 mm y 8.42 mm respectivamente, caso similar al estudio realizado por Tello y Torres (2021) al comparar el efecto antibacterial del ciprofloxacino con el extracto etanólico de las flores de *Lantana camara* contra *E. coli* (Fernandez-León, K. J. et al., 2022). Al compararse los halos de inhibición para *Staphylococcus aureus* de algunos antibióticos con el mostrado por los extractos que contienen compuestos polifenolicos, Fernández-León, et al., (2022) observaron similitudes entre ambos diámetros e incluso mayores en comparación con los mostrados por penicilina.

En algunos casos, las concentraciones de los extractos con compuestos polifenolicos deben ser altas para obtener halos de inhibición significativos tal como se observa en Cholan, et.al (2019) con el extracto hidroalcohólico de *Caesalpinia spinosa* (Fabaceae) se necesitó 800 mg/mL para obtener un halo de

inhibición de 29.33 mm contra *Salmonella typhi* y 24.44 mm para *Escherichia coli*. Los extractos, según Wang YC (2014), pueden ser clasificados en 4 categorías según su concentración mínima inhibitoria (CMI). Tiene fuerte actividad si es $<10 \mu\text{g/mL}$; de fuerte a moderada si está entre $10\text{-}100 \mu\text{g/mL}$; de débil a moderada si está entre $100\text{-}1000 \mu\text{g/mL}$ y débil si es $>1000 \mu\text{g/mL}$, de esta manera se puede obtener su grado de actividad antimicrobiana. Teniendo esto como referencia, el extracto hidroalcohólico de *Caesalpinia spinosa* es de actividad débil.

Todos los trabajos anteriores usando polifenoles tuvieron como control positivo al ciprofloxacino pero no se combinaron con el antibiótico, sólo se evaluó la actividad de los extractos.

El ciprofloxacino es un antibiótico bactericida de la familia de las fluoroquinolonas de tercera generación con un espectro para grampositivos así como gramnegativos tal como *E. coli* (Rodríguez Carranza, R., 2015). Esta bacteria gramnegativa está reportada ante la OMS con una de las más alarmantes farmacorresistencia (OMS, 2021), motivo por el cual se realizó este trabajo con la intención de disminuir la resistencia al tratamiento combinado con ácido gálico.

El ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico, también conocido como ácido gálico pertenece al grupo de los taninos hidrolizables, es un producto natural que se encuentra en hojas de beri beri, raíces y corteza de granadas, lúpulo, uvas, corteza de robles, castaños, entre otros. Tiene propiedades antioxidantes protegiendo de las especies reactivas de oxígeno. Así mismo se han estudiado otras propiedades como antitumoral, antiinflamatoria, antibacteriana, antiviral, antifúngica además de reducir los daños al ácido nucleico. (Rodríguez, L.M. et al., 2023; Ponían Stanley Mainz Prince, et al., 2009)

Los resultados de la prueba de sensibilidad a antibióticos, para *E. coli*, muestra resistencia a ciprofloxacino, dato corroborado por un halo de inhibición de 14 mm (tabla 2).

Con la combinación de ciprofloxacino y ácido gálico a 0.25 g/L , 0.5 g/L y 0.7 g/L , se observó un incremento en los halos de inhibición de 2, 9 y 13 mm respectivamente; datos que sugieren que la bacteria pasó de ser resistente a sensible, a ciprofloxacino.

La prueba de Kirby-Bauer, también arrojó datos sobre la actividad de los otros antibióticos que integran la prueba; se observa una disminución de la resistencia de *E. coli* en los medios de cultivo adicionados con ácido gálico; algunos resultados no mostraron modificaciones del espectro antimicrobiano en presencia de gálico, tal es el caso de amikacina (Tabla 3). Por otra parte se puede observar que de los

antibióticos que potenciaron considerablemente su efecto en presencia de ácido gálico, el aztreonam ocupa el segundo lugar después del ciprofloxacino (Tabla 4).

La actividad antimicrobiana de ácido mandélico (MA) y ácido gálico (GA) es un fenómeno complejo estrictamente correlacionado con otras propiedades exhibidas por estos ácidos, por ejemplo, actividad prooxidativa e hidrofobicidad. En la mayoría de los casos, los derivados de ácidos exhibieron mayor actividad antimicrobiana que los propios ácidos. Probablemente esto se deba a la mayor lipofilidad del resto que permite una mejor penetración a través de la membrana celular (Renata Choińska, Katarzyna Dąbrowska, et al., 2020)

Se han realizado estudios con la cloxacilina en combinación con compuestos polifenólicos presentes en extractos de *C. Salviifolius*, resultando un efecto sinérgico, haciendo que bacterias multirresistentes se vuelvan sensibles, así como *Staphylococcus aureus multirresistente* (Vidal, S., 2019), lo cual respalda los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Tal es el caso de Nuñez, J.I. (2020); quien trabajó con el extracto hidroalcohólico de propóleo, el cual contiene gran variedad de polifenoles que tienen actividad antibacteriana ante cepas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas auruginosa* y *Salmonella entérica serotipo typhimurium*, mismas que presentan sensibilidad ante el ciprofloxacino. La CMI del extracto combinado con este antibiótico, presentó sinergia ante *E. coli* y *P. auruginosa* aumentando la actividad antimicrobiana; a comparación con *Salmonella* que presentó un efecto de adición. (Nuñez, J.I., Umazor, A.G., 2020)

Los estudios realizados con polifenoles, en otros países como Camerún en Egipto donde se realizaron ensayos de CMI de algunos antibióticos en presencia y ausencia de extractos de compuestos polifenólicos de una planta endémica, obteniendo resultados que muestran que la combinación con ciprofloxacino, marca actividad antibacteriana contra *S. aureus*, y que su combinación con cloranfenicol mostró actividad contra 21 bacterias gram negativas (Wamba Ben, et al., 2018). Asimismo, otros extractos con compuestos polifenólicos presentaron actividad moduladora de la resistencia a antibióticos. (Nayim, Paul, et al., 2018)

Trabajos realizados por Nilson Dos Santos (2020) enfocados a la búsqueda de halos de inhibición a diferentes concentraciones de un extracto de propóleo, no mostraron resultados favorables; lo cual pudo deberse a que las variables inherentes al proceso de conservación del propóleo no fueron controladas

durante el estudio.

Otros trabajos hacen referencia al efecto protector que brindan los polifenoles contenidos en las plantas en contra de las especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo), modulando la expresión de la principal enzima antioxidante endógena (SOD), disminuyendo los efectos adversos causados por ciprofloxacino, referentes a la alta generación de radicales libres, durante su uso. (Bustos, P., et al., 2019)

Sin embargo, dentro de la bibliografía consultada, se encontraron estudios donde se da evidencia que no todos los polifenoles pueden interactuar correctamente con los antibióticos; por ej: el ácido cafeico, el cual es un fenol que por sí solo tiene una CMI alta a comparación de la kanamicina y el ciprofloxacino; al combinarlos con el ácido cafeico, se mostró que se necesitaba mayores concentraciones de dichos antibióticos para poder ejercer su efecto antibacteriano (Napa, L.A., Calsina, M., Mirko, D., 2021), este aumento de las concentraciones de antibióticos incrementa las probabilidades de aparición de reacciones adversas o llegar a concentraciones tóxicas de los antibióticos en el organismo.

Datos obtenidos en el presente trabajo muestran que el efecto antibiótico en presencia de ácido gálico en algunas de las concentraciones usadas, no ejercen cambios en la sensibilidad de la bacteria al antibiótico, e incluso el halo se puede ver disminuido; tal es el caso de la ceftazidima y la nitrofurantoína.

El mecanismo de acción de ciprofloxacino consiste en inhibir la enzima topoisomerasa II (girasa) en las bacterias gramnegativas, enzima encargada de la replicación y transcripción del ADN bacteriano. En la girasa las quinolonas interaccionan con aminoácidos de las alfa-hélices cercanas a la tirosina del centro activo, que está implicado en la rotura del ADN, evitando la reparación de este. (Ignacio-Aloz, J., 2009)

Existen diversas sugerencias de mecanismo de acción antibacteriana para los compuestos polifenólicos. Diarra M. et. al.,(2013) mencionan que el extracto de arándano rico en polifenoles, específicamente el compuesto NC 90, sobre regula la expresión de genes de disrupción en los procesos de biosíntesis de pared celular bacteriana, inhibiendo la formación de peptidoglicano; encargado de brindar resistencia y protección contra los cambios de presión osmótica. Bernal, A.T. (2014) menciona que los compuestos polifenólicos intervienen a nivel de la membrana bacteriana en especial sobre el peptidoglicano, mostrando mayor actividad en bacterias gram positivas, no así contra gram negativas con una pared celular pequeña y con doble membrana celular lo cual les brinda mayor resistencia; así



mismo cita trabajos donde el extracto de semilla de mango y sus subproductos, inhibieron al 100% el crecimiento de *Salmonella Choleraesuis*, *Listeria monocytogenes*, *S. aureus* y *Alternaria alternata*, sugiriendo que la actividad antimicrobiana de los compuestos fenólicos probados puede deberse a modificaciones en la permeabilidad de la membrana celular bacteriana al interactuar con los aminoácidos hidrofílicos de ésta; en consecuencia, existe una alteración en el potencial eléctrico y el pH de la célula (Bernal, A.T., 2014). Por otra parte (Diniz, H. T., 2017) sugiere en su informe que debido a la naturaleza polifenólica de estos extractos los metabolitos secundarios presentes en estos (polifenoles) pueden entrar fácilmente a las membranas celulares bacterianas y generar actividad antimicrobiana gracias a procesos de oxidación, hidroxilación, metoxilación, y alquilación, en proteínas bacterianas.

Los posibles cambios de pH que pudieron estar presentes tras la adición del ácido gálico al medio de cultivo y que pudieran estar interviniendo en el efecto, no mostraron cambios de acidez o alcalinidad en el agar, manteniéndose en un rango propio para el crecimiento celular bacteriano de la especie en estudio, un pH de entre 6 y 7, el óptimo reportado para el crecimiento de *Escherichia coli*

Se ha hecho mención sobre el posible mecanismo de acción del ácido gálico propuesto por Borges, el cual puede ser mediante cambios irreversibles en la membrana bacteriana modificando la hidrofobicidad, induciendo ruptura local y/o a través de la formación de poros llevando a la liberación de componentes intracelulares hasta llegar a la muerte celular. (Borges, 2013, como se citó en Bernal, 2014)

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas que se presentan cuando dos o más fármacos afectan la actividad del otro. Involucran los efectos de adición y potenciación. En la adición la actividad de 2 fármacos es igual a la suma de su actividad de manera individual y puede o no actuar en los mismos receptores. En la potenciación, los mecanismos de acción deben ser diferentes y la suma de su efecto es superior a la que se presenta cuando se administran de manera individual. (Martínez, L.M., Guevara, J., Moreno, L., 2018; Muñoz-Cuevas, H., 2011)

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, mostraron que el efecto combinado de ácido gálico con ciprofloxacino, se resume en una interacción entre estos dos compuestos a través de mecanismos de acción diferentes; potenciando el efecto del antibiótico en presencia del ácido gálico.

CONCLUSIONES

El ácido gálico potencia el efecto antimicrobiano de ciprofloxacino *in vitro*, efecto observado por el aumento en los halos de inhibición en la prueba de difusión en disco (Kirby- bauer) a partir de la concentración de 0.5 g/l.

El ácido gálico potencia el efecto antimicrobiano del aztreonam *in vitro*, en la prueba de difusión en disco (Kirby- bauer) a partir de la concentración de 0.7 g/l, ocupando el segundo lugar después del ciprofloxacino, y el tercer lugar observable para ceftriaxona. .

El ácido gálico mostró un comportamiento similar al de otros trabajos de investigación lo cual refuerza la actividad antimicrobiana *in vitro* observada en el presente estudio; sin embargo recomendamos realizar pruebas encaminadas a dilucidar y reforzar el posible mecanismo de acción involucrado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACUERDO que modifica el Anexo Único del diverso por el que se declara la obligatoriedad de la

Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos publicado el 5 de junio de 2018. Diario Oficial de la Federación, Estados Unidos Mexicanos, publicado el 5 de junio de 2018. DOF: 09/11/2022 [citado el 19 de agosto del 2024] ; disponible en versión HTML en internet:

https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5670896&fecha=09/11/2022#gsc.tab=0

Aguilar-Zapata, D. (2015) E. coli BLEE, la enterobacteria que ha atravesado barreras. Artículo de revisión, Rev Invest Med Sur Mex, Abril-Junio 2015; 22 (2): 57-63.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2015/ms152b.pdf>

Bai J, Zhang Y, Tang C, Hou Y, Ai X, Chen X, Zhang Y, Wang X, Meng X. (2020) Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases.

Biomed Pharmacother. 2021 Jan; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212373/>

Bernal, A.T. (2014) IMPACTO SENSORIAL DE UN EXTRACTO ANTIOXIDANTE Y ANTIBACTERIANO DE SEMILLA DE MANGO APLICADO EN MANGO FRESCO CORTADO var. HADEN. [Tesis de Maestría, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C.] [https://ciad.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1006/950/1/BERNAL-](https://ciad.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1006/950/1/BERNAL-MERCADO-AT14.pdf)

[MERCADO-AT14.pdf](https://ciad.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1006/950/1/BERNAL-MERCADO-AT14.pdf)



- Betrán, A., Lavilla, M.J., Cebollada, R., Calderón, J.M., Torres, L. (2020) Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. Rev Clin Med Fam vol.13 no.3 Barcelona oct. 2020 Epub 23-Nov-2020.https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000300198
- Bustos, P., Berale, G., Cabrera, J.L. y Ortega, M.G. (15 de agosto del 2019) Efecto modulador de luteolina y quercetina sobre la actividad superóxido dismutasa alterada por ciprofloxacina y cloranfenicol en leucocitos humanos. [Jornadas] XXII Jornadas Científicas. Sociedad de Biología de Córdoba. Argentina. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/140285>
- Cholán Pacheco, Karina, Zavaleta Espejo, Gina, Saldaña Jiménez, José, & Blas Cerdán, Willian. (2019). Efecto del extracto hidroalcohólico de *Caesalpinia spinosa* (Fabaceae) sobre el crecimiento de *Salmonella typhi* y *Escherichia coli*. *Arnaldoa*, 26(2), 699-712. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2413-32992019000200012
- Diarra, M. S., Block, G., Rempel, H., Oomah, B. D., Harrison, J., McCallum, J., Boulanger, S., Brouillette, É., Gattuso, M., & Malouin, F. (2013). In vitro and in vivo antibacterial activities of cranberry press cake extracts alone or in combination with β -lactams against *Staphylococcus aureus*. *BMC complementary and alternative medicine*, 13, 90. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-90>
- Diniz-Silva, H. T., Magnani, M., de Siqueira, S., de Souza, E. L., & de Siqueira-Júnior, J. P. (2017). Fruit flavonoids as modulators of norfloxacin resistance in *Staphylococcus aureus* that overexpresses *norA*. *LWT - Food Science and Technology*, 85, 324–326. <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2016.04.003>
- EduLat (2019) Ácido gálico: estructura, propiedades, obtención, usos. <https://definicion.edu.lat/academia/0C3C2AA70BC81682A2839EEE765DC2FE.html>
- Escobar, L.E. (2020) EFECTO ANTIBACTERIANO IN VITRO DE EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS DE LOS FRUTOS DE *Vaccinium corymbosum* (ARÁNDANO) Y *Vaccinium floribundum* (MULLACA) SOBRE *Staphylococcus aureus*. [Tesis de Licenciatura, Universidad Católica de los Ángeles Chimbote]



[https://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/20493/CIPROFLOXACINO ANTIBACTERIANO ESCOBAR BOBADILLA LUIS ENRIQUE%201.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/20493/CIPROFLOXACINO_ANTIBACTERIANO_ESCOBAR_BOBADILLA_LUIS_ENRIQUE%201.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

Esparza, S., Graza, E., Gonzalez, E., Perez, H. R., Morfín, R., Vazquez, M., Perez, C., Heredia, J. R., Zavala, M. L., Aguirre, S. A., Garay, A., Pitones, M. A. y Rodriguez, E. (2023) Evolución de la resistencia de bacilos gram negativos en un hospital de tercer nivel en México: 2001-2020. Articulo original ENF INF MICROBIOL 2023 44 (1): 21-28

<https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2024/ei241e.pdf>

Fernández-León, Ken Jact, Rodríguez-Díaz, José Antonio, Reyes-Espinosa, Lisandra, Duquesne-Alderete, Amílcar, Solenzal-Valdivia, Yovanni Orestes, Rives-Quintero, Alayn, & Hernández-García, Juan Emilio. (2022). Comparación de actividad in vitro anti-Staphylococcus aureus de ocho antibióticos y cuatro diluciones de propóleos. Journal of the Selva Andina Research Society, 13(1), 35-48. Epub 00 de febrero de 2022. <https://doi.org/10.36610/j.jsars.2022.130100035>

Garza-Montufar, M.E., Treviño-Valdez, P.D. y De la Garza-Salinas, L.H. (2017) Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos ambulatorios con urocultivos positivos. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. <https://www.redalyc.org/journal/4577/457758020006/html/>

Giono-Cerezo, Silvia, Santos-Preciado, José I., Rayo Morfín-Otero, María del, Torres-López, Francisco J., & Alcántar-Curiel, María Dolores. (2020). Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gaceta médica de México*, 156(2), 172-180. Epub 26 de mayo de 2021. <https://doi.org/10.24875/gmm.20005624>

Idrogo, E.S., Palacios, E.M. (2020) Actividad antimicrobiana del aceite esencial de las hojas de *Ambrosia peruviana* Willd. (Marco hembra) frente a *Salmonella enterica* serovar Typhi y *Escherichia coli* y su comparación con ciprofloxacino. [Tesis de Licenciatura, Universidad Maria Auxiliadora]

<https://repositorio.uma.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12970/383/ACTIVIDAD%20ANTIMICROBIANA%20DEL%20ACEITE%20ESENCIAL%20DE%20LAS%20HOJAS%20DE%20AMBROSIA%20PERUVIANA%20WILLD.%20%28MARCO%20HEMBRA%29%20FRENTE%20A%20>



[Salmonella%20enterica%20serovar%20Typhi%20y.pdf?sequence=1&isAllowed=y](#)

Ignacio-Aloz, J. (2009) QUINOLONAS. Revista Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.

Vol. 27. Núm. 5.

<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-quinolonas-S0213005X09002468>

Martinez, L.M., Guevara, J., Moreno, L. (2018) ¿Conocemos todas las interacciones farmacológicas?

El transportador OATP1B1. *Revista Farmaceuticos Comunitarios*, Vol. 10 N.4 2018. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria.

<https://www.farmaceuticoscomunitarios.org/en/system/files/journals/1632/articles/fc2018-10-4-06conocemos-interacciones.pdf>

Medina-García, D. y García-Carranza, F. S. (2021) Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos de un hospital de Chihuahua, México. Artículo original *Med Int Méx.* 2021; 37 (4): 494-505.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim214e.pdf>

Miranda Garcia, Ma. C. (2013) *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido.

Resistencia. *Sanid. Mil.* vol.69 no.4 Madrid oct./dic. 2013 <https://dx.doi.org/10.4321/S1887-85712013000400003>

Muñoz-Cuevas, H. (2011) Sinergia y adición en anestesiología. *Farmacología en anestesia. Revista Mexicana de Anestesiología*, Vol. 34 pp S195-S199.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2011/cmas111aw.pdf>

Napa, L.A., Calsina, C., Mirko, D. (2021) Relación entre el Ácido Cafeico y los antibióticos Ciprofloxacino y Kanamicina sobre el crecimiento de *Escherichia coli*. [Tesis de Licenciatura, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas]

https://repositorioacademico.upc.edu.pe/bitstream/handle/10757/658797/Napa_AL.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Nayim, Paul, Mbaveng, Armelle T., Wamba, Brice E. N., Fankam, Aimé G., Dzotam, Joachim K., Kuete, Victor, Antibacterial and Antibiotic-Potentiating Activities of Thirteen Cameroonian Edible Plants against Gram-Negative Resistant Phenotypes, *The Scientific World Journal*, 2018, 4020294, 14 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4020294>



- Nilson Dos Santos, L. (2020) AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA PRÓPOLIS DA ABELHA NATIVA TUBI, *Scaptotrigona aff. postica* (LATREILLE, 1807) FRENTE ÀS BACTÉRIAS *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* e *Escherichia coli*. [Tesis de Postgrado, UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI-UNIVATES] <https://www.univates.br/bduserver/api/core/bitstreams/b4cf557c-34d7-44fe-bfa7-cec1b06e48c7/content>
- Nuñez, J.I., Umanzor, A.G. (2020) ESTUDIO DEL EFECTO ANTIBIOTICO DE UN EXTRACTO DE PROPOLEOS Y CIPROFLOXACINA CONTRA *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. [Tesis de Licenciatura, Universidad de El Salvador] <https://oldri.ues.edu.sv/id/eprint/23076/1/16103793.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (2015) Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) <https://www.who.int/initiatives/glass>
- Organización Mundial de la Salud (17 de noviembre del 2021) Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Organización Mundial de la Salud (17 de noviembre del 2021) Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Organización Mundial de la Salud (9 de diciembre 2022) Un informe pone de relieve el aumento de la resistencia a los antibióticos en infecciones bacterianas que afectan al ser humano y la necesidad de mejorar los datos al respecto. <https://www.paho.org/es/noticias/9-12-2022-informe-pone-relieve-aumento-resistencia-antibioticos-infecciones-bacterianas>
- Organización Mundial de la Salud. (21 de noviembre del 2023). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (2022) Resistencia antimicrobiana en México 2017 a 2020. Universidad Nacional Autónoma de México. <http://www.puis.unam.mx/divulgacion/docs/reportePUCRA17a20.pdf>
- Ponnian Stanely Mainzen Prince, Hansi Priscilla, Periathambi Thangappan Devika (2009) Gallic acid prevents lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in Wistar rats, *European Journal of Pharmacology*, Volume 615, Issues 1–3, 2009, Pages 139-143, ISSN 0014-2999,

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.05.003>.

- Quiñones, M., Miguel, M. y A. Aleixandre (2012) Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2012;27(1):76-89 ISSN 0212-1611. https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n1/09_revision_08.pdf
- Ramón, Carolina, & Gil-Garzón, Maritza Andrea. (2021). Efecto de los parámetros de operación de la extracción asistida por ultrasonido en la obtención de polifenoles de uva: una revisión. *TecnoLógicas*, 24(51), 263-277. Epub October 11, 2021. <https://doi.org/10.22430/22565337.1822>
- Renata Choińska, Katarzyna Dąbrowska, Renata Świsłocka, Włodzimierz Lewandowski, Artur H Świergiel . Antimicrobial Properties of Mandelic Acid, Gallic Acid and their Derivatives. *Mini Rev Med Chem* . 2021;21(17):2544-2550
- Rodríguez Carranza, R. (2015) Ciprofloxacina: antimicrobianos *Vademécum Académico de Medicamentos*. McGraw-Hill.
- <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90368602>
- Rodriguez, L. M., Ruiz, N. Sangoi, D., Guerrero, A.M., Ciangherotti, C., Bermudez, J., Araujo, M. L. Israel, A. y Bor, M. (2023) Efecto comparativo de la actividad antioxidante del Ácido Gálico y diferentes Alquigalatos. *Revista Facultad de Farmacia, UCV*. http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff/article/view/26847/144814492719
- Surco Laos, F., Santa María, S., Valle Campos, M., & Chávez Orellana, S. (2023). Caulerpa filiformis (Suhr) Hering una nueva opción antibacteriana. *Revista Cubana de Farmacia*, 56(2). Recuperado de <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/858/530>
- Tello, A., Torres, W. (2021) EFECTO ANTIBACTERIANO IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS FLORES DE Lantana camara L “HIERBA DE LA MAESTRANZA” SOBRE Escherichia coli, EN EL LABORATORIO MICROCLIN TRUJILLO, 202. [Tesis de Licenciatura, Universidad Roosevelt]
- <https://repositorio.uroosevelt.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14140/578/Tesis%20Andrea-Walter.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Vidal, S. (2019) Sinergismo farmacológico entre extractos vegetales y cloxacilina frente a Staphylococcus aureus resistente a meticilina. [Tesis de Licenciatura, Universidad Miguel



Hernandez] <https://dspace.umh.es/bitstream/11000/6902/1/TFG%20FINAL.pdf>

Wamba BEN, Nayim P, Mbaveng AT, Voukeng IK, Dzotam JK, Ngalani OJT, Kuete V. (2018) Syzygium jambos Displayed Antibacterial and Antibiotic-Modulating Activities against Resistant Phenotypes. Evid Based Complement Alternat Med. 2018 Mar 7;2018:5124735. doi: 10.1155/2018/5124735. PMID: 29707033; PMCID: PMC5863293.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707033/>

Wang, YC. (2014). Medicinal plant activity on Helicobacter pylori related diseases. World Journal of Gastroenterology, 20(30), 10368.

https://www.researchgate.net/publication/264866193_Medicinal_plant_activity_on_Helicobacter_pylori_related_diseases/doi.org/10.3389/fnut.2021.748031

