



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2026,
Volumen 10, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2

SINERGISMO DEL EFECTO ANTIBIÓTICO DE NITROFURANTOÍNA EN PRESENCIA DEL ÁCIDO GÁLICO CONTRA KLEBSIELLA OXYTOCA IN VITRO

**SYNERGISM OF THE ANTIBIOTIC EFFECT OF
NITROFURANTOIN IN THE PRESENCE OF GALLIC ACID
AGAINST KLEBSIELLA OXYTOCA.**

Yeshua Emmanuel González Meneses

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo Pachuca, México

José Ramón Montejano Rodríguez

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Georgina Almaguer Vargas

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Ana Hilda Figueroa Gutiérrez

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Tatiana Estrella González Solís

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Paola Monserrat Cid Solorio

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Marco Antonio Becerril Flores

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México

Sinergismo del efecto antibiótico de nitrofurantoina en presencia del ácido gálico contra *Klebsiella oxytoca in vitro*.

Yeshua Emmanuel González Meneses¹

Unavaatu24@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-4526-9275>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Pachuca, México

José Ramón Montejano Rodríguez

jose_montejano5902@uaeh.edu.mx

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

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
Pachuca, México

Georgina Almaguer Vargas

georgina_almaguer5910@uaeh.edu.mx

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

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Pachuca, México

Ana Hilda Figueroa Gutiérrez

ana_figueroa3494@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-8424-9481>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
Pachuca, México

Tatiana Estrella González Solís

go361996@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0009-0002-1129-3665>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
Pachuca, México

Paola Monserrat Cid Solorio

pmcs.05.06@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-3474-1339>

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.
Pachuca, México

Autor principal

Correspondencia: Unavaatu24@gmail.com

RESUMEN

Klebsiella oxytoca es una bacteria que produce infecciones del tracto urinario, bacteriemia y, neumonía entre otras. El problema es que ha desarrollado un incremento en la resistencia a diferentes grupos de antibióticos por lo cual es adecuado investigar nuevas opciones terapéuticas, entre estas opciones están los productos naturales como el ácido gálico. Por lo tanto, el propósito del presente estudio fue evaluar el efecto del ácido gálico en combinación con antibióticos frente a *Klebsiella oxytoca* ATCC 8724. Se utilizó la técnica de difusión en disco (Kirby-Bauer) para determinar los diámetros de los halos de inhibición *in vitro*, usando medios de cultivo con y sin ácido gálico en concentraciones de 0.07 g/L, 0.25 g/L y 0.5 g/L. Los resultados mostraron que la presencia de ácido gálico modificó de manera significativa la respuesta antimicrobiana de amikacina y nitrofurantoína, mostrando que a concentraciones de 0.25 y 0.5 g/L el crecimiento bacteriano fue inhibido por completo a diferencia del control. En conclusión, el ácido gálico actuó como un modulador de la actividad antibiótica frente a *K. oxytoca* ATCC 8724, con efectos que variaron según la concentración del polifenol. Este hallazgo sugiere un uso potencial del ácido gálico como coadyuvante en terapias antimicrobianas.

Palabras clave: ácido gálico; *Klebsiella oxytoca*; antibióticos; sinergia; resistencia bacteriana.



Synergism of the antibiotic effect of nitrofurantoin in the presence of gallic acid against *Klebsiella oxytoca*.

ABSTRACT

Klebsiella oxytoca is a bacterium that causes urinary tract infections, bacteremia and pneumonia, and it has shown increasing resistance to different groups of antibiotics, making it appropriate to investigate new therapeutic options, including natural products such as gallic acid. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the effect of gallic acid in combination with antibiotics against *Klebsiella oxytoca* ATCC 8724. The disk diffusion (Kirby-Bauer) method was used to determine the diameters of the inhibition zones in vitro, using culture media with and without gallic acid at concentrations of 0.07 g/L, 0.25 g/L, and 0.5 g/L. The results showed that the presence of gallic acid significantly modified the antimicrobial response to amikacin and nitrofurantoin, demonstrating that at concentrations of 0.25 and 0.5 g/L, bacterial growth was completely inhibited, unlike in the control. In conclusion, gallic acid acted as a modulator of antibiotic activity against *K. oxytoca* ATCC 8724, with effects that varied according to the concentration of the polyphenol. This finding suggests a potential use of gallic acid as an adjunct in antimicrobial therapies.

Keywords: gallic acid; *Klebsiella oxytoca* pneumonia; antibiotics; synergy; bacterial resistance.

*Artículo recibido 28 febrero 2026
Aceptado para publicación: 28 marzo 2026*



INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas representan la segunda causa de muerte a nivel mundial con un aproximado de 7.7 millones de defunciones al año, esto debido a la resistencia a los antibióticos por diversas bacterias; desafortunadamente se prevé que debido a dicha resistencia para el año 2050 la tasa de mortalidad se incremente. (Marino et al., 2025) (GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). A nivel mundial las infecciones por bacterias multirresistentes ocasionan costos sanitarios anuales superiores a los 100 mil millones de dólares (Marino et al., 2025). Se considera que algunas regiones como Latinoamérica y el Sudeste Asiático presentan mayor incidencia en la presentación de infecciones bacterianas, y dado que se trata de países en desarrollo genera una gran carga económica. En México, por ejemplo, las infecciones bacterianas suelen ser una causa importante de la prolongación de estancia hospitalaria (Lugo-Zamudio & Cureño-Díaz, 2023), y el tratamiento de una infección nosocomial puede alcanzar, en promedio, cerca de 90,000 pesos mexicanos, con rangos que varían significativamente según la gravedad (Miranda-Navales & UNCAR Network, 2020). Una causa de esto se debe a la alta resistencia a los antibióticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera dicha resistencia como una de las diez principales amenazas para la salud pública y esto es debido mayormente a la presencia de enzimas como las b-Lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas las cuales, disminuyen drásticamente las opciones de tratamiento obligando al personal de salud a utilizar los antibióticos de última línea como lo son la colistina o la tigeciclina, que pueden presentar toxicidad y baja disponibilidad (Martínez & López, 2024). Entre las principales bacterias que presentar problemas graves de resistencia se encuentran: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* (GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022).

El género *Klebsiella* es una bacteria bacilo gram-negativo, anaerobia, con una cápsula de polisacáridos bien estructurada, perteneciente a la familia Enterobacteriaceae. Es normalmente oportunista, dentro de este grupo está el complejo *K. oxytoca* integrada por nueve especies, se asocia con colitis hemorrágica por antibióticos, infección del tracto urinario; bacteriemia; neumonía asociada a ventilación mecánica, entre otras. (Yang J. 2022).



Se presenta como brotes en hospitales en donde los neonatos son los más vulnerables, sin embargo, los brotes se han extendido a adultos y se ha observado que la presentación de dichos brotes es cada vez más frecuente sobre todo en Norteamérica y Europa Occidental en donde se asocia a infecciones extraintestinales. Esto se ha relacionado con el incremento de multiresistencia, lo que dificulta el tratamiento e incrementa la gravedad en los pacientes infectados. (Liébana-Rodríguez et al., 2024).

Su patogenicidad está dada principalmente por la cápsula, las fimbrias, los polisacáridos y los sideróforos. La formación de la cápsula es principalmente para protegerse de ambientes no favorables para su supervivencia, así como del proceso de fagocitosis el cual, resulta de la activación del sistema inmunológico; el papel de las fimbrias y los polisacáridos involucra la promoción de la adhesión y colonización y además las fimbrias se han asociado con la resistencia a los antibióticos y a la localización de la infección, también dicha patogenicidad está dada por los sideróforos que favorecen la colonización (Abbas, R. et al., 2024; Singh et al., 2025). También ocasiona daño a través de producir citotóxicas en el colon. (Yang, J. et al., 2022). El complejo *K. oxytoca* presenta varios genes de resistencia antimicrobiana intrínsecos, como la β -lactamasa codificada cromosómicamente bla_{OXY}, el gen de resistencia a fosfomicina (fosA) y oqxAB que crea resistencia a las quinolonas. De forma importante la transferencia de genes horizontal le permite adquirir carbapenemasas y determinantes de resistencia a colistina, (Krūmiņa, A. et al., 2026). Se ha observado que puede presentar resistencia a penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos, quinolonas, colistina, sulfonamidas, tetraciclinas, trimetoprima, macrólidos, rifampicina (Yang J. et al., 2022)

Esto es importante porque mundialmente la resistencia antimicrobiana se ha asociado con aproximadamente 1.27 millones de muertes por año (World Health Organization, 2021). Ante esto, es indispensable explorar estrategias de tratamiento alternas que permitan restaurar la eficacia de los antibióticos convencionales y reducir el riesgo de fracaso terapéutico, además de disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad en el mundo.

Una de dichas estrategias son los productos naturales, entre los que se encuentran los compuestos fenólicos, tales como el ácido gálico el cual, es posible obtenerlo en la dieta a través de los ésteres galoílicos como, por ejemplo, el galato de epigallocatequina que se encuentra presente en el vino, el té verde y negro, en las uvas, el mango y en setas comestibles (Wianowska, D. 2023).



Estudios *in vitro* han demostrado que este metabolito natural puede modificar la permeabilidad bacteriana y facilitar la acción de β -lactámicos y quinolonas (Rivera-Rangel et al., 2021; Elsevier, s.f.; Liang et al., 2024). Considerando la evidencia sobre el potencial antimicrobiano que tienen los compuestos fenólicos y la urgencia de reducir el uso de antibióticos de última línea resulta oportuno evaluar experimentalmente la interacción entre el ácido gálico y antibióticos de uso clínico frente a *K. oxytoca*. Esta evaluación permitirá establecer bases experimentales para futuras estrategias terapéuticas complementarias. De esta manera el presente estudio tiene como objetivo general evaluar el efecto del ácido gálico en combinación con diferentes antibióticos frente a *K. oxytoca* mediante la técnica de Kirby-Bauer con el propósito de identificar posibles interacciones sinérgicas o antagónicas que permitan fundamentar el uso de este compuesto. La justificación radica en que la búsqueda de nuevas estrategias contra infecciones resistentes es prioritaria, y los resultados pueden contribuir al desarrollo de alternativas accesibles, seguras y potencialmente aplicables en el ámbito hospitalario.

METODOLOGÍA

El presente estudio corresponde a una investigación de enfoque cuantitativo, con alcance exploratorio y descriptivo, de diseño experimental y corte transversal.

Cepas bacterianas

Se utilizó la cepa de *Klebsiella oxytoca* ATCC 8724



Preparación del inóculo bacteriano

Klebsiella oxytoca ATCC 8724, se cultivó en caldo Mueller-Hinton (MH) (Becton Dickinson de México) y se incubó a 37 °C durante 24 horas. Posteriormente, se tomó una alícuota y se ajustó al patrón de turbidez 0.5 de la escala de McFarland, equivalente a 1.5×10^8 UFC/mL. Esto se logró suspendiendo la alícuota en una solución de NaCl al 0.9%, comparándolo visualmente con el patrón de turbidez

preparado a partir de disoluciones de ácido sulfúrico al 1% y cloruro de bario al 1.175% (Gutiérrez, 2022). Cada experimento se realizó por triplicado, incluyendo un control negativo (antibiótico sin ácido gálico) y un control positivo (medio con antibiótico y ácido gálico) para garantizar la multiplicación bacteriana y descartar contaminaciones. Todo se realizó bajo condiciones estériles en campana de flujo laminar previamente desinfectada con etanol al 70 %. (Gutiérrez, 2022)

Preparación del ácido gálico

Se utilizó ácido gálico de Sigma-Aldrich de grado analítico ($\geq 98\%$ de pureza), el cual fue disuelto en agua destilada estéril para preparar soluciones madre. Se realizaron diluciones seriadas para obtener las concentraciones a evaluar, siendo estas 0.07g/L, 0.25g/L y 0.5g/L. Las concentraciones usadas se establecieron gracias a los reportes previos que demostraron actividad antimicrobiana del ácido gálico frente a bacterias Gram negativas (Tian et al., 2022). Esto permite observar la transición entre efectos sinérgicos o efectos inhibitorios del compuesto en cuestión.

Preparación de cultivos bacterianos

Se preparó agar Mueller-Hinton (MH) (Becton Dickinson de México) siguiendo las especificaciones del fabricante, esterilizado en autoclave y vertido (25–30 mL por caja de Petri) en condiciones estériles. Posteriormente, se identificaron y refrigeraron las cajas a 4 °C hasta su uso. (Gutiérrez, 2022)

Se elaboraron tres tipos de medios:

- MH sin adición
- MH con antibióticos (antibiograma) y sin ácido gálico
- MH con antibióticos y ácido gálico en concentraciones de 0.07 g/L, 0.25 g/L y 0.5 g/L

Técnica de antibiograma (Kirby-Bauer)

Una vez gelificado el medio, se sembró uniformemente la suspensión bacteriana con un hisopo estéril, cubriendo toda la superficie del agar (siembra por abasto). Se dejó secar la superficie y se colocaron discos de antibiograma sobre las placas.

Las placas se incubaron a 37 °C por 24 horas. Posteriormente, se midieron los halos de inhibición con regla milimetrada (vernier). Se realizaron al menos tres repeticiones por condición (Martínez & López, 2024).



El antibiograma se utilizó como técnica principal debido a que constituye un método estandarizado, reproducible y ampliamente reconocido en microbiología clínica para la evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana. Este enfoque permitió medir de manera comparativa la acción de distintos antibióticos, con y sin la adición de ácido gálico, frente a la cepa de *Klebsiella oxytoca*, asegurando así la confiabilidad y la pertinencia de los resultados obtenidos en el contexto experimental.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La importancia de *K. oxytoca* radica en el incremento de su resistencia a los antimicrobianos, en un estudio con muestras hospitalarias se encontró que un 58% fueron resistentes al imipenem y al meropenem; por otro lado, 72% fueron resistentes a gentamicina, amikacina, ceftazidima y ceftriaxona y aunque todos los aislamientos fueron sensibles a colistina y tigeciclina, el 58% fueron productores de BLEE y carbapenemasas. Además, a nivel hospitalario se ha observado un incremento de infecciones atribuidas a esta bacteria la cual se presenta no solo en neonatos y niños, sino también en adultos, sobretodo en pacientes inmunocomprometidos y debilitados ingresados a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), encontrándose en sangre un 61%; en exudado purulento un 26% y en orina un 13% (Singh L. et al., 2025).

Debido a esto en el presente trabajo se evaluó el efecto de 14 antibióticos (con y sin presencia de ácido gálico), en el crecimiento de *Klebsiella oxytoca* ATCC 8724. De manera general, se observó que en las cajas con el cultivo de la bacteria expuestas a los diferentes antibióticos se presentó sensibilidad a todos ellos con excepción de Nitrofurantoína y Amikacina los cuales presentaron un halo menor a 3 mm, lo cual indica que esta cepa es sensible a ácido nalidíxico, cefuroxima, gentamicina, ciprofloxacina, norfloxacina, aztreonam, cefotaxima, cftriaxona, ácido nalidíxico, cefixima, cefdinir, ofloxacina, y ceftazidina.

Cuando se empleó el ácido gálico en las cajas Petri con los cultivos de *K. oxytoca* se notó diferencia en la densidad del crecimiento bacteriano, decreciendo conforme aumentó la concentración de ácido gálico (Figuras 3–5). En la concentración más baja (0.07 g/L), se notó una inhibición parcial mientras que en las concentraciones de 0.25 g/L y 0.5 g/L el crecimiento bacteriano fue nulo hasta las 24 horas. Esto sugiere un efecto que depende de la concentración, donde el ácido gálico actúa ligeramente en niveles bajos y como un posible agente antimicrobiano en concentraciones elevadas (Clinical and Laboratory



Standards Institute [CLSI], 2023). Por lo que, desde el punto de vista farmacéutico, los resultados más destacables fueron los vistos con las concentraciones de 0.25 y 0.5 g/L ya que mostraron evidencia sólida de un efecto sinérgico entre el ácido gálico con la nitrofurantoína y el ácido gálico con la amikacina, siendo esto la inhibición del crecimiento de *Klebsiella oxytoca*. La aportación principal de este estudio consiste en haber observado el efecto del ácido gálico sobre estos antibióticos mediante un antibiograma frente a *Klebsiella oxytoca*. Hasta ahora no se había reportado una comparación sistematizada de este tipo, lo que convierte este trabajo en una contribución al análisis de alternativas terapéuticas frente a esta bacteria.

Los resultados del presente trabajo podrían atribuirse a que la actividad del ácido gálico depende del mecanismo de acción del antibiótico, su estructura química y la interacción con la membrana de la bacteria. También se ha observado que el ácido gálico tiene mayor afinidad de interacción con compuestos que actúan sobre la pared celular, lo cual coincide con reportes previos de sinergia entre compuestos fenólicos y cefalosporinas (González et al., 2024).

Resultados similares fueron reportados por Castillo-Hernández et al. (2024), quienes observaron una disminución del 25 % en la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* al combinar extractos vegetales ricos en compuestos fenólicos con antibióticos β -lactámicos. En concordancia, los resultados de este estudio refuerzan la hipótesis de que los compuestos naturales pueden modificar la susceptibilidad bacteriana mediante la alteración de la permeabilidad y la interferencia en mecanismos de resistencia (González et al., 2024).

Figura 1. Cultivo de *K. oxytoca* con antibiograma



Figura 3. Cultivo de *K. oxytoca* con ácido gálico al 0.07g



Figura 4. Cultivo de *K. oxytoca* con ácido gálico al 0.25g



Figura 5. Cultivo de *K. oxytoca* con ácido gálico al 0.5g



El control negativo, (ácido gálico sin antibiótico) no presentó inhibición del crecimiento bacteriano, lo cual indica que el ácido gálico, en las condiciones utilizadas, no tuvo actividad antimicrobiana directa detectable por este método.

Los resultados mostraron al combinar ácido gálico en una concentración de 0.07 g/L con los antibióticos (figura 3), una posible actividad del ácido gálico en nirofurantoína y amikacina, aunque limitada. Mientras que el efecto observado en las concentraciones más altas de ácido gálico (0.25 g/L y 0.5 g/L), indica una inhibición total, como se muestra en la figura 4 y 5. Este fenómeno podría explicarse por una sinergia fuerte entre el ácido gálico y los antibióticos, o bien por una acción bacteriostática directa del ácido gálico a dichas concentraciones, favorecida por una mayor permeabilidad bacteriana o disrupción de la cápsula protectora. Esto de acuerdo con la bibliografía, ya que se menciona que este compuesto suele tener un efecto contra los patógenos y su crecimiento (Rivera-Rangel et al., 2021). Se han propuesto como posibles mecanismos del ácido gálico 1) la inhibición de la adhesión de la bacteria a las superficies, 2) la disrupción de la integridad celular por daño a la pared y alteración de la permeabilidad al ocasionar poros en la membrana bacteriana y 3) por regulación genética, ya que disminuye la expresión de genes asociados a la formación de cápsulas de las bacterias (Borges A. et al., 2013; Liang et al., 2024).

Por otro lado, y de forma importante podría actuar de manera sinérgica con fármacos de uso clínico, ya que adicionalmente, el ácido gálico y otros compuestos fenólicos pueden inhibir parcialmente las bombas de eflujo bacterianas, como el sistema AcrAB-TolC, que participa en la expulsión activa de

antibióticos del citoplasma (Borges et al., 2013) y está presente en *K. pneumoniae* (Sharma, R. et al., 2025). La inhibición parcial de estos sistemas permite un incremento intracelular de β -lactámicos, mientras que, en el caso de las quinolonas, la alteración de la fluidez de la membrana podría reducir su penetración y, por ende, su eficacia. Se sugiere que el ácido gálico puede alterar la expresión de genes responsables de la síntesis de cápsulas bacterianas, debilitando la estructura protectora de la *K. pneumoniae* (Liang, Y. et al., 2024). Además, estudios recientes han demostrado que los compuestos fenólicos pueden desorganizar las biopelículas bacterianas (Adeosun et al., 2022).

Esto respalda la idea de que la sinergia observada con nitrofurantoína y amikacina no es un hallazgo aislado, sino parte de un patrón consistente que merece ser explorado con mayor profundidad en cepas multirresistentes de *K. oxytoca* (Espinal et al., 2010; Rivera-Rangel et al., 2021; Liang et al., 2024).

Si bien los resultados *in vitro* son prometedores, la aplicación clínica del ácido gálico requerirá estudios complementarios que evalúen su estabilidad en fluidos biológicos, su interacción con proteínas plasmáticas y su toxicidad celular. En modelos animales, se ha reportado que los compuestos fenólicos presentan buena biodisponibilidad oral, lo cual abre la posibilidad de desarrollar formulaciones tópicas o sistémicas combinadas con antibióticos convencionales (Panzella & Napolitano, 2019). Asimismo, la incorporación de ácido gálico en sistemas de liberación controlada podría potenciar su eficacia y reducir la necesidad de dosis elevadas de antibióticos.

Desde una perspectiva clínica, los hallazgos de este trabajo ofrecen un posible punto de partida para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas que integren compuestos naturales en el manejo de infecciones resistentes. Sin embargo, también plantean desafíos importantes, como la necesidad de estandarizar concentraciones, evaluar la estabilidad del compuesto en medios biológicos y determinar la posible toxicidad en humanos.

En este trabajo el ácido gálico intervino en la susceptibilidad de *Klebsiella oxytoca*, potenciando así la actividad de dos de los antibióticos. La variación dosis-dependiente observada sugiere que podrían intervenir procesos análogos, lo que respalda el potencial del ácido gálico como coadyuvante antimicrobiano frente a bacterias Gram negativas multirresistentes.

Finalmente, este estudio contribuye a la búsqueda de alternativas frente a la resistencia antimicrobiana, demostrando que los compuestos de origen natural pueden ofrecer un beneficio potencial, pero requieren



ser analizados de manera rigurosa. El ácido gálico, al igual que otros metabolitos fenólicos, podría convertirse en un recurso valioso dentro de la farmacoterapia antimicrobiana, siempre y cuando se consolide la evidencia científica que respalde su eficacia y seguridad.

CONCLUSIONES

El presente estudio demostró que la combinación del ácido gálico con nitrofurantoína y con amikacina generó una inhibición del crecimiento bacteriano oponiéndose a la resistencia bacteriana de *Klebsiella oxytoca* ATCC 8724.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas, R., Chakkour, M., Zein El Dine, H., Obaseki, EF, Obeid, ST, Jezzini, A., Ghssein, G. y Ezzeddine, Z. (2024). General Overview of *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology and the Role of Siderophores in Its Pathogenicity. *Biology*, 13 (2), 78. <https://doi.org/10.3390/biology13020078>
2. Adeosun, I. J., Baloyi, I. T., & Cosa, S. (2022). Anti-biofilm and associated anti-virulence activities of selected phytochemical compounds against *Klebsiella pneumoniae*. *Plants*, 11(11), 1429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35684202/>
3. Borges, A., et al. (2013). Antibacterial activity and mode of action of phenolic compounds against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance*, 19(4), 256–265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480526/>
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2023). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (33rd ed., CLSI supplement M100). <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
5. Cushnie, T. P. T., & Lamb, A. J. (2011). Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(2), 99–107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514796/>
6. Du, D., et al. (2018). Multidrug efflux pumps: Structure, function and regulation. *Nature Reviews Microbiology*, 16(9), 523–539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002505/>
7. Elsevier. (s.f.). Gallic acid - Agricultural and biological sciences. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/gallic-acid>



8. Espinal, P., Roca, I., & Vila, J. (2010). *Klebsiella pneumoniae*: Un patógeno emergente resistente a múltiples antibióticos. *Iatreia*, 23(2), 179–185. <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v23n2/v23n2a7.pdf>
9. 6. . GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 400(10369), 2221–2248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7)
10. González, Y., et al. (2024). Decremento de la resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* a diferentes antibióticos con el extracto hidroalcohólico de *Origanum majorana* in vitro. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinaria*. <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/12966>
11. Gutiérrez, F. (2022). Procedimiento para el cultivo bacteriano y técnica de Kirby-Bauer (Trabajo práctico inédito). UAEH, Escuela de Medicina, Pachuca, México.
12. Krūmiņa, A., Zeltiņa, I., Vikmane, L. M., Reinis, A., & Vīksna, L. (2026). Epidemiology, Virulence Factors, and Antibacterial Resistance of *Klebsiella* spp.: The Known Unknowns. *Medicina*, 62(3), 546. <https://doi.org/10.3390/medicina62030546> (
13. Liang, Y., Sang, H., Jin, H., Song, P., Xu, W., & Wang, F. (2024). Effects of gallic acid on capsule formation and gene expression in *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1467–1478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326026/>
14. Liébana-Rodríguez M., Recacha-Villamor E., Díaz-Molina C., Pérez-Palacios P., Martín-Hitac L., Enríquez-Maroto F., Gutiérrez-Fernández J. (2024). Brotes por *Klebsiella oxytoca* en unidades de cuidados intensivos neonatales: análisis de un brote en un hospital de tercer nivel y revisión sistemática. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (42)6, 283-336
15. Lugo-Zamudio, G. E., & Cureño-Díaz, M. A. (2023). La resistencia antimicrobiana, una amenaza en tres dimensiones. *Salud Pública de México*, 65(4), 323–324. <https://doi.org/10.21149/15141>
16. Marino, A., Maniaci, A., Lentini, M., Ronsivalle, S., Nunnari, G., Cocuzza, S., Parisi, F. M., Cacopardo, B., Lavallo, S., & La Via, L. (2025). The global burden of multidrug-resistant



- bacteria. *Epidemiologia*, 6(2), 21. <https://doi.org/10.3390/epidemiologia6020021>
17. Martínez, R., & López, A. (2024). Evaluación in vitro del ácido gálico sobre cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae*. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(3), 2265–2278. <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/12966>
 18. Miranda-Navales, M. G., & UNCAR Network. (2020). Resistencia antimicrobiana y consumo de antibióticos en hospitales mexicanos. *Salud Pública de México*, 62(1), 42–49. <https://doi.org/10.21149/10543>
 19. Panzella, L., & Napolitano, A. (2019). Natural phenolic compounds for health, food and cosmetic applications. *Antioxidants*, 8(8), 277. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7278880/>
 20. Singh R. P., Kapoor A., Sinha A. , Ma Y. Shankar M., (2025) Virulence factors of *Klebsiella pneumoniae*: Insights into canonical and emerging mechanisms driving pathogenicity and drug resistance, *The Microbe*, 7, 100289, (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950194625000573>)
 21. Rivera-Rangel, A., Caballero-Hernández, D. E., Ramírez-Moreno, E., & Hernández-Luna, C. E. (2021). Compuestos fenólicos con actividad antimicrobiana contra bacterias multirresistentes: Un enfoque alternativo. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 59(3), 263–270. <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmm/v37/v37a3.pdf>
 22. Sang, H., Jin, H., Song, P., Xu, W., & Wang, F. (2024). Gallic acid exerts antibiofilm activity by inhibiting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* adhesion. *Scientific Reports*, 14, 15238. <https://www.nature.com/articles/s41598-024-68279-w>
 23. Sharma, R., Yeshwante, S., Bui, N.M. et al. A novel role for colistin as an efflux pump inhibitor in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep* 15, 34612 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-18206-4>
 24. 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 resistant *Escherichia coli*. *Microbial Pathogenesis*, 173, 105824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243382/>
 25. Wianowska, D., & Olszowy-Tomczyk, M. (2023). A Concise Profile of Gallic Acid—From Its



- Natural Sources through Biological Properties and Chemical Methods of Determination. *Molecules*, 28(3), 1186. <https://doi.org/10.3390/molecules28031186>
26. World Health Organization. (2021). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
27. Yang, J., Long, H., Hu, Y., Feng, Y., McNally, A., & Zong, Z. (2022). *Klebsiella oxytoca* Complex: Update on Taxonomy, Antimicrobial Resistance, and Virulence. *Clinical microbiology reviews*, 35(1), e0000621. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-21>

