

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2025,
Volumen 9, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE CIPROFLOXACINO EN PRESENCIA DE ÁCIDO GÁLICO CONTRA E. COLI, IN VITRO

DETERMINATION OF THE MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION OF CIPROFLOXACIN IN THE PRESENCE OF GALLIC ACID AGAINST E. COLI IN VITRO

Adán Abel González Hernández

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Georgina Almaguer Vargas

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

José Ramón Montejano Rodríguez

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Erika Paulina García Ortiz

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Marco Antonio Becerril Flores

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Rubén Israel Ambriz Curiel

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Valeria Aguilar Gutiérrez

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i4.18960

Determinación de la concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacino en presencia de ácido gálico contra *E. coli*, *in vitro*

Adán Abel González Hernández¹

go339162@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0009-0001-1774-2268>

Instituto de Ciencias de la Salud.

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Pachuca, México

Georgina Almaguer Vargas

georgina_almaguer5910@uaeh.edu.mx

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

Instituto de Ciencias de la Salud.

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Pachuca, México

José Ramón Montejano Rodríguez

jose_montejano5902@uaeh.edu.mx

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

Instituto de Ciencias de la Salud.

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.

Pachuca, México

Marco Antonio Becerril Flores

becerril@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-2322-4686>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

México

Rubén Israel Ambriz Curiel

am454397@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0009-0001-5774-8592>

Instituto de Ciencias de la Salud.

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Pachuca, México

Valeria Aguilar Gutiérrez

ag278917@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0009-0001-2289-0353>

Instituto de Ciencias de la Salud.

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Pachuca, México.

¹ Autor principal

Correspondencia: georgina_almaguer5910@uaeh.edu.mx

RESUMEN

El uso excesivo e irresponsable de antibióticos es una de las principales causas de la resistencia bacteriana como la mostrada por *Escherichia coli*, lo cual se traduce en uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial representando un alto grado de ineficiencia en los tratamientos contra este tipo de bacterias. Para este estudio se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias de ciprofloxacino y ácido gálico (GA), este último, es un metabolito secundario presente en una gran variedad de plantas y productos naturales. Se combinaron ambos compuestos mediante el método de macrodilución en caldo según el documento Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M07-A10 y se llevó a cabo un análisis espectrofotométrico a una longitud de onda de 560 nm. Se evaluaron diferentes concentraciones, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 µg/ml para ciprofloxacino y 350, 700 y 1400 µg/ml para ácido gálico. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) resultantes fueron de 2 µg/ml para ciprofloxacino y 350 µg/ml para ácido gálico, y para la combinación de ambos fue de 1 µg/ml y 350 µg/ml respectivamente. Demostrando que el efecto antibacteriano del antibiótico se ve aumentado por sinergismo con el GA, disminuyendo la CMI del mismo. Se puede concluir que la combinación de ciprofloxacino y GA puede ser una alternativa prometedora para combatir la resistencia antibacteriana mostrada por *Escherichia coli* ATCC 25922 frente al ciprofloxacino, sin embargo, se requieren estudios más específicos antes de poder aplicarse a la farmacoterapia clínica..

Palabras clave: resistencia bacteriana, concentración mínima inhibitoria, ácido galico, E. coli



Determination of the minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin in the presence of gallic acid against *E. coli in vitro*

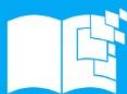
ABSTRACT

The excessive and irresponsible use of antibiotics is one of the main causes of bacterial resistance as in the case of *Escherichia coli*, which translates into one of the main public health problems worldwide, since this represents an ineffective treatment against this type of bacteria. For this study, the minimum inhibitory concentrations of ciprofloxacin, gallic Acid (GA), which is a secondary metabolite present in a great variety of plants and natural products, as well as the combination of both compounds were determined by the method of macro dilution in broth according to CLSI document M07-A10, as well as a spectrophotometric analysis at a wavelength of 560 nm. Different concentrations were evaluated, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 $\mu\text{g/ml}$ for Ciprofloxacin and 350, 700 and 1400 $\mu\text{g/ml}$ for gallic acid. The resulting minimum inhibitory concentrations (MIC) were 2 $\mu\text{g/ml}$ for ciprofloxacin and 350 $\mu\text{g/ml}$ for gallic acid and for the combination of both was 1 $\mu\text{g/ml}$ and 350 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Showing that the antibacterial effect of the antibiotic is enhanced by a synergism with GA and decreasing its MIC. In conclusion, the combination of ciprofloxacin and GA proves to be a promising alternative to combat the antibacterial resistance of *Escherichia coli* ATCC 25922. Against ciprofloxacin, however, more specific studies are required before it can be applied to clinical Pharmacotherapy.

Keywords: bacterial resistance, minimum inhibitory concentration, gallic acid, *E. coli*

Artículo recibido 17 junio 2025

Aceptado para publicación: 18 julio 2025



INTRODUCCIÓN

Actualmente la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública mundial preocupante, ya que patógenos, como bacterias, virus, hongos y parásitos muestran una menor respuesta a los medicamentos utilizados en la terapia clínica para combatir las infecciones causadas por ellos (WHO, 2020). Dicha resistencia sucede por modificaciones genéticas en los microorganismos que se aceleran con el mal uso de los antibióticos, lo cual se traduce en tratamientos ineficientes y al aumento en las complicaciones de las enfermedades infecciosas reflejándose a gran escala en un aumento en la tasa de mortalidad a nivel global, (WHO, 2024) a lo cual hay que sumarle la poca innovación en tratamientos mucho más eficaces para combatir bacterias resistentes a los antibióticos. (OMS, 2017)

Escherichia coli se incluyó en los registros de la OMS desde el 2014 dentro de la lista de microorganismos prioritarios para su vigilancia debido al incremento de resistencia a antibióticos, especialmente a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. (WHO, 2014). Dicha bacteria Gram negativa aún siendo parte de la microbiota intestinal, puede convertirse en un patógeno oportunista capaz de causar procesos infecciosos severos; existen diversos estudios han revelado que *E. coli* uropatógena se constituye como uno de los agentes infecciosos más frecuentes presentes en infecciones de vías urinarias, constituyéndose como la responsable de las tres cuartas partes de todas las infecciones de vía urinarias en ambientes tanto comunitarios como intrahospitalarios (Villalobos et al., 2024).

El empleo de las fluoroquinolonas es un tratamiento habitual para combatir infecciones por *E. coli*, debido a su buena distribución tisular, lo cual incrementa su biodisponibilidad. (Zhang et al., 2018; Oliphant et al., 2020), El mecanismo de acción de estas sobre bacterias Gram negativas es a través de la formación de complejos entre la DNA girasa y el DNA lo cual, da lugar a la interrupción del proceso de enrollado y desenrollado del material genético de *E. coli* impidiendo los procesos de replicación y traducción para la división celular y la síntesis de proteínas llevando finalmente a la muerte de la bacteria (Chávez-Jacobo et al., 2015), la resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas ha crecido fuertemente en todo el mundo (Villalobos et al., 2024) lo cual, es producto de mutaciones provocadas por la sustitución de aminoácidos por bases púricas en la girasa A (Gya A). Así también,



otro mecanismo es la sustitución de aminoácidos en el DNA de la bacteria en las bases 83 y 87 conduciendo a una alteración en las dianas farmacológicas (Friedman et al., 2015) de forma que la fluoroquinolona ya no puede actuar sobre *E. coli*. En la búsqueda de nuevos antimicrobianos o fortalecer los ya existentes se ha mirado a los productos naturales. Existe una gran cantidad de compuestos de origen natural los cuales han mostrado tener actividad antibiótica, entre estos se encuentra el ácido gálico (ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico), perteneciente al grupo de taninos hidrolizables, cuya fórmula molecular es $C_6H_2(OH)_3COOH$, se le encuentra en la naturaleza en forma de éster o galato como un metabolito secundario presente en los órganos de una amplia variedad de plantas como algunas raíces, frutas (uvas, mangos, y granada), y semillas (nuez y el cacao), también se le encuentra en hongos, al igual que en otros productos naturales tales como la miel. El ácido gálico ha llamado la atención por exhibir un amplio rango de actividades biológicas, incluyendo la antineoplásica, antiinflamatoria, antioxidante, y antibacteriana, antiviral, antifúngica además de reducir los daños al ácido nucleico (Daglia et al., 2014; Badhani et al., 2015; Alencar et al., 2016). Diversos estudios farmacocinéticos indican que el ácido gálico (AG) se absorbe y elimina rápidamente tras su administración oral. Estudios de toxicidad han mostrado que dicho ácido presenta una toxicidad mínima y pocos efectos secundarios evidentes, según lo observado en diferentes pruebas con animales y estudios clínicos. (Bai et al., 2020). De forma importante, se ha reportado que dicho tanino puede incrementar la actividad antimicrobiana de diferentes antibióticos en diversas bacterias (Keyvani-Ghamsari et al., 2023) como lo menciona Hossain et al., (2020), quienes al utilizar de forma concomitante AG con ampicilina observaron disminución en la formación de la biopelícula, alterando también la morfología celular y el crecimiento e inhibiendo la motilidad de enjambre y natación en *E. coli*.

Por lo anteriormente mencionado se considera que el objetivo del presente trabajo es determinar la concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacino en presencia de ácido gálico contra *E. coli*, in vitro.



METODOLOGÍA

En este trabajo se llevó a cabo la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria tanto de ciprofloxacino como del ácido gálico por la técnica de Macro dilución en caldo, tomando como referencia el documento CLSI M07-A10. La determinación de concentración mínima inhibitoria (CMI) se define como la mínima concentración de antimicrobiano (en $\mu\text{g/ml}$) que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de 24 horas de incubación a 37°C . (Andrews, 2001).

Preparación de soluciones madre

La dosis más alta a experimentar fue de $4 \mu\text{g/ml}$ para ciprofloxacino y $1400 \mu\text{g/ml}$ para ácido gálico, por lo tanto, las soluciones madre fueron de $40 \mu\text{g/ml}$ y $14000 \mu\text{g/ml}$ en volúmenes de 10 ml tanto para ciprofloxacino y ácido gálico respectivamente. (CLSI M07-A10).

Se debe preparar una solución Stock con concentración de $40 \mu\text{g/ml}$ y $14000 \mu\text{g/ml}$ en volúmenes de 10 ml para ciprofloxacino y ácido gálico respectivamente.

Preparación del caldo de Mueller-Hinton (CAMHD).

Se preparó el caldo Mueller-Hinton según las especificaciones de la casa comercial MCD Labs. Se esterilizó en autoclave siguiendo las constantes de esterilización. El volumen total para el proceso experimental fue de 250 mL.

Determinación y preparación de diluciones seriadas dobles

A partir de concentraciones estandarizadas en pruebas de antibiogramas de susceptibilidad antimicrobiana por el método de Kirby-Bauer (Montejano et al., 2024) y siendo los puntos de corte $0.5 \mu\text{g/ml}$ para ciprofloxacino y $700 \mu\text{g/ml}$ para ácido gálico, se realizaron diluciones dobles seriadas de ciprofloxacino $0.25, 0.5, 1, 2, 4 \mu\text{g/ml}$ y $350, 700, 1400, \mu\text{g/ml}$ como se describe en la tabla 1. Se obtuvieron concentraciones finales de: $4 \mu\text{g/ml}$, $2 \mu\text{g/mL}$, $1 \mu\text{g/mL}$, $0.5 \mu\text{g/ml}$ y $0.25 \mu\text{g/ml}$. Para la preparación de ácido gálico (Tabla 2) se necesitó un volumen final mínimo de 1 mL de cada dilución para cada una de las pruebas. Para su preparación se siguieron las indicaciones de la tabla 8A del documento CLSI-M100.



PASO	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	FUENTE	VOLUMEN (+) (ml)	CAMHD) (=) VOLUMEN (ml)	DILUCIÓN FINAL ($\mu\text{g/ml}$)
1	40	Stock	1	9	4
2	4	Dilución1	1	1	2
3	4	Dilución1	1	3	1
4	4	Dilución1	1	7	0.5
5	2	Dilución2	1	1	0.25

Tabla 1. La tabla muestra los pasos para preparar diluciones dobles seriadas de ciprofloxacino, en Caldo de Mueller-Hinton Ajustado con Cationes (CAMHD). Se obtuvieron concentraciones finales de: 4 $\mu\text{g/ml}$, 2 $\mu\text{g/ml}$, 1 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ y 0.25 $\mu\text{g/ml}$.

PASO	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	FUENTE	VOLUMEN (+) (ml)	(CAMHD) (=) VOLUMEN (ml)	DILUCIÓN FINAL ($\mu\text{g/ml}$)
1	14000	Stock	1	9	1400
2	1400	Dilución1	1	1	700
3	1400	Dilución1	1	3	350

Tabla 2. La tabla muestra los pasos para la preparación de diluciones dobles seriadas de ácido gálico en Caldo de Mueller-Hinton Ajustado con Cationes (CAMHD). Se obtuvieron concentraciones finales de: 1400 $\mu\text{g/ml}$, 700 $\mu\text{g/ml}$, 350 $\mu\text{g/ml}$.

Preparación del inóculo bacteriano para pruebas de dilución

A partir de un cultivo en placa de agar Mueller Hinton de la cepa de *Escherichia coli* ATCC 25922 se tomaron 3 a 5 colonias con asa bacteriológica calibrada, y se colocaron en un tubo de ensaye que contenía 10 ml de medio de cultivo (CAMHD), posteriormente la muestra se incubó en una estufa bacteriológica a $35^\circ \pm 2^\circ \text{C}$ durante 24 horas.



Preparación del Patrón de Turbidez de Mac Farland

El inóculo bacteriano obtenido del cultivo fue ajustado a la escala 0.5 de turbidez de Mac Farland se preparó un volumen final de 5 ml. Este patrón permite ajustar la densidad bacteriana en cultivos, asegurando la precisión en pruebas de sensibilidad antimicrobiana. 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.

El inóculo se ajustó dentro de los primeros 15 minutos de preparada la suspensión. Esto se logró diluyendo 1:150, la suspensión con turbidez comparable al 0.5 de Mc Farland. De esta manera se obtiene un recuento de 1×10^6 UFC/ml.

Dentro de los 15 minutos posteriores a la estandarización del inóculo, se agregó 1 ml de este junto con 1 ml de agente antimicrobiano en la serie de diluciones, Esto da como resultado una dilución 1:2 de cada concentración antimicrobiana y una dilución 1:2 del inóculo, obteniendo una concentración final a 5×10^5 UFC/mL.

Se incluyó un tubo de control positivo que contenía 1 ml de caldo Muller- Hinton e inóculo bacteriano y un tubo de control negativo que contenía un volumen de 2 ml de caldo Muller- Hinton (sin inóculo y sin antimicrobiano).

Incubación

Una vez preparados los inóculos bacterianos, se incubaron en una estufa bacteriológica a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 16 a 20 horas.

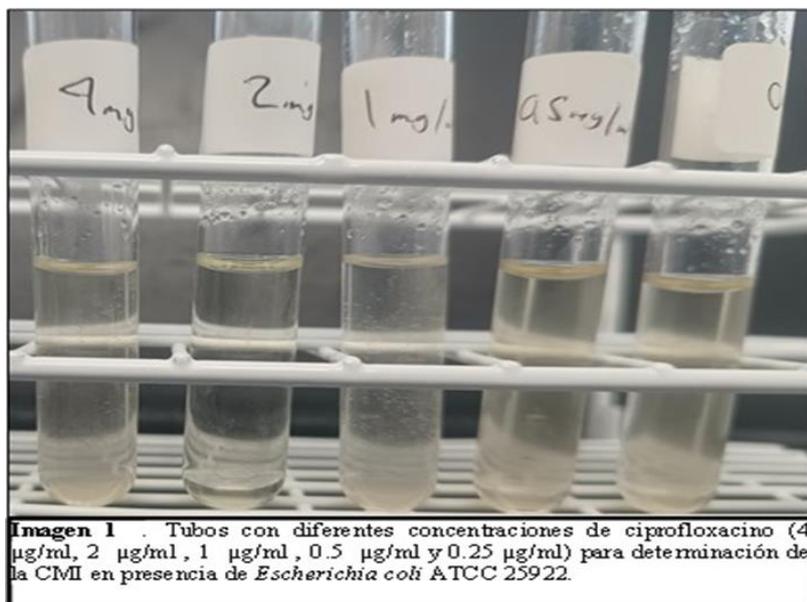
Para este experimento se utilizó un análisis espectrofotométrico como método adicional para medir la absorbancia de la turbidez de un cultivo bacteriano en un medio líquido, a una longitud de onda de 560 nm con la finalidad de verificar el crecimiento bacteriano a través de la turbidez interpretando que a mayor turbidez, mayor crecimiento bacteriano y viceversa para ello se tomó como referencia la absorbancia de los controles positivo y negativo. Véase tabla 3,4 y 5.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La CMI fue interpretada como la concentración del antimicrobiano contenida en el tubo de la serie que inhibió el crecimiento visible de la bacteria (Horna et al., 2005), para lo cual fue necesario comparar cada uno de los tubos con los controles positivo y negativo. La imagen número 1 nos muestra el



crecimiento bacteriano dentro de cada uno de los tubos conteniendo diferentes concentraciones del antibiótico (ciprofloxacino). La turbidez observada fue considerada como un indicador directo del crecimiento bacteriano (CLSI M07-A10). Se determinó que la CMI para ciprofloxacino fue de 2 µg/ml.



Para la determinación de la CMI del ácido gálico se procedió a observar el crecimiento de la bacteria posterior a su proceso de incubación, dentro de tubos que contenían diferentes concentraciones del tanino. La imagen número 2 nos muestra el crecimiento de la bacteria dentro de cada uno de los tubos, en presencia de diferentes concentraciones del ácido gálico. La turbidez observable fue considerada como un indicador directo del crecimiento bacteriano (CLSI M07-A10). Se determinó que la CMI para el ácido gálico fue de 350 µg/ml.

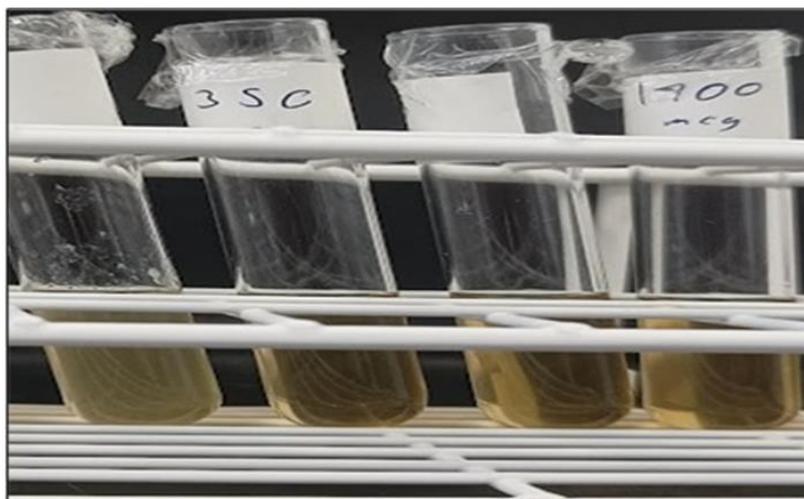


Imagen 2. Tubos con diferentes concentraciones de ácido gálico (1400 µg/ml, 700 µg/ml, 350 µg/ml) para determinación de la CMI en presencia de *Escherichia coli* ATCC 25922

La imagen 3 muestra el crecimiento de la bacteria en medios que contenían la combinación del ácido gálico con el antibiótico (ciprofloxacino), ambos a diferentes concentraciones, para la determinación de la CMI del conjugado. La turbidez observable fue considerada como un indicador directo del crecimiento bacteriano (CLSI M07-A10). Se determinó que la CMI para la mezcla ciprofloxacino y ácido gálico fue de 1 µg/ml y 350 µg/ml, respectivamente.

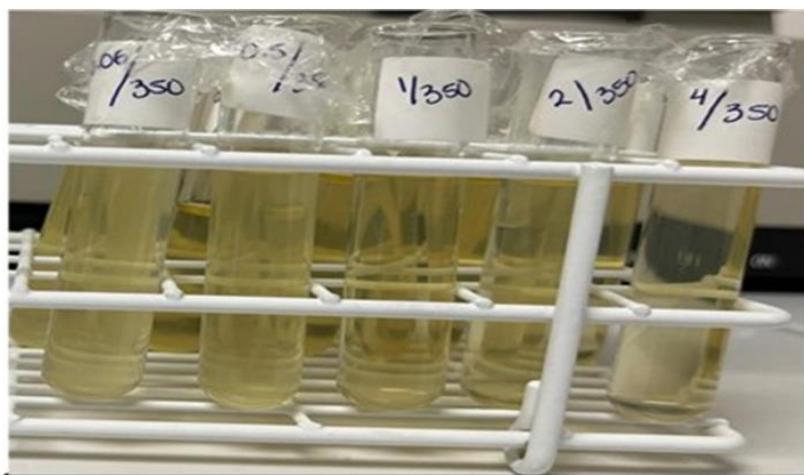


Imagen 3. Tubos con diferentes concentraciones de ácido gálico (1400 µg/ml, 700 µg/ml, 350 µg/ml) y ciprofloxacino (4 µg/ml, 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0.5 µg/ml y 0.25 µg/ml) para determinación de la CMI en presencia de *Escherichia coli* ATCC 25922.

La tabla 3 muestra los resultados del análisis espectrofotométrico como método adicional para medir la absorbancia de un cultivo bacteriano en un medio líquido (560 nm). Esto, para verificar el crecimiento bacteriano en presencia de ciprofloxacino. Se confirmó que la CMI para el antibiótico contra *E. coli* ATCC 25922, fue de 2µg/ml.

DOSIS	DILUCIÓN	LECTURA	DE	LECTURA	DE	DIFERENCIA
CIPROFLOXACINO		ABSORBANCIA	DE	ABSORBANCIA	DE	(nm)
($\mu\text{g/mL}$)		ANTES	DE	DESPUÉS	DE	24
		INCUBAR (nm)		HORAS		DE
				INCUBACIÓN (nm)		
4		0.302		0.309		0.007
2		0.288		0.281		-1
1		0.292		0.299		0.007
0.5		0.295		0.299		0.004
0.25		0.294		0.321		0.027
Control (+)		0.287		1.110		0.823
Control (-)		0.289		0.291		0.002

Tabla 3. Resultados de lectura espectrofotométrica de *Escherichia coli* ATCC 25922, en presencia de Ciprofloxacino mostrando actividad antibacteriana a partir de la concentración de 0.025 $\mu\text{g/ml}$. La concentración con mayor índice de inhibición fue de 2 $\mu\text{g/ml}$.

La tabla 4 muestra los resultados obtenidos tras el análisis espectrofotométrico del crecimiento bacteriano en presencia de ácido gálico (560 nm). Se confirmó que la CMI para el tanino contra *E. coli* ATCC 25922, fue de 350 $\mu\text{g/ml}$.



DOSIS	DILUCIÓN	ÁCIDO	LECTURA	DE	LECTURA	DE	DIFERENCIA
			ABSORBANCIA		ABSORBANCIA		(nm)
			ANTES DE INCUBAR		DESPUÉS DE 24		
			(nm)		HORAS DE		
					INCUBACIÓN (nm)		
1400			0.323		0.467		0.144
700			0.321		0.450		0.129
350			0.318		0.370		0.052
Control (+)			0.304		1.124		0.823
Control (-)			0.302		0.304		0.002

Tabla 4. Resultados de lectura espectrofotométrica de *Escherichia coli* ATCC 25922, en presencia de ácido gálico. Se puede observar presencia de actividad antibacteriana a la concentración de 350 µg/ml. A concentraciones mayores del tanino el efecto antimicrobiano disminuye.

En la tabla 5 se reportan los resultados del análisis espectrofotométrico (560 nm) del conjugado ciprofloxacino y ácido gálico. Los resultados muestran que la CMI contra *E. coli* ATCC 25922 fue de 350 µg/ml y 1 µg/ml respectivamente.

DOSIS	DILUCIÓN	LECTURA	DE	LECTURA	DE	DIFERENCIA
		ABSORBANCIA		ABSORBANCIA		(nm)
		ANTES		DESPUÉS DE 24		
		INCUBAR (nm)		HORAS DE		
				INCUBACIÓN (nm)		
4 + 1400		0.319		0.349		0.030
4 + 700		0.319		0.336		0.017
4 + 350		0.300		0.296		-4
2 + 1400		0.320		0.352		0.032
2 + 700		0.324		0.344		0.020



2 + 350	0.329	0.350	0.021
1 + 1400	0.317	0.355	0.038
1 + 700	0.320	0.335	0.015
1 + 350	0.317	0.331	0.014
0.5 + 1400	0.309	0.332	0.023
0.5 + 700	0.318	0.340	0.022
0.5 + 350	0.315	0.472	0.157
0.25 + 1400	0.318	0.720	0.402
0.25 + 700	0.322	0.585	0.263
0.25 + 350	0.320	0.602	0.283
Control (+)	0.327	1.151	0.824
Control (-)	0.309	0.311	0.002

Tabla 5. Resultados de lectura espectrofotométrica de *Escherichia coli* ATCC 25922, en presencia de ciprofloxacino más ácido gálico. La mezcla del antibiótico más el polifenol, muestra un aumento en el efecto antimicrobiano en comparación con los mismos compuestos de forma independiente (tabla 3 y 4). Resaltan las concentraciones: 4 µg/ml y 700 µg/ml, 4 µg/ml y 350 µg/ml, 1 µg/ml y 700 µg/ml y 1 µg/ml y 350 µg/ml; siendo esta última la que determinó la CMI del antibiótico.

DISCUSIÓN

Según la OMS existe una problemática grave con respecto al desarrollo de resistencia a antimicrobianos por procariontes, por lo cual existe un riesgo muy alto de que en el año 2050 la resistencia bacteriana se convierta en una de las principales causas de muerte a nivel mundial (OMS, 2021).

Un grupo de antibióticos que se ha distinguido por un rápido incremento en dicha resistencia debido a un uso excesivo, son las fluoroquinolonas, sobre todo para el tratamiento de Infecciones del Tracto Urinario (ITU), se ha observado que la bacteria predominante en estas infecciones es *E. coli* tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados, de forma importante en un aislamiento que se realizó de 150 muestras con *E. coli* como el agente causal, 137 fueron resistentes a ciprofloxacino, (Mandal et al., 2012). Una situación parecida hace referencia para la zona Europea, lo que ha ocasionado que en varios países dicho tratamiento sea ineficaz en el 50% de los pacientes con ITU por dicha bacteria .



(WHO, 2024).

Derivado de esta problemática, existe la necesidad de buscar alternativas para poder disminuir la resistencia a los antibióticos. Una de ellas es combinar agentes antimicrobianos con compuestos naturales de origen vegetal, como los polifenoles, los cuales han mostrado poseer actividad antimicrobiana por mecanismos independientes de los antibióticos tradicionales (Hemaiswarya, 2008). Estudios realizados por Montejano y colaboradores, en 2024, con el objetivo de probar el efecto combinado de ciprofloxacino con ácido gálico sobre el crecimiento de *E. coli* usando la prueba de sensibilidad a antibióticos por difusión en disco (Kirby- Bauer), mostraron que la resistencia mostrada 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 con un incremento en la sensibilidad al antibiótico del 14.28 % y a dosis de 0.5/L de ácido gálico en presencia del antibiótico se incrementó la sensibilidad al mismo hasta en un 57.14% (Montejano et al, 2024).

En el presente trabajo de investigación se determinó la CMI para ciprofloxacino contra *Escherichia coli* ATCC 25922 obteniendo una CMI de 2µg/ml. Este trabajo concuerda con los resultados obtenidos por Folake et al., (2022), en los que determinaron bajo el uso de la misma metodología una CIM para ciprofloxacino de 2 µg/ml. En este trabajo el efecto antibacteriano, comenzó a ser observable a concentraciones a partir de 0.25 µg/ml , pero a la concentración de 2 µg/ml ya no hubo crecimiento bacteriano observable.

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 et al., 2019).

En Egipto se realizaron ensayos de CMI de algunos antibióticos en presencia y ausencia de compuestos polifenólicos, 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 incluyendo *E.coli* (Wamba et al., 2018).

En un estudio llevado a cabo por Tiwana y colaboradores en el año 2024, se evaluó la actividad antibacteriana de extractos metanólicos y acuosos de frutos de *Terminaria bellirica* (Gaertn.) Roxb y



Terminaria Chebula Retz contra seis patógenos bacterianos usando la prueba de difusión en disco y ensayos de microdilución en caldo, los autores reportaron que el extracto etanólico de *Terminaria bellirica* mostró una notable actividad antibacteriana contra *E. coli* y una cepa productora de Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) con valores de CMI DE 755 $\mu\text{g/ml}$ para ambas cepas. Al combinar los extractos con los antibióticos de referencia se observaron dieciocho interacciones sinérgicas de tipo aditivo. Los análisis de cromatografía líquida-espectroscopía de masas, revelaron la presencia de ácido gálico entre otros compuestos. (Tiwana et al., 2024)

El ácido gálico es un componente fenólico cuya actividad antimicrobiana se atribuye a la inhibición de la formación de biofilms en *E. coli*, así el equipo de Kang (2018) menciona una CMI de 500 $\mu\text{g/ml}$ contra la bacteria y de 800 $\mu\text{g/ml}$, para la erradicación de la biopelícula, los autores lo atribuyen a la erradicación de la expresión del gen *pga ABCD* necesario para la formación y adherencia de dicha biopelícula (Kang et al., 2018), así mismo Tian et al., (2022), mencionan que además de inhibir la formación del biofilm, el ácido gálico daña las membranas externa e interna e incrementa la acumulación dentro de la bacteria tanto ceftiofur como de tetraciclina en *E. coli*.

Las pruebas llevadas a cabo en el presente trabajo determinaron que la combinación de ciprofloxacino y ácido gálico, muestran una interacción sinérgica por parte del tanino con el antibiótico, obteniéndose resultados relevantes, en los cuales, la CMI de ciprofloxacino se redujo a 1 $\mu\text{g/ml}$ en combinación con 350 $\mu\text{g/ml}$ de ácido gálico, reduciendo la CMI inicial de ciprofloxacino contra la bacteria en un 50%.

El presente estudio da pauta a futuras investigaciones sobre una posible alternativa para poder disminuir la resistencia bacteriana con la implementación de principios activos procedentes de extractos naturales como el ácido gálico, los cuales se pueden utilizar en la terapéutica clínica.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se concluye que ciprofloxacino tiene un mayor efecto en combinación con el ácido gálico contra *E. coli* esto debido a que la CMI obtenida para este fue de 350 $\mu\text{g/ml}$, mientras que la CMI de ciprofloxacino fue de 2 $\mu\text{g/ml}$, favorablemente dicha combinación mostró una disminución del crecimiento bacteriano a una CMI de 350 $\mu\text{g/ml}$ y 1 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. Lo cual sugiere un efecto sinérgico del tanino reflejado por una disminución del 50% de la CMI del



antibiótico.

El presente trabajo de investigación y los resultados obtenidos, dan pauta para futuras investigaciones enfocadas a seguir realizando tanto pruebas *in vitro* como *in vivo* para buscar alternativas que logren reducir la resistencia antimicrobiana mostrada por procariotas, expondrán todas las fuentes consultadas y citadas en el artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrews, J. M. (2001). Determination of minimum inhibitory concentrations. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, (48) Suppl 1, 5–16. https://doi.org/10.1093/jac/48.suppl_1.5
- Alencar, F. F. H. and Nunes, S.H.R. (2016). Gallic Acid: Review of the Methods of Determination and Quantification. *Crit Rev Anal Chem*. 3;46(3):257-65. doi: 10.1080/10408347.2015.1095064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26440222/>.
- Badhani, B., Sharma, N. et Kakkar, R. (2015). Gallic acid: a versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications. *RSC Advances*, 5(35), 27540-27557. <https://doi.org/10.1039/C5RA01911G>
- Bai, Z-Z., Ni, J., Tang, J-M., Sun, D-Y., Yan, Z-G., Zhang, J., Niu, L-X., Zhang, Y-L. (2020). Bioactive Components, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Paeonia Rockii* Fruit during Development, *Food Chemistry*, 1(343), 128444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128444>
- Bustos, P., Berale, G., Cabrera, J.L. y Ortega, M.G. (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>
- Chávez-Jacobo, Víctor M., Ramírez-Díaz, Martha I., Silva-Sánchez, Jesús, & Cervantes, Carlos. (2015). Resistencia Bacteriana a Quinolonas: Determinantes Codificados en Plásmidos. *REB. Revista de educación bioquímica*, 34(1), 4-9. Recuperado en 23 de julio de 2025, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952015000100004&lng=es&tlng=es.
- CLSI, M07 ed12. *Methods For Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow*



Aerobically; 12th Edition.2015. CLSI M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

CLSI Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100 Wayne , PA; Clinical and LaboratoryStandards Institute; 2020

Daglia, M., Di Lorenzo,A., Nabavi, S. F., Talas,Z.S., Nabavi, S. M.(2014). Polyphenols: well beyond the antioxidant capacity: gallic acid and related compounds as neuroprotective agents: you are what you eat. *Curr Pharm Biotechnol.*15(4):362-72. doi: 10.2174/138920101504140825120737. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24938889/!](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24938889/)

Friedman, S.M., Lu, T., Drlica, K. (2001). Mutation in the DNA gyrase A gene of Escherichia coli that expands the quinolone resistance-determining region. *Antimicrob Agents Chemoter*, 45(8), 2378–2380. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.8.2378-2380.2001>

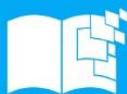
Fadare, F. T., Elsheikh, E. A. E., & Okoh, A. I. (2022). In Vitro Assessment of the Combination of Antibiotics against Some Integron-Harboring Enterobacteriaceae from Environmental Sources. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(8), 1090. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081090>

Hemaiswarya, S., Kruthiventi, A. K., & Doble, M. (2008). Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 15(8), 639–652. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.06.008>

Horna Quintana, Gertrudis, Silva Díaz, María, Vicente Taboada, William, & Tamariz Ortiz, Jesús. (2005). Concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de ciprofloxacina en bacterias uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Revista Medica Herediana*, 16(1), 39-45. Recuperado en 17 de julio de 2025, [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2005000100007&lng=es&tlng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2005000100007&lng=es&tlng=es)

Hossain, M.A., Park, H.-C., Park, S.-W., Park, S.-C., Seo, M.-G., Her, M. y Kang, J. (2020). Sinergismo de la combinación de antibióticos tradicionales y nuevos compuestos fenólicos contra Escherichia coli. *Pathogens* , 9 (10), 811. <https://doi.org/10.3390/pathogens9100811>

Jayaraman, P., Sakharkar, M. K., Lim, C. S., Tang, T. H., Sakharkar, K. R. (2010). Activity and



- interactions of antibiotic and phytochemical combinations against *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Int J Biol Sci.*;6(6):556-68. doi: 10.7150/ijbs.6.556. PMID: 20941374; PMCID: PMC2952406.
- Kang, J., Li, Q., Liu, L. et al. (2018). The specific effect of gallic acid on *Escherichia coli* biofilm formation by regulating pgaABCD genes expression. *Appl Microbiol Biotechnol* 102, 1837–1846. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8709-3>
- Keyvani-Ghamsari, S., Rahimi, M., & Khorsandi, K. (2023). An update on the potential mechanism of gallic acid as an antibacterial and anticancer agent. *Food Science & Nutrition*, 11, 5856–5872. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3615>
- Kim T., J. Silva and Jung, Y. (2009). Antibacterial activity of fresh and processed red muscadine juice and the role of their polar compounds on *Escherichia coli* O157:H7. *Journal of Applied Microbiology* 107: 533-539
- Mabe K., Yamada, M., Oguni, I. and Takahashi T. (1999). In vitro and in vivo activities of tea catechins against *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43 (7): 1788-1791. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.7.1788>
- Manach C., G. Williamson, C. Morand, A. Scalbert and C. Rémésy. 2005. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 81 (1 Suppl), 230S–242S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S>
- Mandal, J., Acharya, N. S., Buddhapriya, D., & Parija, S. C. (2012). Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *The Indian journal of medical research*, 136(5), 842–849.
- Matta-Chuquisapon J., Valencia-Bazalar E., Sevilla-Andrade C., Barrón-Pastor H. J. (2022). Filogenia y resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con cáncer hospitalizados en Perú. *Biomédica*. 42 470-8. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6263>
- Montejano Rodríguez, J. R., Almaguer Vargas, G., García Ortiz, E. P., Mora Martínez, M., Becerril Flores, M. A., & Ruiz Anaya, M. E. (2024). Potenciación del efecto antibiótico de Ciprofloxacino en presencia de ácido gálico Vs *Escherichia coli*. *Revista de Ciencia Latina*



- Revista Científica Multidisciplinar, 8(5), 453-475. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.13325
- Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician*.(2002);65(3):455-64. PMID: 11858629.
- Rodríguez, V. M. J. Alberto, M. R., Manca de Nadra M. C. (2005). Antibacterial effect of phenolic compounds from different wines. *Food Control* 18 93-101. https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/53997/CONICET_Digital_Nro.271b0af2-8249-4412-8885-badf525bb5dc_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- 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
- Sánchez, J. M. and Guillán, C. (2003). Sensibilidad Microbiana de Escherichia coli en Infecciones Urinarias extrahospitalarias. *Actas Urol Esp*;27(10):783-787. Recuperado el 23 de julio de 2025, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062003001000003&lng=es&tlng=es..
- Smith A., J. Imlay and R. Mackie. (2003). Increasing the oxidative stress response allows Escherichia coli to overcome inhibitory effects of condensed tannins. *Applied and Environmental Microbiology* 69 (6): 3406–3411. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.6.3406-3411.2003>
- Tian, Q., Wei, S., Su, H., Zheng, S., Xu, S., Liu, M., Bo, R., & Li, J. (2022). Bactericidal activity of gallic acid against multi-drug resistance Escherichia coli. *Microbial pathogenesis*, 173(Pt A), 105824. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.10582>
- Tiwana G, Cock IE, Cheesman MJ. (2024). Combinations of Terminalia bellirica (Gaertn.) Roxb. and Terminalia chebula Retz. Extracts with Selected Antibiotics Against Antibiotic-Resistant Bacteria: Bioactivity and Phytochemistry. *Antibiotics (Basel)*. 13(10):994. doi: 10.3390/antibiotics13100994.
- O’Gara E., D. J. Hill and D. J. Maslin. (2000). Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against Helicobacter pylori. *Applied and Environmental Microbiology* 66 (5): 2269-2273 . <https://doi.org/10.1128/AEM.66.5.2269-2273.200>



- OMS (2017). Un informe de la OMS confirma que el mundo se esta quedando sin antibióticos
Comunicado de prensa OMS recuperado el 23 de junio del 2025
<https://www.who.int/es/news/item/20-09-2017-the-world-is-running-out-of-antibiotics-who-report-confirms>
- Vattem D., Y. Lin, R. Ghaedian and K. Shetty.(2005). Cranberry synergies for dietary management of Helicobacter pylori infections. Process Biochemistry 40: 1583-1592
<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2004.06.024>
- Torres V. E. S., Mendivil D. J. A., Pertuz M. Y., Rojas G. A. C.(2025). Nueve años de tendencia en la resistencia a ciprofloxacina por Escherichia coli: estudio transversal en un hospital de Colombia. Cadernos de Saúde Pública [online]. 40:7 e00031723.. Disponible en: <<https://doi.org/10.1590/0102-311XES031723>>. ISSN 1678-4464.
- Villalobos, E. S. T., Ossa, J. A. M., Meza, Y. P., & Gullosa, A. C. R. (2024). Nueve años de tendencia en la resistencia a ciprofloxacina por Escherichia coli: estudio transversal en un hospital de Colombia [Nine-year trend in Escherichia coli resistance to ciprofloxacin: cross-sectional study in a hospital in Colombia]. Cadernos de saude publica, 40(7), e00031723.
<https://doi.org/10.1590/0102-311XES031723>
- Wamba BEN, Nayim P., Mbaveng A.T., Voukeng I.K., Dzutam J.K., Ngalani O.J.T., Kuete V. (2018). Syzygium jambos displayed antibacterial and antibiotic-modulating activities against resistant phenotypes. Evid Based Complement Alternat Med. 2018:5124735.
<https://doi.org/10.1155/2018/5124735>
- World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Ginebra: World Health Organization; 2014.Recuperado el día 23 de junio del 2025 de
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>
- World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2020 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva World Health Organization; 2017. (WHO Technical Report Series, No. 1006).ISBN: 978-92-4-121015-7. Recuperado el día 21 de junio del 2025 de: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210157>



WHO Europe Antimicrobial resistance Resistance in bacteria 19 september 2024 Newsroom

Recuperado el día 21 de junio del 2025 de: <https://www.who.int/europe/news-room/factsheets/item/antimicrobial-resistance>

Yoon, S.H., Jeong, H., Kwon, SK., Kim, J.F. (2009). Genomics, Biological Features, and Biotechnological Applications of *Escherichia coli* B: “Is B for better?!”. In: Lee, S.Y. (eds) *Systems Biology and Biotechnology of Escherichia coli*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9394-4_1

Zambuchini, B., D. Fiorini, M.C. Verdenelli, C. Orpianesi, R. Ballini. (2008). Inhibition of microbiological activity during sole (*Solea solea* L.) chilled storage by applying ellagic and ascorbic acids. *LWT - Food Science and Technology* 41: 1733-1738. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2007.11.00>

Zhang, G. F., Liu, X., Zhang, S., Pan, B., & Liu, M. L. (2018). Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. *European journal of medicinal chemistry*, 146, 599–612. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.078>

