

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2025,
Volumen 9, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

POTENCIACIÓN DEL EFECTO DE DIFERENTES ANTIBIÓTICOS EN PRESENCIA DE ÁCIDO GÁLICO VS STAPHYLOCOCCUS AUREUS, IN VITRO

**POTENCIACIÓN DEL EFECTO DE DIFERENTES
ANTIBIÓTICOS EN PRESENCIA DE ÁCIDO GÁLICO VS
STAPHYLOCOCCUS AUREUS, IN VITRO**

Georgina Almaguer Vargas

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo México

José Ramón Montejano Rodríguez

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo México

Marco Antonio Becerril Flores

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo México

Saraí Ríos Gómez

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo México

Lesly Valeria Morales Celis

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo México

José Ramon Ethoan Montejano Almaguer

Instituto Politécnico Nacional

Daria Czeczuk

Universidad Médica de Varsovia. Varsovia, Polonia.

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i3.17597

Potenciación del efecto de diferentes antibióticos en presencia de ácido gálico Vs *Staphylococcus aureus*, *in vitro*

Georgina Almaguer Vargas¹

georgina_almaguer5910@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-0396-752X>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
México

José Ramón Montejano Rodríguez

jose_montejano5902@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-5744-381X>

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.
México

Saraí Ríos Gómez

ri420922@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0009-0007-1649-5924>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
México

Lesly Valeria Morales Celis

mo464054@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0009-0005-1983-6339>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
México

José Ramon Ethoan Montejano Almaguer

jmontejanoa1500@alumno.ipn.mx

<https://orcid.org/0009-0004-8705-4657>

Instituto Politécnico Nacional
México

Daria Czczuk

dczczuk@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-7855-1169>

Universidad Médica de Varsovia. Varsovia,
Polonia.

RESUMEN

La resistencia bacteriana a los antibióticos es una realidad contundente. La Organización Mundial de la Salud la considera una de las 10 principales amenazas a la salud pública. Los mecanismos de adaptación bacteriana contra la actividad de los antibióticos están ganando la batalla en la terapéutica contra las enfermedades infecciosas bacterianas. El antibiótico cloranfenicol es uno de ellos y este ha sido considerado otra vez como una alternativa para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es probar principios activos presentes en fuentes naturales *in vitro* y que, combinados con antibióticos, potencien el efecto antimicrobiano de los mismos. La prueba utilizada para la determinación de sensibilidad a antibióticos fue el método de difusión en disco “Kirby-Bauer”. Los resultados obtenidos muestran que la resistencia bacteriana expuesta por *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ante la actividad de diversos antibióticos, se vio disminuida de manera significativa en presencia de ácido gálico a las diferentes concentraciones usadas (0.07 g/L, 0.25g/L y 0.05g/L). Destacando dicho efecto para penicilina, cefalotina, Cefotaxima, Sulfametoxazol/Trimetoprim y cloranfenicol

Palabras clave: resistencia bacteriana, antibiótico, staphylococcus aureus, kirby-bauer

¹ Autor principal

Correspondencia: jose_montejano5902@uaeh.edu.mx

Potenciación del efecto de diferentes antibióticos en presencia de ácido gálico Vs *Staphylococcus aureus*, in vitro

ABSTRACT

Bacterial resistance is a compelling reality. The World Health Organization considers it among the top 10 threats to public health. Bacterial adaptation mechanisms against the activity of antibiotics are winning battles in therapeutics opposite bacterial infectious diseases. Chloramphenicol is one of the antibiotics and it has again been considered an alternative for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Therefore, the purpose of this review is to test active principles from natural sources in vitro and testify if combined with antibiotics, increases their antimicrobial effect. The test used to determine antibiotic sensitivity was the “Kirby-Bauer” disk diffusion method. The results obtained show that the bacterial resistance shown by *Staphylococcus aureus* to the activity of various antibiotics was significantly reduced in the presence of gallic acid at the different concentrations used (0.07 g/L, 0.25 g/L and 0.05 g/L). This effect was highlighted for penicillin, cephalothin, cefotaxime, sulfamethoxazole/trimethoprim and chloramphenicol

Keywords: bacterial resistance, antibiotic, *Staphylococcus aureus*, Kirby- Bauer

Artículo recibido 15 marzo 2025

Aceptado para publicación: 18 abril 2025



INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la resistencia a los antimicrobianos (RAM) surge cuando las bacterias, los virus, los mohos y los parásitos evolucionan y cambian a lo largo del tiempo dejando de responder a los medicamentos, lo que hace más difícil el tratamiento de las infecciones e incrementa el riesgo de propagación de enfermedades, apareciendo formas graves de enfermedades e incremento en muertes (OMS 2021). Existen 2 tipos de mutaciones en el ADN bacteriano-causantes de la RAM: reordenamiento genético y adquisición de material genético a través de vías de transferencia genética horizontal (HGT), y esta última puede ser de tres tipos, todos de naturaleza genómica por los cuales se puede generar resistencia bacteriana: conjugación, transducción y transformación (Graf et al., 2019). Es así como este problema se vuelve cada vez más crítico constituyéndose como una de las situaciones más graves en centros hospitalarios representando altos porcentajes tanto en morbilidad y mortalidad no solo a nivel nacional, sino también a nivel mundial.

Staphylococcus aureus se constituye como el principal agente etiológico de infecciones piógenas en piel, osteomielitis, infecciones profundas, artritis séptica, abscesos, neumonía, endo y pericarditis, meningitis, así como intoxicaciones alimenticias, escarlatina, síndrome de piel escaldada y síndrome de choque tóxico, con consecuencias sumamente importantes en cuanto a la prolongación de la estancia hospitalaria e inclusive el aumento en las tasas de mortalidad. Esta especie de estafilococo ha desarrollado resistencia ante los tratamientos convencionales que se usan para combatir las infecciones provocadas por el mismo, incluyendo betalactámicos, glucopéptidos y oxazolidinonas principalmente; dicha bacteria cuenta con un índice de contagio y capacidad de adaptación a cualquier hospedero altamente significativo (Mlynarczyk et al., 2022). La medicina tradicional en México ha sido usada por décadas para tratar infecciones provocadas por diversos agentes infecciosos, incluidas las bacterias, con la conciencia de que los principios activos presentes en las plantas pueden ser usados para el tratamiento de dichos padecimientos (López et al., 2023). México se encuentra en el cuarto lugar a nivel mundial con 23,314 especies, distribuidas en 2,854 géneros, 297 familias y 73 órdenes (Villaseñor et al., 2016) Estadísticas realizadas en los últimos años, demuestran que alrededor de 28 187 especies de plantas son utilizadas en la medicina con fines curativos, lo que representa un 7.5% de las plantas del planeta tierra, dichas plantas cuentan con propiedades terapéuticas gracias a la presencia de alcaloides, fenoles,



terpenos, saponinas etc. (Porrás et al., 2021). Dentro de los principios activos presentes en plantas podemos encontrar compuestos que presentan actividad antimicrobiana, como la quercetina, que es un flavonoide principalmente encontrado en la cebolla, col rizada o manzanas; cuenta con actividad antimicrobiana particularmente para aquellas infecciones que afectan el aparato gastrointestinal, respiratorio, urinario y tegumentario, combate a microorganismos como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus sanguinis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Prevotella intermedia* (Nguyen et al., 2022); también podemos encontrar el crisofanol (antraquinona) en la sábila, quien tiene actividad antibiótica contra *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (Prateeksha et al., 2019), de igual manera tenemos al ácido cafeico, ácido tánico, ácido clorogénico, umbelliferona, apigenina, herniarina, luteolina o carotenos presentes en la manzanilla quienes atacan a bacterias como: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (Vara et al., 2019). Existen trabajos de investigación que analizan el efecto de los antibióticos en presencia de este tipo de principios activos. Otro principio activo que está siendo objeto de investigación por sus extensas propiedades antimicrobianas, es el ácido gálico, el cual está presente en muchos alimentos de origen natural como la granada, nuez, uva, arándanos, etc; y es usado para tratar diversas infecciones causadas por estreptococo que aquejan a muchos pacientes. El ácido gálico (polifenol) se encuentra en diversas plantas principalmente de las familias: *Anacardiaceae*, *Fabaceae* y *Myrtaceae*. Este metabolito cuenta con diversas propiedades: actividad anticancerígena, antiulcerosa, antiinflamatoria, reduce de daño neuronal, antifúngica, y antimicrobiana principalmente contra *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria innocua*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter spp.*, y *Pseudomonas* (Wianowska et al., 2023). Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es evaluar la potenciación del efecto antimicrobiano del cloranfenicol en presencia de ácido gálico contra *Staphylococcus aureus*, en un modelo *in vitro*.

METODOLOGIA

1.- Bacteria y medios de cultivo

Se trabajó con la cepa bacteriana de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Se llevó a cabo un “subcultivo” o “repique” usando Agar de Müeller-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 Müeller – 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 (1.5×10^8 UFC/ml). (La escala se preparó de acuerdo con 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 1.5×10^8 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 Müeller-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 *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 a la caja de petri con el medio sólido de cultivo (Agar) Müeller-Hinton; la alícuota se distribuye homogéneamente sobre la superficie del Agar (abasto) ,y se incubó en estufa bacteriológica en posición invertida a $35^\circ \pm 2^\circ$ C durante 24 horas. Todas las pruebas se realizaron por triplicado.

5.- Control Positivo

Se preparó el medio de cultivo Agar Müeller-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 1 ml de la suspensión bacteriana previamente estandarizada (0.5 en la escala



de Mc Farland) de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 distribuyendo homogéneamente sobre la superficie del Agar (abasto), posteriormente se incubó en estufa bacteriológica en posición invertida a $35^{\circ} \pm 2^{\circ}$ 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 combinados (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 combinado y se incubó en estufa bacteriológica en posición invertida a $35^{\circ} \pm 2^{\circ}$ 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 combinado y se incubó en estufa bacteriológica en posición invertida a $35^{\circ} \pm 2^{\circ}$ 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 medición del halo de inhibición, del crecimiento de los microorganismos en milímetros con vernier electrónico, y se determinó el porcentaje de inhibición de los extractos aplicando la fórmula:

% Inhibición= Diámetro del control positivo con antibiograma (mm) – Diámetro del control negativo con antibiograma (mm)

RESULTADOS

Tras el método de siembra por abasto para determinar el crecimiento de *Staphylococcus aureus* en Agar de Müller-Hinton en presencia y ausencia de ácido gálico, se obtuvieron los siguientes resultados.



La figura 1 muestra el crecimiento homogéneo de la cepa de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, sobre la superficie del agar no selectivo, Mueller Hinton. Los experimentos fueron realizados por triplicado. Periodo de incubación 24 horas, temperatura de 37°C.

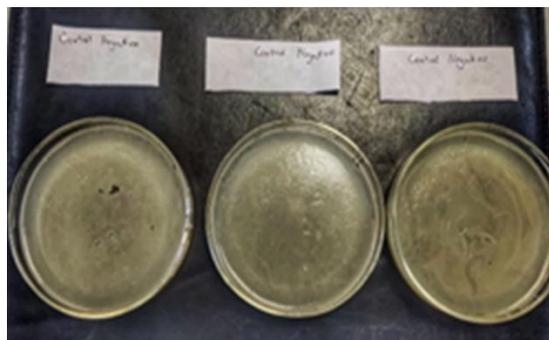


Figura 1.- Cultivo de *Staphylococcus aureus* (Control negativo) Agar Müller-Hinton. Siembra por abasto ajustada a escala de Mc Farland 1.5×10^8 . Prueba realizada por triplicado.

La figura 2 nos muestra los resultados obtenidos sobre el crecimiento de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 en medio no selectivo (Mueller-Hinton) en presencia de ácido gálico a concentración de 0.07 g/L, muestran el crecimiento de colonias bacterianas dispersas y aisladas sobre toda la superficie del agar. Pruebas realizadas por triplicado. Periodo de incubación 24 horas, temperatura de 37°C.



Figura 2.- Crecimiento de *Staphylococcus aureus* (control negativo). Agar Müller-Hinton enriquecido con ácido gálico 0.07 g/L. Si Siembra por abasto ajustada a escala de Mc Farland 1.5×10^8 .

La figura 3 nos muestra los resultados obtenidos sobre el crecimiento de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 en medio no selectivo (Agar Müller-Hinton) en presencia de ácido gálico a concentración de 0.25 g/L, se observa en dos de las tres pruebas realizadas una inhibición del 100% sobre el crecimiento de la bacteria y en una de ellas se observa el crecimiento aislado de 10 colonias. Periodo de incubación 24 horas, temperatura de 37°C.

En la figura 4 podemos observar el resultado sobre el crecimiento de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 en presencia de ácido gálico a concentración de 0.5 g/L en Agar Müller-Hinton; se puede observar nulo crecimiento de la bacteria sobre el medio de cultivo. Prueba realizada por triplicado. Periodo de incubación 24 horas, temperatura de 37°C.

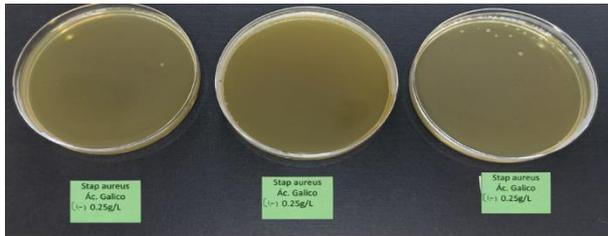


Figura 3.- Crecimiento de *Staphylococcus aureus* (Control negativo) Agar Mueller-Hinton enriquecido con ácido gálico 0.25 g/L. Control negativo de ácido gálico. Siembra por abasto ajustada a escala de Mc Farland 1.5×10^8 .

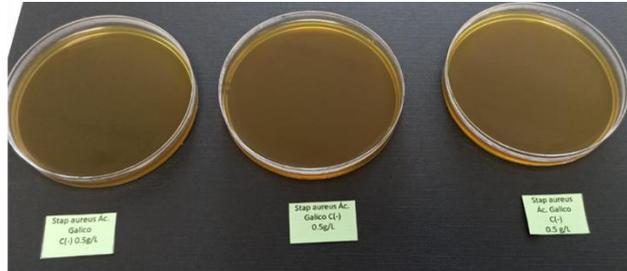
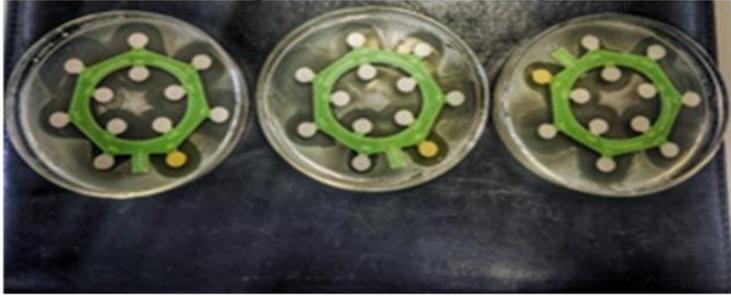


Figura 4.- Crecimiento de *Staphylococcus aureus* (Control negativo) Agar Mueller-Hinton enriquecido con ácido gálico 0.5 g/L. Control negativo de ácido gálico. Siembra por abasto ajustada a escala de Mc Farland 1.5×10^8 .

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran el efecto antimicrobiano de diferentes antibióticos contra *Staphylococcus aureus* (*in vitro*). Se puede observar en la Tabla número 1, el halo de inhibición en presencia del antibiótico en Agar simple (control) y adicionado con Ácido gálico. El uso del ácido gálico a diferentes concentraciones y en presencia de los diferentes antibióticos, incrementa el halo de inhibición de cada uno de ellos con respecto al control, lo cual indica un incremento del efecto antimicrobiano.

Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Amikacina	17.55	19	19	19
Ampicilina	10.72	14.08	15	15
Cefalotina	28.06	39.18	16.40	19
Cefotaxima	19.97	23.52	32.82	26.90
Cloranfenicol	20.63	28.06	28	28
Dicloxacilina	0	5.57	5.4	3
Gentamicina	17.33	21.31	24.12	24.62
Netilmicina	16.63	20.86	19.80	21
Sulfametoxazol/Trimetoprim	18.52	24.03	29.40	29.4
Penicilina	24.09	29.60	30	30

Tabla 1. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.



Prueba de sensibilidad a antibióticos con discos combinados. Crecimiento de *Staphylococcus aureus* (Control negativo) Agar Mueller-Hinton simple. Siembra por abasto ajustada a Escala de Mc Farland 1.5×10^8 . Se resalta la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* en presencia de diferentes antibióticos.



Prueba de sensibilidad a antibióticos con discos combinados. Crecimiento de *Staphylococcus aureus* Agar Mueller-Hinton enriquecido con Ácido gálico 0.07g/L. Siembra por abasto ajustada a Escala de Mc Farland 1.5×10^8 .

Como se puede observar en la tabla número 2 el antibiótico amikacina a dosis de 30 $\mu\text{g/ml}$ inhibe el crecimiento de *Staphylococcus aureus* con un halo de inhibición que lo refiere como sensible, pero el halo de inhibición en presencia de ácido gálico se ve incrementado hasta en un 12%, para las tres concentraciones usadas de gálico.

Tabla de comparación 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 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Amikacina	17.55	19	19	19

Tabla 2. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L, en presencia de Amikacina. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

La tabla número3 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Staphylococcus aureus* en presencia de Ampicilina 10 µg/ml. El control positivo nos muestra un diámetro del halo de inhibición que lo refiere como resistente. En presencia de ácido gálico 0.07g/L, 0.25g/L y 0.5g/L no se observa un aumento significativo del diámetro del halo de inhibición que pudiera incrementar el efecto a intermedio o sensible.

Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Ampicilina	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	10µg/ml	28	0	29
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Ampicilina	10.72	14.08	15	15

Tabla 3. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

La tabla número 4 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Staphylococcus aureus* en presencia de cefalotina 30 µg/ml. El control positivo nos muestra un diámetro del halo de inhibición que lo refiere como sensible. En presencia de ácido gálico al 0.07g/L el diámetro del halo se ve incrementado en un 39%. Con la concentración de 0.25g/L se observa una disminución del diámetro en un 58%, respecto al control. Con la concentración de 0.5g/L se observa una disminución del diámetro del halo en un 64% con respecto al control.



Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Cefalotina	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	30 µg/ml	14	17	18
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Cefalotina	28.06	39.18	16.40	19

Tabla 4. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L, en presencia de cefalotina. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

La tabla número 5 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Staphylococcus aureus* en presencia de Cefotaxima 30 µg/ml. El diámetro del halo de inhibición nos muestra un efecto antimicrobiano que lo refiere como sensible. En presencia de ácido gálico a la concentración 0.07g/L el diámetro del halo de inhibición se ve incrementado en un 17.77%, la concentración de 0.25g/L muestra un aumento del halo de inhibición en un 64.34% y con la concentración de 0.5g/L un incremento del 34.70%, con respecto al control

Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Cefotaxima	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	30 µg/ml	14	15-22	23
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Cefotaxima	19.97	23.52	32.82	26.90

Tabla 5. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L, en presencia de cefotaxima. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

La tabla número 6 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Staphylococcus aureus* en presencia de Cloranfenicol 30 µg/ml. El diámetro del halo de inhibición nos muestra un efecto antimicrobiano que lo refiere como sensible. En presencia de ácido gálico a la concentración 0.07g/L el diámetro del halo de inhibición se ve incrementado en un 36%, efecto que se mantiene a las concentraciones de 0.25g/L y 0.5g/L.

Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Cloranfenicol	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	30 µg/ml	12	13-17	18
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Cloranfenicol	20.63	28.06	28	28

Tabla 6. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L, en presencia de Cloranfenicol. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

La tabla número7 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Staphylococcus aureus* en presencia de Dicloxacilina 1 µg/ml. El efecto antimicrobiano del control positivo es nulo y en presencia de ácido gálico a las concentraciones de 0.07g/L ,0.25g/L y 0.5g/L no se observa un aumento significativo del diámetro del halo de inhibición.

Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Dicloxacilina	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	1 µg/ml	18	-	30
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Dicloxacilina	0	5.57	5.4	3

Tabla 7. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L, en presencia de Dicloxacilina Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

La tabla número8 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Staphylococcus aureus* en presencia de Gentamicina 10 µg/ml. El efecto antimicrobiano es el esperado para el antibiótico de prueba y demostrado por el diámetro del halo de inhibición en el agar. En presencia de ácido gálico a la concentración 0.07g/L el diámetro se ve incrementado en un 29%. Con la concentración de 0.25g/L se observa un aumento del diámetro del halo en un 39%, con respecto al control. Con la concentración de 0.5g/L se observa un aumento del diámetro del halo en un 42%.



Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Gentamicina	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	10 µg/ml	12	13 - 14	15
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Gentamicina	17.33	21.31	24.12	24.62

Tabla 8. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L, en presencia de Gentamicina. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

La tabla número 9 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Staphylococcus aureus* en presencia de Netilmicina 30 µg/ml. El control positivo nos muestra un diámetro del halo de inhibición que lo refiere como sensible. En presencia de ácido gálico a la concentración 0.07g/L el diámetro del halo de inhibición se incrementó en un 25%. Con la concentración de 0.25g/L se observa un aumento del diámetro del halo en un 19%, respecto al control. Con la concentración de 0.5g/L se aumenta el diámetro del halo en un 26%.

Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Netilmicina	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	30 µg/ml	12	13 - 14	15
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Netilmicina	16.63	20.86	19.80	21

Tabla 9. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L, en presencia de Netilmicina. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

La tabla número 10 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Staphylococcus aureus* en presencia de Sulfametoxazol/Trimetoprima 25 µg/ml. El control positivo nos muestra un diámetro del halo de inhibición que lo refiere como sensible. En presencia de ácido gálico a la concentración de 0.07g/L el diámetro del halo de inhibición se incrementó en un 29% con respecto al control positivo. Con la concentración de 0.25g/L se observa un aumento del diámetro del halo en un 58%, y con la dosis de 0.5g/L, mayor a 58%.



Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Sulfametoxazol/Trimetoprima	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	25 µg/ml	10	11 - 15	16
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Sulfametoxazol/Trimetoprima	18.52	24.03	29.40	29.4

Tabla 10. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L, en presencia de Sulfametoxazol/Trimetoprima. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

La tabla número 11 muestra los diámetros de los halos de inhibición obtenidos para *Staphylococcus aureus* en presencia de penicilina 10 U.I/ml. El diámetro del halo de inhibición del control positivo fue menor al marcado como sensible para el antibiograma, mostrando una disminución del 3 %, con respecto al dato de sensible en el inserto. En presencia de ácido gálico a la concentración de 0.07g/L el diámetro del halo de inhibición se incrementó en un 23% con respecto al control positivo. Con la concentración de 0.25g/L y 0.5g/L se observa un aumento del diámetro del halo hasta en un 74%.

Tabla de comparación de Halos de sensibilidad en mm (CLSI)- Clinical and Laboratory Standards Institute-				
Penicilina	Concentración	R (Resistente)	I (Intermedio)	S (Sensible)
	10 U.I/ml	28	0	29
HALO DE INHIBICIÓN (mm)				
Antibiótico	Control positivo	Ácido gálico 0.07 g/L	Ácido gálico 0.25 g/L	Ácido gálico 0.5 g/L
Penicilina	24.09	29.60	30	30

Tabla 11. Resultados de antibiograma contra *Staphylococcus aureus* en agar Mueller-Hinton simple y enriquecido con ácido gálico a concentraciones de 0.07 g/L; 0.25 g/L y 0.5g/L, en presencia de penicilina. Los valores mostrados representan la media de tres experimentos.

DISCUSIÓN

Los antibióticos son sustancias químicas obtenidas a partir de organismos vivos, los cuales son destinados a tratar infecciones de origen bacteriano gracias a sus diferentes mecanismos de acción (inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana, alteración de la membrana citoplasmática, inhibición de la síntesis proteica, alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos, bloqueo de la síntesis de factores metabólicos e inhibidores de betalactamasas) (Calvo et al., 2009). Hoy día contamos con una amplia gama de antibióticos que se divide en diferentes familias: sulfamidas, aminoglucósidos,



betalactámicos, glucopéptidos, lincosamidas, macrólidos, nitroimidazol, oxazolidinona, rifampicina, macrólidos, tetraciclinas, anfenicoles, etc., dando como resultado una mayor esperanza de vida para los pacientes, reducción de gastos y estancia hospitalaria, aminorando y controlando la resistencia bacteriana.

Es importante mencionar que la resistencia bacteriana a los antibióticos se ha posicionado como un problema de alto impacto y que amenaza la vida, no solo humana, sino también animal generando un problema de salud pública importante a nivel mundial. La definición de resistencia bacteriana se refiere al hecho de que un microorganismo no ve afectado su crecimiento o su vida a las dosis de antibióticos que eran comúnmente usadas para eliminarlo. En el año 2021 la OMS emitió un comunicado en el que expresa que la resistencia a los antimicrobianos surge cuando los agentes bacterianos cambian a lo largo del tiempo y dejan de responder a los medicamentos suscitando la ineficacia de estos y ocasionando la muerte del huésped (OMS 2021), esto tiene dos tipos de vertientes de mutaciones en el ADN bacteriano: a) reordenamiento genético y b) adquisición de material genético a través de vías de transferencia genética horizontal (HGT), teniendo esta última 3 submétodos por los cuales se puede generar resistencia bacteriana: conjugación, transducción y transformación (Graf et al., 2019).

La OMS publicó en el año 2016 una lista de las bacterias que habían alcanzado una alta tasa de resistencia en los últimos tiempos, siendo: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus*, siendo estas dos últimas, las de mayor importancia por sus altos índices de mortalidad (López et al., 2022). En el año 2019 se tuvieron 1.27 millones de muertes a nivel mundial que fueron relacionadas directamente con la resistencia bacteriana (Murray et al., 2022), en este mismo año se incluyó en el marco de seguimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) un nuevo indicador sobre la resistencia a los antimicrobianos: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) presentó una tasa mediana observada de 12.11% (OMS 2021). El gobierno de Reino Unido argumenta que para el año 2050 la resistencia bacteriana podría matar a 10 millones de personas a nivel mundial (Murray et al., 2022).

En 2019 se realizó un estudio en un hospital privado de tercer nivel de atención, ubicado en la ciudad de Chihuahua, Chihuahua, México, en el cual se aislaron 156 bacterias de diferentes medios (orina, exudado de herida, hemocultivo, secreción bronquial, etc.) provenientes de pacientes hospitalizados,



teniendo como aislados más frecuentes a *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* y *K. pneumoniae*, demostrando que dicho problema es de mayor complejidad en pacientes con enfermedades respiratorias y sepsis. Fue alarmante observar que solo 1 de 4 aislamientos de bacterias no presentó multirresistencia a los antibióticos mientras que de las 33 especies aisladas solamente 3 no presentaron ningún nivel de resistencia, confirmando la gravedad de la situación en el norte de México que conlleva a una alta tasa de mortalidad (Camacho et al., 2021).

En un estudio realizado en Laboratorio de Microbiología del Hospital Docente-Clínico-Quirúrgico “Aleida Fernández Chardiet”, del municipio de Güines provincia Mayabeque demuestra un porcentaje de cero resistencias de *Staphylococcus aureus* cultivado en Agar sangre, Agar chocolate y Agar MacConkey. De 60 muestras recolectadas, solo seis resultaron positivas a *S. aureus*. Las pruebas de perfil de resistencia de estas muestras mostraron resultados de 0 resistentes y 5 sensibles a cloranfenicol, 5 resistentes y 1 sensible a eritromicina, 2 resistentes y 4 sensibles a cefoxitina, 2 sensibles a tetraciclina, 1 sensible a gentamicina, 1 sensible a sulfa/trimetroprim, 1 sensible a ciprofloxacino y 1 sensible a levofloxacino, utilizando el método de difusión en gel Kirby- Bauer (Marrero et al. 2024). En este trabajo al igual que en el realizado por nuestro equipo de investigación, se puede observar que, en la prueba de sensibilidad a antibióticos, al usar la concentración normal de antibiótico presente en el disco, se pudo observar sensibilidad al mismo, sin embargo, se logro potenciar dicho efecto al combinarlos con el ácido gálico.

En el año 2022 se realizó un estudio en 46 hospitales mexicanos durante la pandemia SARS-CoV-2 (COVID-19) (5 institutos nacionales, 11 hospitales de alta especialidad, 17 hospitales generales, 7 hospitales materno-infantiles y 6 laboratorios externos) quienes proporcionaron perfiles de sensibilidad antimicrobiana en muestras provenientes de diferentes medios (sangre, orina, muestras respiratorias, etc.), reuniendo datos de: *S. aureus*, *E. faecium*, *A. baumannii complex*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, y *Escherichia coli*. Estos datos de resistencia se compararon con datos preSARS-CoV-2 mostrando incremento de más de 15% en la resistencia de *S. aureus* frente a oxacilina, gentamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, linezolid, vancomicina, rifampicina, levofloxacino, eritromicina (incremento de 25.7% a 42.8%) y clindamicina. Dicho resultado evidencia las consecuencias de prescripciones incorrectas durante la pandemia SARS-CoV-2 afirmando que el 75%



de los adultos contagiados recibieron antibióticos como parte de su tratamiento, favoreciendo la resistencia bacteriana (López et al., 2022).

La población mexicana ha recurrido desde épocas ancestrales al uso de plantas medicinales (López et al., 2023), para tratar todo tipo de infecciones, que van desde simples problemas dermatológicos hasta el tratamiento de afecciones mayores, incluido el cáncer. Los metabolitos contenidos en ellas pueden brindar una fuente abundante de principios activos con características antimicrobianas, cabe mencionar, que son pocos los reportes científicos referentes a dicha actividad de los metabolitos secundarios obtenidos de plantas medicinales y menos aún en combinación con antibióticos. En el presente trabajo se evaluó el efecto antimicrobiano de diversos antibióticos en presencia de ácido gálico.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran un incremento en el halo de inhibición contra *Staphylococcus aureus* en presencia de ácido gálico, el cual se corresponde con un aumento directo de la sensibilidad de la bacteria a los diferentes antibióticos, efecto observado incluso desde la primera y más baja de las concentraciones usadas (0.07 g/L). Este resultado pudo deberse a la naturaleza polifenólica del ácido gálico, ya que estos compuestos pueden entrar fácilmente a las membranas celulares bacterianas para comenzar procesos de oxidación, hidroxilación, metoxilación, y alquilación, en proteínas bacterianas (Diniz et al., 2017), así como cambios en el perfil de permeabilidad, lisis, formación de poros y disminución de carga superficial negativa en la bacteria (Wianowska et al., 2023). Los resultados obtenidos para las diferentes concentraciones usadas en el presente trabajo muestran un efecto muchas de las veces dependiente de la dosis, y en otros casos no fue así (tabla 1).

Algunos de los resultados destacables obtenidos en presencia de ácido gálico los muestran incrementos del halo de inhibición con respecto al control negativo, para cefalotina (39.18 mm) para, 29.6 mm para penicilina y de 24.03 mm para Sulfametoxazol/ trimetoprima, lo cual indica un efecto sinérgico para dichos antibióticos.

Cabe mencionar que la adición de ácido gálico no alteró los valores de pH del medio de cultivo (Müller-Hinton), dado que se mantuvo en 7 antes y después del proceso de esterilización; lo cual indica que el pH no es un factor que influya en el crecimiento bacteriano en la placa y que el aumento del efecto antimicrobiano es atribuido directamente a la presencia de ácido gálico.



Un estudio realizado para medir la actividad antimicrobiana de polifenoles, en específico el ácido gálico (sintetizado enzimáticamente), contra la cepa de *S.aureus* (ATCC 29213) probando diferentes concentraciones (100, 200, 400, 600, 800, 900 y 1000 mg/L) del mismo, y en donde la actividad antimicrobiana se determinó por la técnica de microdilución en placa para determinar la CMI, se pudo observar que a la concentración de 600 mg/L, se obtuvo la mayor inhibición microbiana con el uso del polímero que contenía ácido gálico. El efecto antimicrobiano observado por Villalpando coincide con el obtenido en el presente trabajo al momento de confirmar que los polifenoles como el ácido gálico muestran dicho efecto, a pesar de que las técnicas usadas fueron diferentes (Villalpando et al., 2016).

El trabajo realizado por Daud et al (2008) probando el extracto etanólico de la parte aérea (hojas) de *Polylepis australis Bitter* (tabaquillo) demostraron actividad antimicrobiana del extracto contra *S. aureus*. Todas las pruebas se realizaron por triplicado. La actividad antimicrobiana se determinó por método de difusión en disco, prueba de Kirby- Bauer (antibiograma), usando como control positivo a Cloranfenicol en concentración de 30 µg/mL y como control negativo etanol al 70%. Los resultados obtenidos del extracto alcohólico de las hojas de *P. australis* mostraron un halo de inhibición de 8-11 mm de diámetro en comparación con cloranfenicol quien hizo un halo de 22-23 mm. Los resultados de dichos estudios confirman los nuestros, ya que la actividad antimicrobiana de los discos en nuestro estudio incrementó en presencia de ácido gálico en sus 3 concentraciones (0.07/0.25/0.5 g/L de ácido gálico + Antibiótico).

Estudios realizados por Diniz en su trabajo titulado “Fruit flavonoids as modulators of norfloxacin resistance in *Staphylococcus aureus* that overexpresses Nora” demostraron que el uso del extracto de arándano rico en compuestos fenólicos contra *S. aureus* mostró actividad antimicrobiana, en la prueba de sensibilidad a antibióticos por difusión en disco. Las pruebas se realizaron por triplicado. (Diniz et al., 2017). Trabajo que reitera que los compuestos fenólicos poseen actividad antimicrobiana y que al igual que los resultados de nuestro trabajo el compuesto fenólico representado por el ácido gálico mostró modificaciones en el crecimiento bacteriano.

En el año 2013 Diarra M. S. publica el trabajo “*In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cranberry press cake extracts alone or in combination with β -lactams against *Staphylococcus aureus*”, dicho trabajo demostró el efecto de los compuestos fenólicos presentes en los arándanos sobre los perfiles



transcripcionales de *S. aureus* ATCC 29213 y cepas secuenciadas de MRSA COL y N315, aislados de mastitis bovina. Observó que la fracción de arándano FC111 aumentó la actividad inhibidora de amoxicilina y oxacilina contra cepas de *S. aureus* probadas sus resultados en un modelo murino de infección de mastitis, mostrando una sinergia clara entre ambos mediado por el gen *mecA*. Concluyendo que NC90 y la fracción FC111 de arándano (CMI de 2 mg/MI) son bactericidas y afectan la transcripción de genes regulados por *VraS/R* al estrés de la pared celular, induciendo la despolarización de membrana bacteriana tal como lo hace la daptomicina y con la alteración de la biosíntesis de la pared celular similar a otros antibióticos conocidos que actúan sobre la misma, proponiendo así el uso terapéutico potencial de una combinación de β -lactámicos y un extracto de arándano de fácil preparación contra infecciones por *S. aureus* (Diarra et. al., 2013), propuesta que compartimos también en el presente trabajo usando la combinación de ácido gálico con diferentes antibióticos.

Otro estudio demostró que el ácido gálico extraído de *jaboticaba* (*Myrciaria jaboticaba*) tuvo actividad antimicrobiana. contra *S. aureus*; resultados comprobados por microscopía electrónica de barrido (SEM), mostrando que el extracto tiene efectos supresores en la fase exponencial del crecimiento bacteriano, confirmando que la utilización de ácido gálico puede ser una opción viable para combatir infecciones bacterianas. Relacionando ambos mecanismos de acción podemos intuir que los resultados obtenidos en el presente trabajo, referentes al aumento de la sensibilidad de la bacteria al antibiótico, en presencia de ácido gálico, pueden deberse a la alteración del crecimiento bacteriano por disrupción en la formación de enlaces peptídicos de N Acetil-Murámico de pared, los cuales son indispensables para la síntesis de la misma (Fleck et al., 2023); sin embargo otros trabajos sugieren en su informe, que debido a la naturaleza polifenólica de este tipo de extractos pueden entrar fácilmente a las membranas celulares bacterianas y generar actividad antimicrobiana gracias a procesos de oxidación, hidroxilación, metoxilación, y alquilación, en proteínas bacterianas (Vulgarin et al., 2006). Trabajos realizados por Rosas y colaboradores proponen que los ácidos gálicos cambian la hidrofobicidad bacteriana debido a su electrofilicidad que interactúa con los componentes de la superficie bacteriana (Rosas et al., 2017).

CONCLUSIONES:

Se observó un aumento de la actividad antimicrobiana en 9 de los 11 antibióticos testados, en presencia de ácido gálico.



El crecimiento de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 en presencia de penicilina, cefotaxima, cloranfenicol, cefalotina, sulfametoxazol/ trimetoprima, gentamicina y Netilmicina disminuyó de manera significativa cuando el medio fue enriquecido con ácido gálico, y no mostro un efecto significativo sobre el incremento de la actividad antimicrobiana en 1 de ellos (Amikacina).

Staphylococcus aureus ATCC 25923 mostro resistencia a 2 de los 11 antibióticos presentes en el antibiograma (ampicilina y dicloxacilina), aún en presencia de ácido gálico.

Por lo que en este trabajo el ácido gálico potencio el efecto de diversos grupos de antibióticos contra *Staphylococcus aureus*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Calvo, J., & Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clinica*, 27(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>
- Camacho, L. A., Portillo, J. H., Rivera, A. E., Sánchez, J. M., Franco, R., Duque, J., Velo, G., & Ishida, C. (2021). Multidrug, extended and pan-resistance to antimicrobials at the North of México. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*, 89(4), 426–434. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000304>
- Daud, A., Habib, N., & Sánchez III, A. (2008). Antimicrobial activity of leaf and bark ethanol extracts from *Polylepis australis* Bitter (queñoa). *Revista Cubana Plantas Medicinales*, 13(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962008000300006&script=sci_abstract&tlng=en
- 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>
- Diarra, M. S., Hassan, Y. I., Block, G. S., Drover, J. C. G., Delaquis, P., & Oomah, B. D. (2020). Antibacterial activities of a polyphenolic-rich extract prepared from American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) fruit pomace against *Listeria* spp. *LWT*, 123, 109056. <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2020.109056>



- Diniz, 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>
- Fleck, N., de Oliveira, W. C., Padilha, R. L., Brandelli, A., & Sant'Anna, V. (2023). Antimicrobial effect of phenolic-rich jaboticaba peel aqueous extract on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Brazilian Journal of Food Technology*, 26. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.08722>
- Graf, F. E., Palm, M., Warringer, J., & Farewell, A. (2019). Inhibiting conjugation as a tool in the fight against antibiotic resistance. In *Drug Development Research* (Vol. 80, Issue 1, pp. 19–23). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/ddr.21457>
- Khairullah, R., Rehman, S., Sudjarwo, A., Effendi, M., Ramandinianto, S., Gololodo, M., Widodo, A., Riwu, K., & Kurniawati, D. (2022). Detection of *mecA* gene and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from milk and risk factors from farms in Probolinggo, Indonesia. *F1000Research*, 11, 722. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.122225.3>
- López, L. E., Fernández, D., Franco, R., Camacho, A., Morfin, M. D. R., Rodríguez, E., Ponce-De-León, A., Ortiz, E., Rojas, F., Velázquez, M. D. C., Mena, J. P., Rodríguez, P., Bolado, E., Quintanilla, L. J., Avilés, L. K., Consuelo, S., Choy, E. V., Feliciano, J. M., Couoh, C. A., ... Garza, E. (2022). Increment Antimicrobial Resistance during the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microbial Drug Resistance*, 28(3), 338–345.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0231>
- López, Y., Almaguer, G., Montejano, J., Becerril, M., López A., Murillo, F. & Ruiz., M., (2023). *Decremento de la resistencia antimicrobiana de Pseudomona aeruginosa a diferentes antibióticos con el extracto hidroalcohólico de O majorana in vitro.*
https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i2.604
- Marrero, A. (2024). Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en hemocultivos del Laboratorio de Microbiología, Hospital Aleida Fernández Chardiet. *Revista Columna Medica.*
<https://eventosmicrobiologia.sld.cu/index.php/microbiologia/2024/paper/download/19/15>



- Mlynarczyk, B., Kowalewski, C., Krolak, A., & Marusza, W. (2022). Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8088. <https://doi.org/10.3390/ijms23158088>
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines, G., Kashef, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Nguyen, T. L. A., & Bhattacharya, D. (2022). Antimicrobial Activity of Quercetin: An Approach to Its Mechanistic Principle. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(8), 2494. <https://doi.org/10.3390/molecules27082494>
- Organización Mundial de la Salud (17 de noviembre de 2021). *Resistencia a los antimicrobianos*. Comunicado de prensa OMS. Recuperado el 14 de junio de 2024 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance#:~:text=La%20OMS%20ha%20declarado%20que,la%20aparici%C3%B3n%20de%20pat%C3%B3genos%20farmacorresistentes>.
- Porras, G., Chassagne, F., Lyles, J. T., Marquez, L., Dettweiler, M., Salam, A. M., Samarakoon, T., Shabih, S., Farrokhi, D. R., & Quave, C. L. (2021). Ethnobotany and the Role of Plant Natural Products in Antibiotic Drug Discovery. In *Chemical Reviews* (Vol. 121, Issue 6, pp. 3495–3560). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00922>
- Prateeksha, M. A., Singh, B. N., Sudheer, S., Kharwar, R. N., Siddiqui, S., Abdel-Azeem, A. M., Fernandes, L., Dashora, K., & Gupta, V. K. (2019). Chrysophanol: A Natural Anthraquinone with Multifaceted Biotherapeutic Potential. *Biomolecules*, 9(2), 68. <https://doi.org/10.3390/biom9020068>
- Rosas, E. C., Burgos, A., Noguera, L., Kačániová, M., Hernández, F., Cárdenas, J. L., & Carbonell, A. (2017). Antimicrobial activity of pomegranate peel extracts as affected by cultivar. *Journal of the science of food and agriculture*, 97(3), 802–810. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7799>



- Selvaraj, S., Amaral, J. M., & Murty, V. R. (2022). Kinetics and antimicrobial activity of gallic acid by novel bacterial co-culture system using Taguchi's method and submerged fermentation. *Archives of Microbiology*, 204(9). <https://doi.org/10.1007/s00203-022-03168-2>
- Vara, A., Sosa, R., Clara, M., Alayón, S., Nismely, M., Moreno, G., Virginia, M., & Alayón, C. (2019). Uso de la manzanilla en el tratamiento de las enfermedades periodontales. *Rev. Arch Med Camagüey*, 23(3), 403–414. <http://revistaamc.sld.cu/>
- Villalpando, A. J. (2016). *Actividad antimicrobiana de polifenoles basados en ácido gálico sintetizados enzimáticamente*. (Título Profesional, Universidad Autónoma de México). Repositorio Institucional de la UNAM. https://repositorio.unam.mx/contenidos?c=BdGWk4&d=false&q=:*.*&i=2&v=1&t=search_0&as=0
- Villaseñor, J. L. (2016). Catálogo de las plantas vasculares nativas de México. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 87(3), 559–902. <https://doi.org/10.1016/j.rmb.2016.06.017>
- Wianowska, D., & Olszowy, M. (2023). A Concise Profile of Gallic Acid—From Its Natural Sources through Biological Properties and Chemical Methods of Determination. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules28031186>

