

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

EVALUACIÓN DEL EFECTO SINÉRGICO DE PENICILINA EN PRESENCIA DE ÁCIDO GÁLICO VS STAPHYLOCOCCUS AUREUS

**EVALUATION OF THE SYNERGISTIC EFFECT OF PENICILLIN IN
THE PRESENCE OF GALLIC ACID VS. STAPHYLOCOCCUS
AUREUS**

Valeria Aguilar Gutiérrez

Instituto de Ciencias de la Salud

José Ramón Montejano Rodríguez

Instituto de Ciencias de la Salud

Georgina Almaguer Vargas

Instituto de Ciencias de la Salud

Erika Paulina García Ortiz

Instituto de Ciencias de la Salud

Marco Antonio Becerril Flores

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo México

Rubén Israel Ambriz Curiel

Instituto de Ciencias de la Salud

Adán Abel González Hernández

Instituto de Ciencias de la Salud

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i4.18964

Evaluación del efecto sinérgico de Penicilina en presencia de ácido gálico Vs *Staphylococcus aureus*

Valeria Aguilar Gutiérrez¹ag278917@uaeh.edu.mx<https://orcid.org/0009-0001-2289-0353>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**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**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**Adán Abel González Hernández**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

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana representa una amenaza creciente para la salud pública global, limitando la eficacia de tratamientos convencionales frente a infecciones causadas por bacterias multirresistentes como *Staphylococcus aureus* ATCC25923. En el presente estudio, se evaluó la actividad antimicrobiana del ácido gálico, un compuesto fenólico de origen natural, solo y en combinación con penicilina, utilizando el método de macro dilución en tubo según la norma CLSI M07-A10 y análisis espectrofotométrico a 560 nm. Las concentraciones evaluadas oscilaron entre 2,000 a 16,000 µg/mL para el ácido gálico y de 6 a 48 µg/mL para la penicilina. Los resultados mostraron que la concentración mínima inhibitoria (CIM) de ácido gálico en combinación con penicilina contra *Staphylococcus aureus* ATCC25923 fue de 16,000 µg/mL y de 6 µg/mL respectivamente. La penicilina sola no logró inhibir el crecimiento de la cepa bacteriana, sugiriendo un perfil de resistencia. La combinación de ambos compuestos, mostró una inhibición más eficaz del crecimiento bacteriano, lo cual sugiere un efecto sinérgico. En conclusión, la combinación de ácido gálico y penicilina representa una estrategia prometedora para potenciar la acción de este antibiótico frente a cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*; aunque se requieren estudios adicionales para validar su aplicabilidad clínica.

Palabras clave: ácido gálico, concentración mínima inhibitoria, resistencia antimicrobiana, sinergismo

¹ Autor principal

Correspondencia: ag278917@uaeh.edu.mx

Evaluation of the synergistic effect of penicillin in the presence of gallic acid vs. *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is an urgent concern to global public health and reduces the efficacy of the conventional therapy for infections due to multidrug-resistant bacteria, such as *Staphylococcus aureus* ATCC25923. In this research, an in vitro analysis of the antibacterial activity of gallic acid, a naturally occurring phenolic compound, alone and in combination with penicillin was performed following CLSI M07-A10 standard by macrotube dilution method and absorbance readings at 560 nm. Tested concentrations were gallic acid [2.000-16.000 µg/mL] and penicillin [6-48 µg/mL]. Minimum Inhibitory Concentration [MIC] of gallic acid combined with penicillin against *Staphylococcus aureus* were 16,000 µg/mL and 6 µg/mL, respectively. Penicillin alone did not inhibit growth of this bacterial strain, indicating resistance. The combination of two theolic compounds revealed more potent bacteria inhibition, indicating a synergistic action. In summary, the combination of gallic acid and penicillin is a suitable option to potentiate action of this antibiotic against resistant *S. aureus*-strains, but further studies will be needed to confirm this concept for clinical purposes

Keywords: gallic acid, minimum inhibitory concentration, bacterial resistance, synergis

Artículo recibido 05 julio 2025

Aceptado para publicación: 06 agosto 2025



INTRODUCCIÓN

Es un hecho irrefutable que la resistencia antimicrobiana representa para este siglo una amenaza creciente para los sistemas de salud pública a nivel mundial, debido a esta, se ve limitada la eficacia a los tratamientos usados convencionalmente contra agentes bacterianos causantes de enfermedades; esto hace que se incremente el tiempo de estancias hospitalarias, los costos de las terapias, pero por sobre todo aumento en la morbi-mortalidad asociada a infecciones bacterianas comunes (World Health Organization (WHO), 2020). Dicha resistencia escala de manera fenomenal apoyada por la mala prescripción médica, lo cual conlleva al uso indiscriminado de antibióticos en la práctica clínica, y si a esto, le sumamos una limitada innovación en el desarrollo de nuevos fármacos, el panorama no es muy agradable para el tratamiento terapéutico de enfermedades generadas por procariotas. Es por todo esto, que se debe de actuar buscando alternativas para ofrecer nuevas alternativas de tratamiento; lo cual puede lograrse haciendo uso del amplio caleidoscopio de productos naturales que nos ofrece la naturaleza en los principios activos contenidos en las plantas, los cuales constituyen verdaderos repositorios de metabolitos activos con actividad antimicrobiana, y que tal vez, combinándolos con los antibióticos que ya disponemos podamos recuperar la actividad antibiótica perdida a causa de la resistencia bacteriana, y de esta manera, poder volver a hacer uso de ellos en la práctica clínica diaria (Hemaiswarya et al., 2008; Yap et al., 2014). Entre estos compuestos, los polifenoles como el ácido gálico han mostrado tener actividad antimicrobiana prometedora para potenciar la acción de antibióticos tradicionales mediante mecanismos de sinergia o modulación de resistencia (Borges et al., 2013; Hemaiswarya et al., 2008).

El ácido gálico es un compuesto fenólico de origen natural cuya fórmula molecular es $C_6H_2(OH)_3COOH$. Está ampliamente distribuido en el reino vegetal, donde se produce como metabolito secundario en diversas especies de plantas y hongos. Se encuentra principalmente en forma de éster o galato; puede existir de manera libre o unida a los taninos de la mayoría de especies vegetales, entre ellas las nueces, uvas, corteza de roble, mangos, granada, etc. Así como en productos vegetales como el té, la miel, el cacao, la corteza del roble y algunas raíces. Su forma esterificada, conocida como galato, es también frecuente en extractos vegetales con propiedades bioactivas.



Su estructura química le permite actuar como antioxidante, quelante de metales, e inhibidor de la formación de radicales libres. En los últimos años, el ácido gálico ha recibido cada vez más atención por sus poderosas propiedades antimicrobianas, antivirales, anti fúngicas, antioxidantes, anticancerígenas, antiinflamatorias entre otras (EduLat, 2019). No solo se obtiene de manera natural de muchas plantas, sino que también se puede producir en grandes cantidades mediante síntesis química y biológica. Los estudios farmacocinéticos indican que el ácido gálico se absorbe y elimina rápidamente tras su administración oral. Sin embargo, modificar su estructura o ajustar la forma de dosificación puede mejorar su biodisponibilidad. De forma prometedora, los estudios de toxicidad han mostrado que el ácido gálico presenta una toxicidad mínima casi ningún efecto secundario evidente o poco notorio, según lo observado en diferentes pruebas con animales y estudios clínicos. (Bai, J. et al.,2020). Se ha documentado ampliamente que el ácido gálico tiene un efecto inhibitorio sobre bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*. Este efecto se asocia con la alteración del equilibrio oxidativo y la inhibición de la formación de biofilms, lo que disminuye la capacidad de defensa de las bacterias frente a los antibióticos. (Cushnie & Lamb, 2005; Alves et al.,2013; Sang t al., 2024). Esto contribuye a contrarrestar mecanismos de resistencia bacteriana, como las modificaciones en la pared celular o la inhibición de enzimas esenciales (Daglia, 2012). Gracias a estas propiedades, se plantea que el ácido gálico podría desempeñar un papel como modulador en la acción de los antibióticos β -lactámicos.

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos bacterianos oportunistas más relevantes en la práctica clínica, reconocido por su capacidad de causar un amplio número de infecciones en humanos. Estas van desde infecciones cutáneas leves, como forúnculos y abscesos, hasta enfermedades sistémicas graves como endocarditis, neumonía, osteomielitis y sepsis (Lowy, 1998). En particular las cepas resistentes a meticilina (MSRA) representan un desafío importante para el tratamiento, ya que han presentado resistencia cruzada a diversas clases de antibióticos, incluidas penicilinas Esta resistencia se debe a diversos mecanismos, entre ellos la producción de β -lactamasas, la modificación de las proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) y la formación de biopelículas, que actúan como barrera protectora frente a los agentes antimicrobianos (Livermore, 2000)(Garza-Velasco, 2013). Como consecuencia, se ha visto comprometida la eficacia terapéutica de los antibióticos β -lactámicos



especialmente de la penicilina, que en un inicio resultaba altamente eficaz frente a esta bacteria. (Chambers & De Leo, 2009) (Frieri et al., 2016).

Además, este microorganismo destaca por su notable capacidad de adaptación y su habilidad para desarrollar resistencia frente a una amplia variedad de agentes antimicrobianos. Esta característica ha favorecido su persistencia en distintos entornos clínicos y comunitarios, dificultando su erradicación y su tratamiento efectivo. Como resultado, las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* se han consolidado como un serio problema de salud pública a nivel mundial, generando una carga significativa para los sistemas de salud debido al aumento de casos resistentes a la limitada eficacia de los tratamientos convencionales (Chambers & DeLeo, 2009).

La introducción de la penicilina marcó un antes y un después en el manejo de las enfermedades infecciosas, convirtiéndose en una herramienta clave de la terapia antimicrobiana. Sin embargo, el uso excesivo del antibiótico a través del tiempo, ha generado presión selectiva sobre la bacteria, lo cual ha favorecido la aparición de cepas bacterianas resistentes, disminuyendo la efectividad clínica del mismo (Stapleton & Taylor, 2002). En respuesta a este problema, han surgido enfoques alternativos que proponen el uso combinado de antibióticos con compuestos coadyuvantes. Esta estrategia busca no solo mejorar la acción de los antimicrobianos tradicionales, sino también limitar el avance de la resistencia bacteriana mediante la potenciación de sus efectos o la interrupción de mecanismos de defensa microbianos.

En el contexto de búsqueda de estrategias que mejoren la eficacia de los antibióticos actuales, los compuestos fenólicos han ganado atención por su potencial antimicrobiano y su capacidad para interactuar de manera sinérgica con distintos antibióticos (Cushnie et al., 2014). Investigaciones recientes sugieren que estas combinaciones no solo pueden disminuir la concentración mínima inhibitoria (CMI) requerida para inhibir el crecimiento bacteriano, sino también potenciar la actividad bactericida de los antibióticos convencionales. En algunos casos, incluso se ha observado que este tipo de sinergias puede revertir parcialmente ciertos mecanismos de resistencia desarrolladas por bacterias multirresistentes (Sivaranjani et al., 2016).

En el presente trabajo se evaluó la actividad antimicrobiana del ácido gálico y combinado con penicilina, frente a *Staphylococcus aureus* ATCC25923. Para ello, se usó el método de macro dilución



en caldo en tubo según el estándar CLSI M07-A10. La concentración mínima inhibitoria (CMI) se determinó mediante la observación visual de la turbidez en los tubos, y se complementa con mediciones espectrofotométricas a 560 nm, permitiendo cuantificar de manera indirecta el crecimiento bacteriano en medios líquidos a través de la densidad óptica (Sutton, 2011).

El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar el efecto sinérgico de la penicilina combinada con ácido gálico Vs *Staphylococcus aureus* ATCC25923 mediante la cuantificación del crecimiento bacteriano a través de observación visual y análisis espectrofotométrico. Este trabajo busca aportar evidencia sobre el potencial de los compuestos fenólicos como compuestos coadyuvantes en terapias antimicrobianas. La hipótesis plantea que la combinación podría potenciar la eficacia antibacteriana de la penicilina, reduciendo la viabilidad bacteriana en comparación con su uso individual. Este enfoque no solo pretende optimizar el rendimiento de los antibióticos tradicionales, sino también contribuir al desarrollo de terapias combinadas más efectivas frente a cepas multirresistentes, ofreciendo así una alternativa innovadora para el tratamiento de infecciones causadas por este tipo de bacterias, y ayudando a mitigar el avance de la resistencia antimicrobiana.

METODOLOGÍA

El método usado fue el de determinación de la concentración mínima inhibitoria por macro dilución en tubo, según la norma CLSI M07-A10 para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de agentes antimicrobianos frente a bacterias aerobias.

1. Selección de agentes antimicrobianos

Se seleccionó el agente antimicrobiano más apropiado (penicilina) según recomendaciones del documento CLSI M100. La tabla 1A del documento del CLSI-M100 (Imagen 1) enumera agentes antimicrobianos para cada grupo de microorganismos con eficacia comprobada y resultados aceptables *in vitro*.

2. Preparaciones de solución madre

Siguiendo las indicaciones del documento CLSI M07-A10, para la preparación de soluciones madre de agentes antimicrobianos, en este caso penicilina y ácido gálico, se usó 10 veces la concentración más alta a utilizar (480 µg/mL y 160,000 µg/mL, respectivamente)



Group A: Includes antimicrobial agents considered appropriate for inclusion in a routine, primary testing panel, as well as for routine reporting of results for the specific organism group.			
Enterobacteriales	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp. ^a
Ampicillin ^b Cefazolin ^b	Ceftazidime Gentamicin Tobramycin	Azithromycin ^b or clarithromycin ^b or erythromycin ^b	Ampicillin ^b Penicillin ^b
Gentamicin ^b Tobramycin ^b	Piperacillin-tazobactam	Clindamycin ^b Oxacillin ^{1,7,7.5} Cefoxitin ^{1,1} (surrogate test for oxacillin) Penicillin ⁱ Trimethoprim-sulfamethoxazole	

Imagen 1. Tabla del documento del CLSI-M100 donde se muestran las agrupaciones sugeridas de agentes antimicrobianos aprobados para el uso clínico de los laboratorios de microbiología de los que se deberían considerar para realizar pruebas de susceptibilidad.

3. Preparación de caldo mueller-hinton (camhd)

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

Preparación del patrón de mc farland.

Se preparó el patrón de turbidez 0.5 de la escala de Mc Farland, con la finalidad de ajustar la densidad bacteriana al estándar definido en los cultivos, asegurando así 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 equivalente a 1.5×10^8 UFC/ml. (CLSI M07-A10).

4. Preparación de las diluciones dobles seriadas del antimicrobiano:

Se realizaron diluciones dobles seriadas de penicilina y ácido gálico en tubos de ensayo, en un volumen final de 1 ml por tubo, según la tabla 8A del documento CLSI-M100 (Imagen 2).

Table 8A. Preparing Dilutions of Antimicrobial Agents to Be Used in Broth Dilution Susceptibility Tests

Antimicrobial Solution					+	CAMHB ^b Volume, ^c mL	=	Final Concentration, µg/mL	Log ₂
Step	Concentration, ^a µg/mL	Source	Volume, ^a mL						
1	5120	Stock	1		9		512	9	
2	512	Step 1	1		1		256	8	
3	512	Step 1	1		3		128	7	
4	512	Step 1	1		7		64	6	
5	64	Step 4	1		1		32	5	
6	64	Step 4	1		3		16	4	
7	64	Step 4	1		7		8	3	
8	8	Step 7	1		1		4	2	
9	8	Step 7	1		3		2	1	
10	8	Step 7	1		7		1	0	
11	1	Step 10	1		1		0.5	-1	
12	1	Step 10	1		3		0.25	-2	
13	1	Step 10	1		7		0.125	-3	

Imagen 2. Tabla del documento del CLSI-M100 donde muestra la preparación de diluciones de agentes antimicrobianos para su uso en pruebas de susceptibilidad por dilución en caldo, usándolo como referencia para el experimento.

La tabla 1 y 2 muestra la preparación de diluciones dobles seriadas de penicilina y ácido gálico



PASO	CONCENTRACIONES ($\mu\text{g/mL}$)	VOLUMEN (ml)	(+)	CAM HD VOLUMEN (ml)	(=)	CONCENTRACIÓN FINAL ($\mu\text{g/mL}$)
1	480	1		9		48
2	48	1		1		24
3	48	1		3		12
4	48	1		7		6

Tabla 1. En esta tabla se muestran los pasos para preparar diluciones dobles seriadas de **penicilina**, de las cuales se obtienen concentraciones finales de: 48 $\mu\text{g/mL}$, 24 $\mu\text{g/mL}$, 12 $\mu\text{g/mL}$, 6 $\mu\text{g/mL}$.

PASO	CONCENTRACIONES ($\mu\text{g/mL}$)	VOLUMEN (ml)	(+)	CAM HD VOLUMEN (ml)	(=)	CONCENTRACIÓN FINAL ($\mu\text{g/mL}$)
1	160 000	1		9		16,000
2	16 000	1		1		8,000
3	16 000	1		3		4,000
4	16 000	1		7		2,000

Tabla 2. En esta tabla se muestran los pasos para preparar diluciones dobles seriadas de **ácido gálico**, de las cuales se obtienen concentraciones finales de: 16,000 $\mu\text{g/mL}$, 8,000 $\mu\text{g/mL}$, 4,000 $\mu\text{g/mL}$, 2,000 $\mu\text{g/mL}$.

5. Preparación del inóculo bacteriano

Se seleccionaron de 3 a 5 colonias aisladas de *Staphylococcus aureus* ATCC25923 de un cultivo en placa de agar. La siembra del agente infeccioso se llevó a cabo por inoculación de botón bacteriano a un tubo que contenía 10 ml de caldo Muller-Hinton, posteriormente se incubó en estufa bacteriológica a $35^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ durante 24 horas. El inóculo se ajustó a la escala de 0,5 McFarland.

Posteriormente se realizó una dilución 1:150 la cual se realizó mezclando 1 mL del inóculo bacteriano con 149 mL del caldo de Muller-Hilton, obteniendo una concentración de 1×10^6 UFC/mL.

Dentro de los 15 minutos posteriores a la estandarización del inóculo, se agregó 1 ml del mismo junto con 1 ml de agente antimicrobiano en la serie de diluciones, (incluyendo un tubo de control positivo que contenía 1 mL del caldo y 1 mL de inóculo, y un tubo de control negativo, que contenía solo caldo



de cultivo). 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.

RESULTADOS

Siguiendo las directrices del CLSI-M07, en la Figura 1 se observa la diferencia de turbidez entre los tubos que contienen penicilina en presencia de *Staphylococcus aureus* ATCC25923 en comparación con el control negativo.

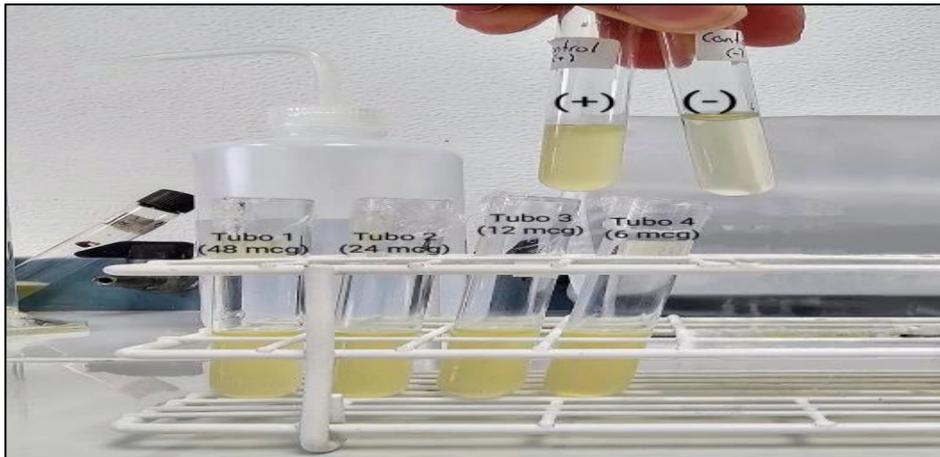


Figura 1. Tubos con diferentes concentraciones de **penicilina** en presencia de *Staphylococcus aureus* ATCC25923 (48 $\mu\text{g/mL}$, 24 $\mu\text{g/mL}$, 12 $\mu\text{g/mL}$ y 6 $\mu\text{g/mL}$) posterior a incubación de 24 hrs.

La figura 2 muestra los tubos tratados con ácido gálico frente a *Staphylococcus aureus* ATCC25923 a las concentraciones de 16,000 $\mu\text{g/mL}$ y 8,000 $\mu\text{g/mL}$, 4,000 $\mu\text{g/mL}$ y 2,000 $\mu\text{g/mL}$.

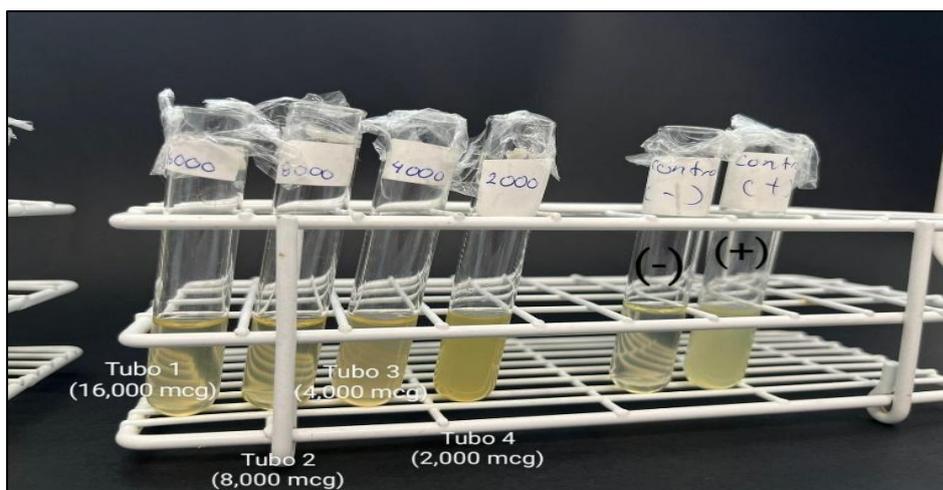


Figura 2. Tubos con diferentes concentraciones de **ácido gálico** en presencia de *Staphylococcus aureus* ATCC25923 (16,000 $\mu\text{g/mL}$, 8,000 $\mu\text{g/mL}$, 4,000 $\mu\text{g/mL}$ y 2,000 $\mu\text{g/mL}$) posterior a incubación de 24 hrs.

Las figuras 3, 4, 5 y 6 muestran los resultados de la combinación de penicilina con ácido gálico en presencia de *Staphylococcus aureus* ATCC25923.

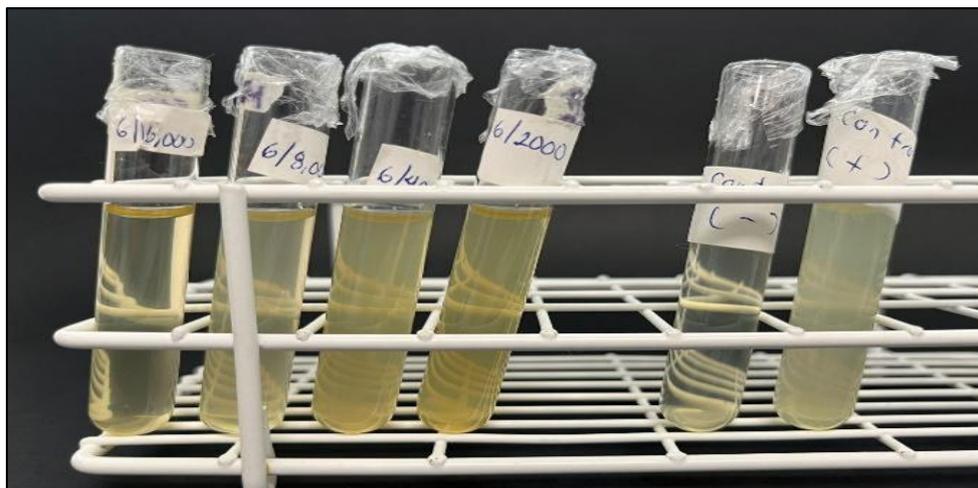


Figura 3. Tubos con diferentes concentraciones de **ácido gálico** (16,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 8,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 4,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 2,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) junto con 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de **penicilina** en presencia de *Staphylococcus aureus* ATCC25923 posterior a incubación de 24 hrs.

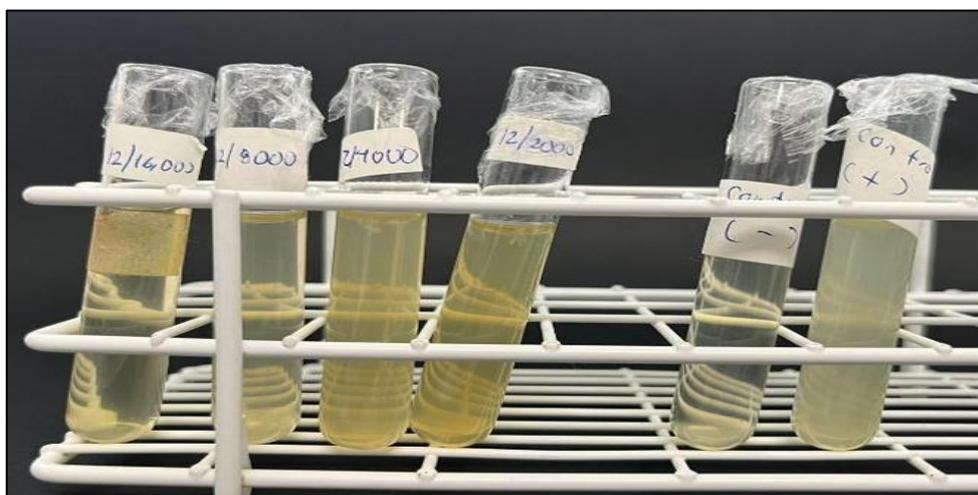


Figura 4. Tubos con diferentes concentraciones de **ácido gálico** (16,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 8,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 4,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 2,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) junto con 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de **penicilina** en presencia de *Staphylococcus aureus* ATCC25923 posterior a incubación de 24 hrs.

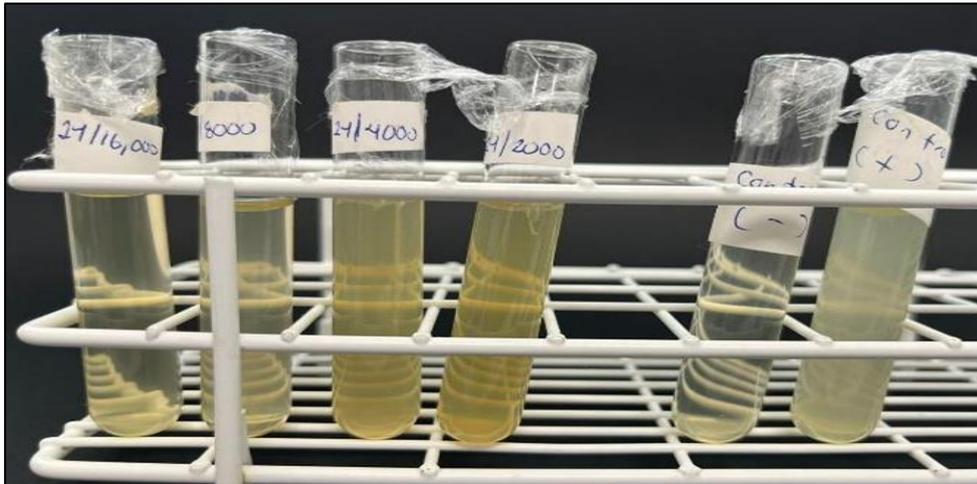


Figura 5. Tubos con diferentes concentraciones de **ácido gálico** (16,000 µg/mL, 8,000 µg/mL, 4,000 µg/mL y 2,000 µg/mL) junto con **24 µg/mL** de **penicilina** en presencia de *Staphylococcus aureus* ATCC25923 posterior a incubación de 24 hrs.

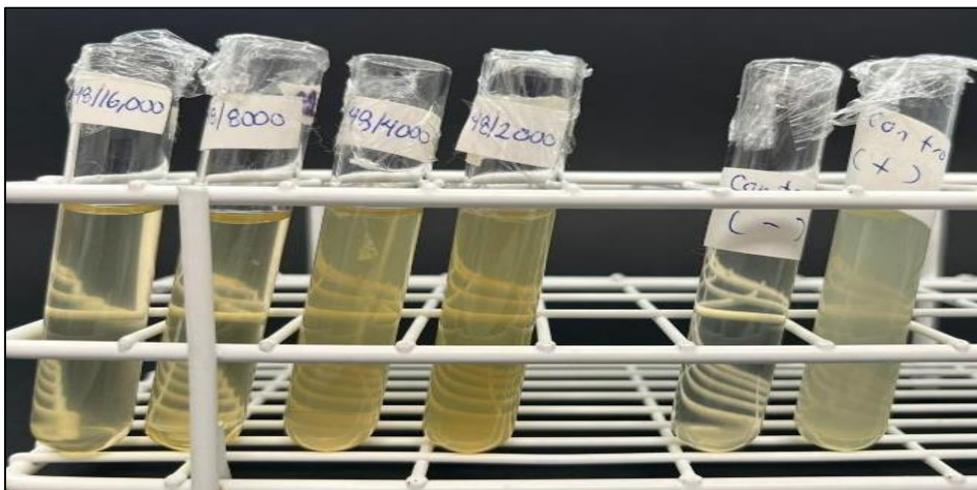


Figura 6. Tubos con diferentes concentraciones de **ácido gálico** (16,000 µg/mL, 8,000 µg/mL, 4,000 µg/mL y 2,000 µg/mL) junto con **48 µg/mL** de **penicilina** en presencia de *Staphylococcus aureus* ATCC25923 posterior a incubación de 24 hrs.

Se realizó un análisis espectrofotométrico como método para medir la absorbancia de cultivo bacteriano en un medio líquido, generalmente a una longitud de onda de 560 nm, esta absorbancia aumenta a medida que las bacterias se multiplican ya que dispersan la luz a través del tubo y viceversa.

La tabla 3 muestra los resultados de la espectrofotometría de las muestras que contenían el cultivo bacteriano en presencia de ácido gálico.

DOSIS DE ACIDO GALICO ($\mu\text{g/mL}$)	LECTURA DE ABSORBANCIA ANTES DE INCUBAR (nm)	LECTURA DE ABSORBANCIA DESPUÉS DE 24 hrs DE INCUBACIÓN (nm)
16,000	0.329	0.371
8,000	0.320	0.324
4,000	0.326	0.654
2,000	0.323	1.05
Control (+)	0.311	0.930
Control (-)	0.298	0.300

Tabla 3. Resultados de las lecturas de espectrofotometría contra *Staphylococcus aureus* ATCC25923 en presencia de **ácido gálico**.

La tabla 4 muestra los resultados de la espectrofotometría de las muestras que contenían el cultivo bacteriano en presencia de penicilina.

DOSIS DE PENICILINA ($\mu\text{g/mL}$)	LECTURA DE ABSORBANCIA ANTES DE INCUBAR (nm)	LECTURA DE ABSORBANCIA DESPUÉS DE 24 hrs DE INCUBACIÓN (nm)
48	0.301	0.601
24	0.306	0.627
12	0.300	0.739
6	0.302	0.697
Control (+)	0.291	0.740
Control (-)	0.298	0.301

Tabla 4. Resultados de las lecturas de espectrofotometría contra *Staphylococcus aureus* ATCC25923 en presencia de penicilina.



La tabla 5 muestra los resultados de la espectrofotometría de las muestras que contenían el cultivo bacteriano en presencia de penicilina combinada con ácido gálico.

DOSIS DE PENICILINA / ACIDO GALICO ($\mu\text{g/mL}$)	LECTURA DE ABSORBANCIA ANTES DE INCUBAR (nm)	LECTURA DE ABSORBANCIA DESPUÉS DE 24 hrs DE INCUBACIÓN (nm)
6 / 16,000	0.325	0.320
6 / 8,000	0.312	0.483
6 / 4,000	0.316	0.681
6 / 2,000	0.330	0.612
12 / 16,000	0.309	0.322
12 / 8,000	0.314	0.375
12 / 4,000	0.316	0.588
12 / 2,000	0.312	0.550
24 / 16,000	0.314	0.325
24 / 8,000	0.319	0.397
24 / 4,000	0.314	0.640
24 / 2,000	0.304	0.615
48 / 16,000	0.319	0.344
48 / 8,000	0.323	0.347
48 / 4,000	0.306	0.647
48 / 2,000	0.315	0.601
Control (+)	0.306	0.720
Control (-)	0.297	0.300

Tabla 5. Resultados de las lecturas de espectrofotometría contra *Staphylococcus aureus* ATCC25923 en presencia de penicilina con ácido gálico.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo mostraron una inhibición significativa del crecimiento de *Staphylococcus aureus* ATCC25923 al exponerlo a ácido gálico, especialmente en concentraciones de 8,000 y 16,000 $\mu\text{g/mL}$. Esta observación fue respaldada por las diferencias registradas en las lecturas espectrofotométricas, que reflejan una reducción del crecimiento microbiano en comparación con los controles. El control positivo, que contenía únicamente el caldo con inóculo bacteriano, mostró un desarrollo evidente, lo que confirmó la viabilidad del cultivo. Por otro lado, el control negativo (solo medio de cultivo) no presentó turbidez tras 24 horas de incubación, validando que no hubo contaminación cruzada.

El ácido gálico es un polifenol ampliamente investigado por su capacidad de interferir en procesos celulares bacterianos, como la permeabilidad de la membrana y la generación de estrés oxidativo (Borges et al., 2013; Alves et al., 2013). Estudios previos han documentado su actividad frente a bacterias Gram positivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* ATCC25923, en rangos de concentración similares a los empleados en este trabajo (Sanhueza et al., 2017; Cushnie & Lamb, 2005).

En cambio, los tubos tratados únicamente con penicilina no mostraron inhibición apreciable del crecimiento bacteriano, incluso a concentraciones de hasta 48 $\mu\text{g/mL}$. Un incremento en la absorbancia podría interpretarse como una resistencia de la cepa evaluada frente al compuesto analizado. lo que concuerda con mecanismos de resistencia bien descritos en *Staphylococcus aureus*, como la producción de β -lactamasas o la presencia de proteínas de unión a penicilina alteradas (PBP2a), características frecuentes en cepas resistentes a meticilina (MRSA) (Chambers & De Leo, 2009; Frieri et al., 2016).

Al evaluar la combinación de ácido gálico con penicilina, se observó una disminución considerable en las lecturas de absorbancia en las condiciones que contenían 16,000 $\mu\text{g/mL}$ de ácido gálico junto con dosis de penicilina entre 6 $\mu\text{g/mL}$. Esta interacción se tradujo en una menor densidad óptica final, lo que indica una respuesta más favorable al tratamiento combinado. La concentración mínima inhibitoria más baja observada en combinación (6 μg de penicilina con 16,000 $\mu\text{g/mL}$ de ácido gálico) sugiere un efecto modulador del compuesto fenólico, posiblemente facilitando la actividad del antibiótico frente a cepas con mecanismos de evasión establecidos.



Estos hallazgos refuerzan la hipótesis planteada en este estudio sobre la posible utilidad del ácido gálico como coadyuvante antimicrobiano. Aunque no se observó una eliminación total del crecimiento bacteriano, la inhibición parcial obtenida al combinar ambos compuestos puede representar una alternativa terapéutica prometedora en contextos clínicos donde los antibióticos convencionales presentan eficacia limitada.

La literatura científica ha descrito cómo ciertos polifenoles pueden interferir en rutas asociadas con la resistencia bacteriana, tales como la inhibición de bombas de eflujo, la alteración de la estructura de la pared celular y la modulación de genes relacionados con resistencia antimicrobiana (Hemaiswarya et al., 2008; Gibbons, 2004). En este contexto, el ácido gálico podría estar actuando a nivel estructural y funcional, favoreciendo el ingreso o acción de la penicilina sobre su blanco terapéutico.

Estudios como el de Basri y Fan (2014) demostraron que otros compuestos fenólicos, como la e-viniferina, también pueden modificar la respuesta de antibióticos frente a *Staphylococcus aureus* ATCC25923 resistente, aunque en algunos casos se han observado interacciones complejas que requieren análisis más detallados. De forma similar, Tian et al. (2022) reportó que el ácido gálico es capaz de alterar la integridad de la membrana bacteriana, incrementando su permeabilidad y favoreciendo la acción de antibióticos β -lactámicos como la penicilina, al facilitar su acceso a las proteínas ligadoras de penicilina (PBPs).

Adicionalmente, se ha sugerido que este compuesto posee propiedades antioxidantes que, al inducir desequilibrios oxidativos en las células bacterianas, pueden intensificar el daño generado por antibióticos convencionales. Su capacidad para reducir la formación de biofilms también representa una ventaja relevante, ya que limita los mecanismos de defensa bacteriana frente a fármacos (Sang et al., 2024).

El estudio de Wang (2022) también respalda la hipótesis de una interacción positiva entre compuestos fenólicos y antibióticos, evidenciando que el ácido gálico puede favorecer la acumulación intracelular del antibiótico y modificar la expresión de genes asociados con resistencia, como las bombas de eflujo, en cepas de *Escherichia coli* multirresistentes.

En conjunto, estos resultados sustentan el interés creciente en explorar combinaciones entre moléculas naturales y antibióticos existentes, no solo para restaurar su efectividad, sino también para ampliar las



opciones terapéuticas frente a patógenos resistentes. La integración de compuestos naturales como el ácido gálico en formulaciones combinadas podría ser una estrategia valiosa para extender la vida útil de los antibióticos convencionales (Yap et al., 2014).

Aunque los datos obtenidos en este trabajo sugieren un efecto prometedor del ácido gálico en combinación con penicilina frente a cepas resistentes, es necesario llevar a cabo estudios complementarios que incluyan análisis moleculares, curvas de tiempo, pruebas de viabilidad y ensayos en modelos celulares o animales para confirmar estos resultados y explorar su aplicabilidad clínica.

CONCLUSIÓN

La concentración mínima inhibitoria de ácido Gálico contra *Staphylococcus aureus* ATCC25923 obtenida, fue de 16,000µg/mL.

La no obtención de la concentración mínima inhibitoria de Penicilina frente a *Staphylococcus aureus* ATCC25923 demuestra la resistencia de la bacteria al antibiótico.

La combinación de ácido gálico con penicilina, mostró una disminución considerable en las lecturas de absorbancia en las muestras con el cultivo bacteriano que contenían la concentración de 16,000 µg/mL de ácido gálico, en combinación con una concentración de penicilina entre 6 µg/mL. Esto sugiere un efecto modulador del compuesto fenólico, facilitando la actividad del antibiótico frente a cepas resistentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alves, M., Ferreira, I., Froufe, H., Abreu, R., Martins, A., & Pintado, M. (2013). Antimicrobial activity of phenolic compounds identified in wild mushrooms, SAR analysis and docking studies. *Journal Of Applied Microbiology*, 115(2), 346-357. <https://doi.org/10.1111/jam.12196>
- Bai J, Zhang Y, Tang C, Hou Y, Ai X, Chen X, Zhang Y, Wang X, Meng X. (2020) Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212373/>
- Basri DF, Xian LW, Abdul Shukor NI, Latip J. Bacteriostatic Antimicrobial Combination: Antagonistic Interaction between Epsilon-Viniferin and Vancomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-8. doi: [10.1038/s41598-024-68279-w](https://doi.org/10.1038/s41598-024-68279-w)



- Borges, A., Ferreira, C., Saavedra, M. J., & Simões, M. (2013). Antibacterial Activity and Mode of Action of Ferulic and Gallic Acids Against Pathogenic Bacteria. *Microbial Drug Resistance*, 19(4), 256-265. <https://doi.org/10.1089/mdr.2012.0244>
- Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Sep;7(9):629–41. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2200>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2025, enero 27). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (CLSI supplement M100) (35^a ed.). Clinical and Laboratory Standards Institute.
- 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.
- Cushnie TP, Lamb AJ. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Aug;38(2):99–107. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857911000821>
- Cushnie, T. P. T., & Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>
- Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol.* 2012 Apr;23(2):174–81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0958166911006756>
- EduLat (2019) Ácido gálico: estructura, propiedades, obtención, usos. <https://definicion.edu.lat/academia/0C3C2AA70BC81682A2839EEE765DC2FE.html>
- Frieri, M., Kumar, K., & Boutin, A. (2016). Antibiotic resistance. *Journal Of Infection And Public Health*, 10(4), 369-378. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.08.007>
- Garza-Velasco, Raúl, Zúñiga-Rangel, Oliva, & Perea-Mejía, Luis Manuel. (2013). La importancia clínica actual de Staphylococcus aureus en el ambiente intrahospitalario. *Educación química*, 24(1), 8-13. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-
- Gibbons S. Anti-staphylococcal plant natural products. *Nat Prod Rep.* 2004;21(2):263–77. <https://doi.org/10.1039/b301564b>



- Hemaiswarya, S., Kruthiventi, A. K., & Doble, M. (2008). Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine*, 15(8), 639-652. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.06.008>
- Livermore DM. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1995 Oct;8(4):557–84. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/8/4/557>
- Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med*. 1998 Aug 20;339(8):520–32. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199808203390806>
- Sang H, Jin H, Song P, Xu W, Wang F. Gallic acid exerts antibiofilm activity by inhibiting methicillin-resistant Staphylococcus aureus adhesion. *Sci Rep*. 2024 Jul 26;14(1): doi:10.1038/s41598-024-68279-w
- Sanhueza, L., Melo, R., Montero, R., Maisey, K., Mendoza, L., & Wilkens, M. (2017). Synergistic interactions between phenolic compounds identified in grape pomace extract with antibiotics of different classes against Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *PLoS ONE*, 12(2), e0172273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172273>
- Sivaranjani M, Anuradha R, Priyadharshini S, Dinesh MG, Karutha Pandian S. Synergistic antibacterial effect of biosynthesized silver nanoparticles combined with antibiotics on biofilm producing clinical bacterial isolates. *J Basic Microbiol*. 2016 Jul;56(7):745–54. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jobm.201500726>
- Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation. *Sci Prog*. 2002;85(1):57–72. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3184/003685002783238891>
- Sutton, S. (2011). Measurement of microbial cells by optical density. *Journal of Validation Technology*, 17(1), 46–49.
- Tian Q, Wei S, Su H, Zheng S, Xu S, Liu M, Bo R, Li J. Bactericidal activity of gallic acid against multi-drug resistance Escherichia coli. *Microb Pathog*. 2022 Dec;173(Pt A):105824. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105824.



Wang J, Gao C, Wang S, Chen Y, Chen Y. Antibacterial activity and mechanism of action of gallic acid against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2022. 28. No: 1. Páginas: 123-130. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.10.004

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. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210157>

Yap PSX, Yiap BC, Ping HC, Lim SHE. Mechanism of action of antibacterial agents and resistance. *Sci Pharm*. 2014;82(3):579–600. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1302-10>

