



**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA
SEDE QUITO
CARRERA DE BIOTECNOLOGÍA**

**EFFECTO SINÉRGICO DE TRES EXTRACTOS VEGETALES EN LA POTENCIACIÓN
DE ANTIBIÓTICOS CONTRA *Escherichia coli***

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:
INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA**

AUTOR: ELIOT GABRIEL TINAJERO CEDEÑO

TUTOR: ELENA DEL ROCÍO COYAGO CRUZ

Quito-Ecuador

2026

CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Eliot Gabriel Tinajero Cedeño con documento de identificación N° 0850114471 manifesté que:

Soy el autor y responsable del presente trabajo, y autorizo que, sin fines de lucro, la Universidad Politécnica Salesiana pueda usar, difundir, reproducir o publicar de manera total o parcial el presente trabajo de titulación.

Quito, 19 de marzo del año 2026

Atentamente,



Eliot Gabriel Tinajero Cedeño
0850114471

**CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN A LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA**

Yo, Eliot Gabriel Tinajero Cedeño con documento de identificación No.08050114471, expreso mi voluntad y por medio del presente documento cedo a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que soy autor del Trabajo experimental: “Efecto sinérgico de tres extractos vegetales en la potenciación de antibióticos contra *Escherichia coli*”, el cual ha sido desarrollado para optar por el título de: Ingeniero en Biotecnología, en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la Universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.

En concordancia con lo manifestado, suscribo este documento en el momento en que hago la entrega del trabajo final en formato digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.

Quito, 19 de marzo del año 2026

Atentamente,



Eliot Gabriel Tinajero Cedeño
0850114471

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Elena Del Rocío Coyago Cruz PhD con documento de identificación N° 1713762647, docente de la Universidad Politécnica Salesiana, declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: EFECTO SINÉRGICO DE TRES EXTRACTOS VEGETALES EN LA POTENCIACIÓN DE ANTIBIÓTICOS CONTRA *Escherichia coli*, realizado por Eliot Gabriel Tinajero Cedeño con documento de identificación N° 0850114471, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción Trabajo experimental que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Quito, 19 de marzo del año 2026

Atentamente,



Ing. Elena Del Rocío Coyago Cruz PhD.

1713762647

Dedicatoria

Dedico el presente trabajo a toda mi familia, quienes, a lo largo de los años, con su apoyo constante y cada aporte, por más pequeño que haya sido, contribuyeron de manera significativa a impulsarme y motivarme para alcanzar este logro tan importante en mi vida académica y personal. Su acompañamiento incondicional ha sido un pilar fundamental a lo largo de todo este proceso de formación.

De manera especial, dedico este trabajo a mis padres, quienes, con su ejemplo de perseverancia, sacrificio y amor, me han brindado el respaldo necesario para superar cada desafío y alcanzar mis metas académicas. Su esfuerzo, paciencia y la confianza depositada en mí han sido la base para culminar con éxito esta etapa profesional.

Asimismo, dedico este trabajo a todas aquellas personas que, directa o indirectamente, formaron parte de este camino, aportando con palabras de aliento, conocimientos y experiencias que contribuyeron a mi crecimiento profesional y humano.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Politécnica Salesiana por la formación académica recibida y por brindar los recursos necesarios para el desarrollo de la presente investigación. De manera especial, expreso mi gratitud a mi tutora de tesis, Ing. Elena Del Rocío Coyago Cruz, PhD, por su orientación, apoyo constante, por permitirme pertenecer a este grupo de investigación tan maravilloso y sobre todo por toda la paciencia que me ha brindado y por los valiosos aportes durante la ejecución de este trabajo.

Asimismo, agradezco al personal del laboratorio por la colaboración brindada durante el desarrollo experimental, así como a los docentes de la carrera que han aportado con su conocimiento, quienes han contribuido a mi formación profesional y científica.

Un agradecimiento especial a todo el PEC por apoyarme siempre y ayudarme cuando me olvidaba de terminar mis actividades en el laboratorio. Un especial agradecimiento a Ruth y Fátima; sin su apoyo esto no hubiese sido posible.

Resumen

La resistencia antimicrobiana es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, particularmente en bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, cuya elevada plasticidad genética favorece la aparición de cepas resistentes a múltiples antibióticos. Así, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto sinérgico de tres extractos vegetales sobre la potenciación de los antibióticos contra *Escherichia coli*. La metodología incluyó la selección de antibióticos (penicilina de 1.200.000 UI y 4.000.000 UI, y ceftriaxona) y de extractos (estándares puros de ácido gálico, ácido *p*-cumárico y ácido vanílico, y hojas de *Chrysophyllum cainito* y cáscara de *Melicoccus bijugatus*) con potencial antibacteriano. La actividad antibacteriana individual se determinó mediante pruebas de difusión en agar y de concentración mínima inhibitoria (CMI), mientras que la evaluación del sinergismo se realizó mediante el método de microdilución en tablero de ajedrez (checkerboard), calculando el índice de concentración inhibitoria fraccional (FICI). Los resultados evidenciaron que el ácido *p*-cumárico y el extracto de *Melicoccus bijugatus* presentaron las menores CMI frente a *E. coli*. En los ensayos de sinergia se identificaron interacciones sinérgicas y aditivas dependientes de la concentración, destacándose la combinación de penicilina 4.000.000 UI con ácido *p*-cumárico, que mostró un efecto sinérgico marcado. Los hallazgos del estudio demuestran que determinados compuestos fenólicos y extractos vegetales pueden potenciar la actividad antibacteriana de antibióticos frente a *Escherichia coli*, lo que constituye una estrategia complementaria prometedora para enfrentar la resistencia antimicrobiana y optimizar el uso de antibióticos convencionales.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana; compuestos fenólicos; sinergismo antibacteriano

Abstract

Antimicrobial resistance is a major public health problem worldwide, particularly among gram-negative bacteria such as *Escherichia coli*, whose high genetic plasticity favours the emergence of strains resistant to multiple antibiotics. Thus, the aim of this study was to evaluate the synergistic effect of three plant extracts on the potentiation of antibiotics against *Escherichia coli*. The methodology included the selection of antibiotics (penicillin at 1,200,000 IU and 4,000,000 IU, and ceftriaxone) and extracts (pure standards of gallic acid, *p*-coumaric acid, and vanillic acid, as well as leaves of *Chrysophyllum cainito* and peels of *Melicoccus bijugatus*) with antibacterial potential. Individual antibacterial activity was determined using agar diffusion assays and minimum inhibitory concentration (MIC) tests, while synergism was evaluated using the checkerboard microdilution method, with the fractional inhibitory concentration index (FICI) calculated. The results showed that *p*-coumaric acid and the *Melicoccus bijugatus* extract exhibited the lowest MICs against *E. coli*. In the synergy assays, concentration-dependent synergistic and additive interactions were identified, with the combination of penicillin 4,000,000 IU and *p*-coumaric acid showing a marked synergistic effect. The findings demonstrate that certain phenolic compounds and plant extracts can enhance the antibacterial activity of antibiotics against *Escherichia coli*, representing a promising complementary strategy to address antimicrobial resistance and optimise the use of conventional antibiotics.

Keywords: Antimicrobial resistance; phenolic compounds; antibacterial synergism

Índice de contenidos

1	Introducción	1
2	Fundamentación teórica.....	4
2.1	Resistencia antimicrobiana	4
2.1.1	Panorama global de la resistencia bacteriana y el impacto en salud pública	5
2.1.2	Mecanismos de resistencia de <i>Escherichia coli</i> frente a antibióticos convencionales	6
2.2	Compuestos bioactivos de extractos vegetales con acción antimicrobiana	7
2.2.1	Principales grupos fitoquímicos con actividad antimicrobiana	9
2.2.2	Mecanismos de acción de moléculas orgánicas de especies vegetales sobre bacterias gramnegativas	11
2.2.3	Extractos vegetales que potencian la acción antibiótica frente a <i>Escherichia coli</i>.	12
2.3	Evaluación del efecto sinérgico entre extractos vegetales y antibióticos	12
2.3.1	Métodos de determinación del sinergismo	14
3	Materiales y métodos	16
3.1	Selección de tres extractos vegetales con potencial antibacteriano frente a <i>Escherichia coli</i>	16
3.2	Selección de antibióticos con potencial antibacteriano frente a <i>Escherichia coli</i>	17
3.3	Realizar un diseño experimental para evaluar la sinergia entre el extracto vegetal y el antibiótico.	20
4	Resultados y Discusión	24
4.1	Selección de tres extractos vegetales con potencial antibacteriano frente a <i>Escherichia coli</i>.	24
4.2	Selección de antibióticos con potencial antibacteriano frente a <i>Escherichia coli</i>	26
4.3	Realizar un diseño experimental para evaluar la sinergia entre el extracto vegetal y el antibiótico.	29
5	Conclusiones	48
6	Bibliografía	50

Índice de figuras

Figura 1 Estructura básica de los flavonoides y de los isoflavonoides	10
Figura 2 Isoblograma de la combinación de la penicilina 1200000 y ácido vanílico	30
Figura 3 Isoblograma de la combinación de penicilina 1200000 y ácido p-cumárico.....	31
Figura 4 Isoblograma de la combinación de penicilina 1200000 y ácido gálico	32
Figura 5 Isoblograma de la combinación penicilina 1200000 y el extracto acuoso de cáscara de Melicoccus bijugatus.....	33
Figura 6 Isoblograma de la combinación penicilina 1200000 y el extracto acuoso de hojas de Chrysophyllum cainito.....	34
Figura 7 Isoblograma de la combinación penicilina 4000000 y ácido vanílico.....	36
Figura 8 Isoblograma de la combinación de la penicilina 4000000 y ácido p-cumárico	37
Figura 9 Isoblograma de la combinación de la penicilina 4000000 y ácido gálico.....	38
Figura 10 Isoblograma de la combinación de la penicilina 4000000 y el extracto acuoso de cáscara de Melicoccus bijugatus.....	39
Figura 11 Isoblograma de la combinación penicilina 4000000 y el extracto acuoso de hoja de Chrysophyllum cainito.....	40
Figura 12 Isoblograma de la combinación de ceftriaxona y ácido vanílico.....	41
Figura 13 Isoblograma de la combinación de ceftriaxona y ácido p-cumárico.....	42
Figura 14 Isoblograma de la combinación de ceftriaxona y ácido gálico.....	44
Figura 15 Isoblograma de la combinación de ceftriaxona y el extracto de cáscara de Melicoccus bijugatus	45
Figura 16 Isoblograma de la combinación de ceftriaxona y el extracto de hoja de Chrysophyllum cainito.	47

Índice de tablas

Tabla 1 Antibióticos empleados contra <i>Escherichia coli</i> y puntos de corte de MIC (ug/mL).....	17
Tabla 2 Soluciones madre iniciales de antibióticos, compuestos fenólicos y extractos vegetales	20
Tabla 3 Interpretación valores FIC	22
Tabla 4 Estándares de compuestos fenólicos y especies vegetales seleccionadas para el estudio, junto con las respectivas concentraciones mínimas inhibitorias frente a <i>Escherichia coli</i>	24
Tabla 5 Porcentaje de inhibición de antibióticos con potencial antibacteriano frente a <i>Escherichia coli</i>	26
Tabla 6 Concentración mínima inhibitoria de los antibióticos frente a <i>Escherichia coli</i>	28

Índice de ecuaciones

Ecuación 1 Índice de fracción inhibitoria	14
Ecuación 2 Cálculo del volumen de solución de la bacteria.....	19

1 Introducción

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en uno de los principales desafíos para la salud pública a nivel mundial; esto se debe al uso indiscriminado y prolongado de antibióticos, tanto en el ámbito médico como en la agricultura (Jiménez et al., 2022). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la resistencia bacteriana causa más de 1,27 millones de muertes al año. Según Jiménez et al. (2022), las proyecciones indican que para el año 2050 esta cifra podría superar los 10 millones de fallecidos si no se implementan medidas efectivas de control, lo que representaría una amenaza importante comparable al cáncer o a las enfermedades cardiovasculares.

El fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos es complejo y de origen multifactorial, como resultado de una interacción dinámica entre factores biológicos, sociales y económicos (Magalhães et al., 2025). El estudio realizado por Ojeda et al. (2025) indica que el uso inadecuado y excesivo de antimicrobianos en la población humana es una de las principales causas de este problema, lo que ha reducido significativamente la efectividad del tratamiento convencional y genera la necesidad de explorar estrategias alternativas que permitan restaurar o aumentar la actividad de los fármacos existentes.

En este contexto, un estudio de Ojeda et al. (2025) señala que los compuestos vegetales han resurgido como una alternativa científica con un potencial considerable. En particular, los metabolitos secundarios, como flavonoides, alcaloides, terpenos, aceites esenciales, compuestos fenólicos y polifenoles, han mostrado efectos antimicrobianos tanto directos como moduladores que actúan a través de mecanismos como la inhibición de la síntesis de la pared celular, la alteración de la integridad de la membrana bacteriana, entre otros.

Investigaciones recientes sugieren que los compuestos fenólicos se encuentran presentes en varias plantas medicinales y poseen una estructura química capaz de interactuar con componentes esenciales de la célula bacteriana, aumentando la permeabilidad de la membrana celular, interfiriendo en procesos metabólicos críticos y modificando la expresión de genes que están relacionados con la resistencia, lo que da como resultado un aumento de la susceptibilidad bacteriana hacia los antibióticos. Además, se ha demostrado que al combinarse con antibióticos, ciertos flavonoides pueden potenciar su efecto, revertir la resistencia bacteriana y aumentar la susceptibilidad de las bacterias patógenas. Así, se ha estudiado la interacción usando bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, demostrando que la combinación de flavonoides y antibióticos puede incrementar de manera significativa la inhibición del crecimiento de patógenos grampositivos y gramnegativos (Liu, et al., 2025).

Otros estudios han demostrado que *Psidium guajava* L. contiene compuestos fitoquímicos con actividad antimicrobiana, destacando a la quercetina, esteroides y ácidos triterpénicos y determinando que el extracto en etanol aumenta las zonas de inhibición de *Escherichia coli* cuando se combina con antibióticos, lo que indica un aumento en la sensibilidad bacteriana debido a la acción combinada del fármaco y los metabolitos de la planta. (Olvera et al., 2025). También se han registrado efectos sinérgicos contra otros patógenos; por ejemplo, la combinación de *Psidium guajava* L. con penicilina procaína produjo zonas de inhibición más amplias frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (Mitra et al., 2024).

En este contexto, el objetivo general de esta investigación fue evaluar el efecto sinérgico de tres extractos vegetales sobre la potenciación de los antibióticos contra *Escherichia coli*. Asimismo, los objetivos específicos fueron: seleccionar tres extractos vegetales con potencial antibacteriano frente a *Escherichia coli*; seleccionar antibióticos con potencial antibacteriano frente a *Escherichia*

coli; y realizar un diseño experimental para evaluar la sinergia entre el extracto vegetal y el antibiótico. Este estudio tuvo la finalidad de contribuir a la lucha contra microorganismos patógenos que provocan alteraciones en la población humana.

2 Fundamentación teórica

2.1 Resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana (RAM) se ha consolidado como una de las principales amenazas para la salud pública a nivel mundial, debido al aumento sostenido de infecciones causadas por microorganismos patógenos multirresistentes a múltiples clases de antimicrobianos. Entre los principales agentes involucrados destacan *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, bacterias que han desarrollado complejos mecanismos de resistencia que comprometen la eficacia de los tratamientos convencionales (Singha et al., 2024).

Dentro de este grupo, *Escherichia coli* es uno de los modelos bacterianos más estudiados en microbiología y biología molecular. Se trata de una bacteria gramnegativa que forma parte de la microbiota intestinal normal del ser humano y coloniza el tracto gastrointestinal desde los primeros días de vida. Sin embargo, determinadas condiciones, como la inmunosupresión o la alteración de barreras anatómicas y fisiológicas, permiten que *E. coli* actúe como patógeno oportunista, ocasionando infecciones locales o sistémicas de diversa gravedad. La elevada diversidad genética entre sus cepas ha dado lugar a variantes patógenas con factores de virulencia específicos, lo que les confiere la capacidad de causar enfermedades tanto en humanos como en animales. Esta plasticidad genómica se sustenta en la adquisición y pérdida dinámica de genes mediante mecanismos de transferencia horizontal, lo que favorece la emergencia de cepas patógenas a partir de variantes comensales (Pokharel et al., 2023).

Frente a este escenario, diversas investigaciones recientes han propuesto desarrollar estrategias complementarias al uso de antibióticos convencionales, con el objetivo de restaurar o potenciar la eficacia. Entre estas estrategias se incluyen la fagoterapia, basada en el uso de bacteriófagos específicos; los péptidos antimicrobianos, que alteran la integridad de la membrana celular

bacteriana; el empleo de probióticos, orientado a la restauración del equilibrio de la microbiota; y, en particular, el sinergismo entre antibióticos y extractos vegetales ricos en compuestos bioactivos, como los fenólicos. Estos últimos han demostrado la capacidad de potenciar la acción antibiótica, reducir las concentraciones mínimas inhibitorias y contribuir a la superación de ciertos mecanismos de resistencia bacteriana (Cui et al., 2024).

La RAM representa un desafío prioritario para la medicina moderna, ya que los microorganismos desarrollan mecanismos adaptativos que les permiten neutralizar o evadir la acción de los agentes antimicrobianos, lo que compromete tratamientos previamente eficaces (Oliveira et al., 2024). La *Escherichia coli* se considera una bacteria indicadora clave en estudios de RAM, debido a su amplia distribución en ambientes clínicos, alimentarios y ambientales, así como a la elevada capacidad para adquirir genes de resistencia mediante transferencia horizontal. Esta situación ha derivado en un incremento significativo de cepas resistentes a antibióticos β -lactámicos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación, lo que limita considerablemente las opciones terapéuticas disponibles (Allemailem, 2021).

2.1.1 Panorama global de la resistencia bacteriana y el impacto en salud pública

El uso inadecuado y excesivo de los antimicrobianos ha favorecido la rápida emergencia y diseminación de mecanismos de resistencia, provocando una disminución progresiva de la eficacia terapéutica de los antibióticos. Paralelamente, el ritmo de investigación y desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos resulta insuficiente para responder a la magnitud del problema, por lo que es imprescindible implementar estrategias alternativas y complementarias que preserven la eficacia de los antibióticos actualmente disponibles (OMS, 2023).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las infecciones bacterianas más frecuentes a nivel mundial, afectando a millones de personas cada año. En los países en desarrollo,

las ITU representan la segunda causa de infecciones nosocomiales, solo superadas por las infecciones respiratorias inferiores. Aunque diversos microorganismos pueden estar implicados, las cepas uropatógenas de *E. coli* son los principales agentes etiológicos debido a la presencia de múltiples factores de virulencia, entre ellos la adhesión, las fimbrias, la formación de biopelículas y la motilidad flagelar (Ahmed et al., 2024).

El impacto de la resistencia bacteriana trasciende el ámbito clínico, ya que incrementa significativamente los costos de la atención sanitaria. El tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes suele requerir antibióticos de segunda o tercera línea, que son más costosos, presentan mayores efectos adversos y se asocian con estancias hospitalarias prolongadas, procedimientos adicionales y una mayor demanda de cuidados intensivos (Sadeq et al., 2021).

En la región de América Latina, se estima que dos de cada cinco muertes por infecciones están relacionadas con la RAM. En respuesta a esta problemática, la Organización Mundial de la Salud implementó el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y el Uso de Antimicrobianos (GLASS), con el fin de estandarizar la detección, el control y la notificación de la resistencia y el consumo de antimicrobianos. No obstante, para el año 2023, solo un número limitado de países de la región reportaba datos completos, lo que evidencia la necesidad de fortalecer los sistemas de vigilancia y los compromisos multisectoriales para contener la RAM (The Lancet Regional Health – Americas, 2023).

2.1.2 Mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* frente a antibióticos convencionales

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los antibióticos mediante diversos mecanismos moleculares. Entre los más relevantes se encuentran la producción de enzimas capaces de inactivar o degradar el fármaco, la disminución de la permeabilidad de la membrana celular, la modificación

del sitio diana del antibiótico y la activación de rutas metabólicas alternativas que evitan el efecto inhibitorio del agente antimicrobiano (Porrás et al., 2022).

En bacterias gramnegativas como *E. coli*, se ha reportado una alta prevalencia de enzimas β -lactamasas, incluidas TEM, CTX-M, AmpC y carbapenemasas, que inactivan los antibióticos β -lactámicos al hidrolizar su anillo estructural. Estudios recientes han evidenciado que cepas productoras de β -lactamasas tipo TEM presentan resistencia a penicilinas, cefalosporinas e incluso a combinaciones con inhibidores, fenómeno asociado a la sobreexpresión enzimática, mutaciones en proteínas ligadas a la penicilina (PBP) y a la pérdida de porinas de la membrana externa, lo que reduce el ingreso del antibiótico a la célula bacteriana (Rodríguez et al., 2024).

Adicionalmente, *E. coli* puede reducir la afinidad del antibiótico por sus sitios de acción mediante modificaciones estructurales de las PBP, un mecanismo que suele coexistir con la disminución de la permeabilidad de la membrana externa. La combinación de sobreproducción de β -lactamasas, mutaciones en PBP y pérdida de porinas puede generar fenotipos de resistencia elevados, difíciles de revertir con terapias convencionales. Otro mecanismo de particular relevancia es la activación de bombas de eflujo, como el sistema AcrAB-TolC, que expulsan activamente una amplia variedad de antibióticos fuera de la célula bacteriana, reduciendo la acumulación intracelular. Estas bombas contribuyen tanto a la resistencia múltiple como a la tolerancia bacteriana, lo que favorece la supervivencia de *E. coli* ante concentraciones subinhibitorias de antimicrobianos (Ganjo et al., 2024).

2.2 Compuestos bioactivos de extractos vegetales con acción antimicrobiana

Diversos estudios han demostrado el amplio potencial biológico de sustancias aisladas, extractos crudos y fracciones obtenidas de distintas partes de las plantas, incluidas hojas, corteza, flores, frutos y raíces, para múltiples aplicaciones terapéuticas. Entre estas destacan las actividades

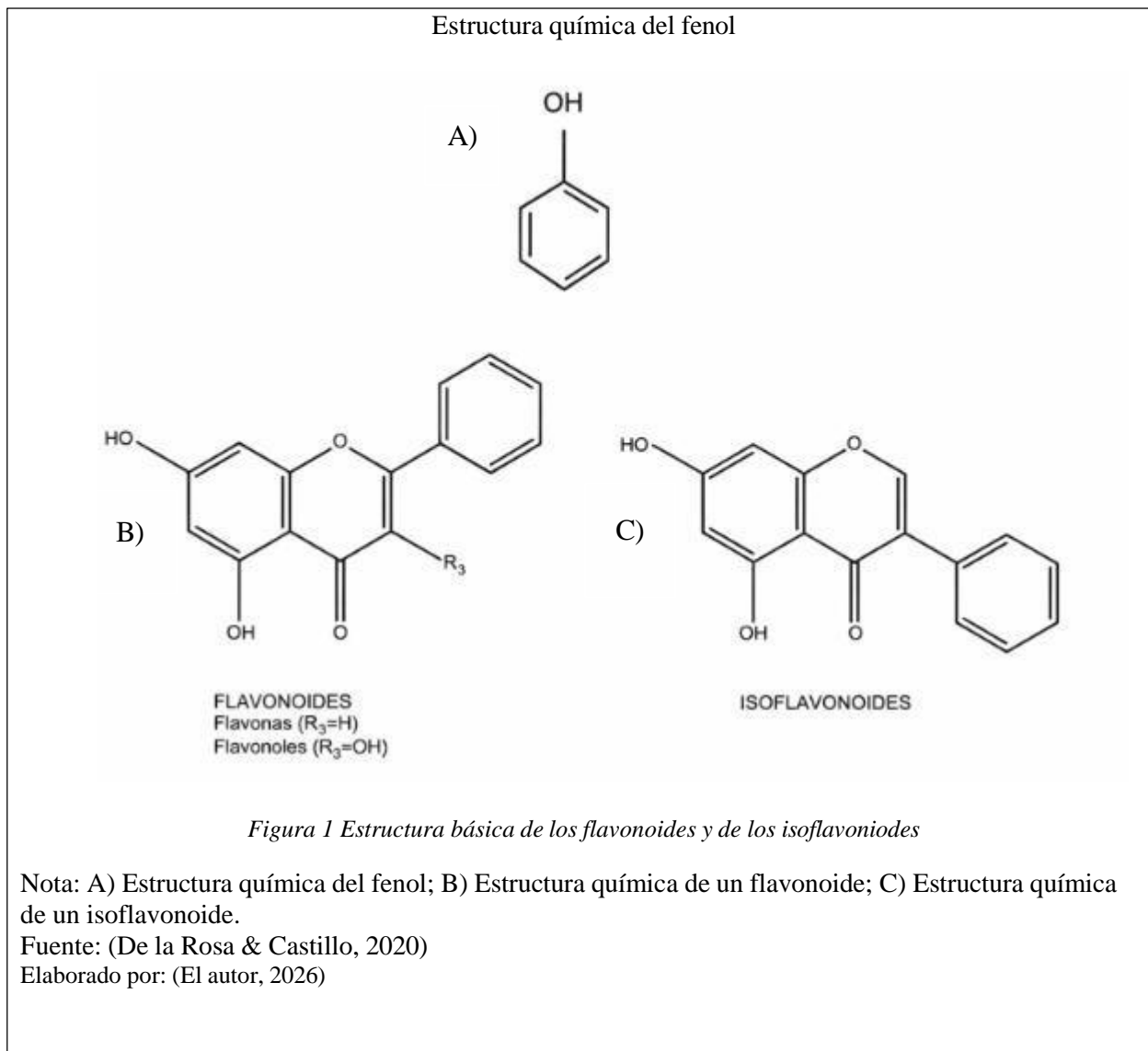
antioxidantes, antiinflamatorias, antitumorales y antimicrobianas, así como el uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, digestivas, reumáticas y metabólicas. Países con alta biodiversidad vegetal, como Brasil, representan reservorios estratégicos de recursos fitogenéticos aún insuficientemente explorados; no obstante, pese a los esfuerzos por promover el uso racional de plantas medicinales, hasta el año 2022 solo 71 especies habían sido oficialmente incorporadas en los sistemas regulatorios de fitoterapia. Más allá del empleo tradicional, las plantas constituyen una fuente relevante de compuestos bioactivos de alto valor estratégico, con potencial de ser aprovechados por la industria farmacéutica en el desarrollo de medicamentos naturales, semisintéticos o sintéticos (de Queiroz et al., 2023).

En los últimos años, los extractos vegetales han cobrado particular relevancia como alternativas naturales frente a la creciente resistencia bacteriana, especialmente frente a *Escherichia coli*. Se ha evidenciado que diversos metabolitos secundarios presentes en las plantas, tales como flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos y terpenoides, poseen una marcada actividad antimicrobiana, mediada por mecanismos como la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, la inhibición de enzimas esenciales y la interferencia con los sistemas de resistencia bacteriana. En este contexto, se ha demostrado el potencial antibacteriano del extracto de *Stevia rebaudiana* frente a cepas de *E. coli* resistentes a antibióticos convencionales, atribuyéndose dicha actividad principalmente a la presencia de ácidos isoclorogénicos. Estos compuestos alteraron la integridad de la membrana celular bacteriana y evidenciaron una posible interferencia con las bombas de eflujo, lo que favoreció la acumulación intracelular del antibiótico y potenció su acción. El extracto mostró una concentración mínima inhibitoria (MIC) cercana a 2 mg/mL, lo que evidenció una eficacia significativa y un bajo impacto citotóxico en células eucariotas (Chen et al., 2024).

El potencial de los extractos vegetales no se limita a la acción directa sobre la membrana bacteriana. En numerosos casos, los compuestos bioactivos interfieren con procesos clave como la síntesis de proteínas, la replicación del ADN y la formación de biopelículas, lo que contribuye a un enfoque multifactorial frente a bacterias multirresistentes. La combinación de extractos vegetales con antibióticos convencionales ha demostrado producir efectos sinérgicos, reduciendo las concentraciones mínimas inhibitorias necesarias para frenar el crecimiento bacteriano. Esta estrategia permite disminuir la dosis del antibiótico requerida y resulta especialmente relevante frente a *E. coli*, una bacteria caracterizada por la resistencia a múltiples clases de antibióticos (Barraj, 2021).

2.2.1 Principales grupos fitoquímicos con actividad antimicrobiana

Los principales grupos fitoquímicos con actividad antimicrobiana incluyen fenoles (Figura 1), flavonoides, terpenoides, alcaloides, saponinas y taninos, que han sido ampliamente estudiados por su potencial terapéutico frente a patógenos resistentes. Dentro del grupo de los compuestos fenólicos, moléculas como el ácido gálico y el galato de epicatequina presentan grupos hidroxilo unidos a anillos aromáticos, lo que les confiere propiedades antioxidantes y antimicrobianas. Estos compuestos interactúan con las membranas celulares bacterianas, provocando alteraciones estructurales y funcionales, así como inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos. Por su parte, flavonoides como la quercetina y la catequina ejercen una acción antimicrobiana mediante la quelación de iones metálicos esenciales para la supervivencia bacteriana y la interferencia con la permeabilidad de la membrana celular (Cipriani et al., 2025). Además, el ácido *p*-cumárico presenta una alta actividad antimicrobiana frente a *Escherichia coli* (Ramiro et al., 2020). A su vez, estudios de fermentación, con concentraciones elevadas de ácido gálico (10 g/L) inhibieron severamente el crecimiento bacteriano, evidenciando que el ácido gálico ejerce una actividad inhibitoria frente a *Escherichia coli* (Liu et al., 2022).



Los terpenoides, ampliamente distribuidos en aceites esenciales, presentan actividad antibacteriana y antifúngica, y su principal mecanismo de acción es la desestabilización de la membrana citoplasmática, lo que provoca fugas de iones y de componentes celulares esenciales. Esta acción membranolítica resulta eficaz frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, especialmente cuando los compuestos se concentran en las regiones lipofílicas de la membrana. Los alcaloides, como la higrina y la tropina, exhiben actividad antimicrobiana al inhibir la síntesis de proteínas bacterianas, mediante la interacción con el ADN y la inhibición de los procesos de transcripción y

replicación. Las saponinas actúan formando complejos con los lípidos de la membrana celular, alterando la integridad, mientras que los taninos, tanto hidrolizables como condensados, interfieren con la actividad metabólica bacteriana al precipitar proteínas y enzimas esenciales (Dubale et al., 2023).

2.2.2 Mecanismos de acción de moléculas orgánicas de especies vegetales sobre bacterias gramnegativas

Los compuestos fitoquímicos derivados de plantas presentan una amplia diversidad de mecanismos de acción frente a bacterias gramnegativas, lo que los posiciona como alternativas prometedoras en el contexto de la creciente resistencia antimicrobiana. Entre los mecanismos más relevantes se encuentra la alteración de la membrana celular, en la que fenoles, terpenoides y ciertos flavonoides interactúan con lípidos y proteínas de la membrana externa, incrementando la permeabilidad y desestabilizando la integridad celular, lo que conduce a la liberación de iones y macromoléculas esenciales y, finalmente, a la muerte bacteriana (Lobiuc et al., 2023).

Otros compuestos, como ciertos alcaloides, inhiben la síntesis de proteínas al unirse a subunidades ribosómicas y bloquear la formación de enlaces peptídicos, lo que impide la producción de proteínas necesarias para la proliferación bacteriana. Asimismo, se ha reportado interferencia en la síntesis de ácidos nucleicos, en la que compuestos como la alicina y determinados fenoles inhiben enzimas clave implicadas en la replicación y la transcripción del ADN. De particular interés es la capacidad de algunos metabolitos vegetales para modular la actividad de las bombas de eflujo, sistemas de transporte utilizados por las bacterias para expulsar antibióticos. Alcaloides como la conessina han demostrado inhibir estas bombas, aumentando la concentración intracelular del antibiótico y potenciando su eficacia. Finalmente, ciertos fitoquímicos interfieren con los sistemas

de comunicación bacteriana (quorum sensing), reduciendo la expresión de factores de virulencia y la tolerancia a los antibióticos (Angelini, 2024).

2.2.3 Extractos vegetales que potencian la acción antibiótica frente a *Escherichia coli*

Diversos estudios han demostrado que los extractos vegetales pueden actuar de manera sinérgica con antibióticos convencionales, mejorando significativamente la eficacia de estos frente a *Escherichia coli*. Así, estudios han evaluado la combinación del extracto acuoso de hojas de *Psidium guajava* (guayaba) con antibióticos como ofloxacina y amikacina frente a cepas uropatógenas de *E. coli*, observando un incremento notable en la sensibilidad bacteriana. En el caso de la ofloxacina, el 70% de las cepas analizadas mostró alta sensibilidad tras la combinación, mientras que la combinación con amikacina logró inhibir el 100% de las cepas evaluadas, lo que evidencia un marcado efecto sinérgico (Mitra et al., 2024).

De manera similar, estudios que evaluaron la combinación de diversos extractos y aceites esenciales con antibióticos frente a bacterias gramnegativas productoras de β -lactamasas reportaron una reducción significativa de las concentraciones mínimas inhibitorias de los antibióticos, así como una disminución del índice de inhibición fraccional, lo que se tradujo en una mejora de los efectos terapéuticos (Alam et al., 2022).

2.3 Evaluación del efecto sinérgico entre extractos vegetales y antibióticos

La administración simultánea de dos o más agentes antimicrobianos puede dar lugar a distintos tipos de interacciones farmacodinámicas. En primer lugar, puede presentarse un efecto antagonista, cuando la actividad de la combinación es inferior a la de los agentes por separado. En segundo lugar, se observa un efecto aditivo cuando la actividad combinada equivale a la suma de los efectos individuales. Finalmente, el efecto sinérgico ocurre cuando la combinación produce una actividad superior a la esperada, superando significativamente la eficacia de cada agente administrado de

forma independiente. A pesar de que la evidencia experimental aún es limitada en algunos contextos, las terapias combinadas se emplean ampliamente debido al potencial para generar sinergia y mejorar los resultados terapéuticos (Karki et al., 2021).

Por otra parte, los extractos vegetales han demostrado actuar como aliados estratégicos de los antibióticos convencionales, contribuyendo significativamente a reducir la concentración mínima inhibitoria (CMI/MIC) requerida para inhibir el crecimiento bacteriano. Estudios recientes han evidenciado que extractos ricos en compuestos fenólicos, como galato de epicatequina, quercetina y ácido cinámico, al combinarse con cefixima, presentan una alta eficacia frente a *Escherichia coli*. Dicho efecto fue validado mediante ensayos de microdilución en caldo y el método de tablero de ajedrez (checkerboard), los cuales demostraron una interacción sinérgica atribuida, en parte, a la modificación de la permeabilidad de la membrana bacteriana y a la potenciación de la acción del antibiótico (Atta et al., 2023).

De manera complementaria, estudios experimentales basados en el análisis cromatográfico por HPLC identificaron concentraciones relevantes de ácido gálico (0,24–19,7 µg/mg), quercetina (1,57–18,44 µg/mg) y ácido cinámico (0,02–5,93 µg/mg) en extractos vegetales evaluados frente a cepas clínicas resistentes de *E. coli*. La combinación de estos extractos con cefixima permitió observar una reducción de entre 2 y 8 veces en las CMI, en comparación con los tratamientos individuales. Estos resultados confirmaron un efecto sinérgico dependiente tanto de la concentración de los compuestos bioactivos como del tiempo de exposición bacteriana (Atta et al., 2023).

La sinergia entre extractos vegetales y antibióticos se ha consolidado como una estrategia prometedora para modular la resistencia antimicrobiana, lo que permite revalorizar antibióticos cuya eficacia ha disminuido en monoterapia. Además, esta aproximación permite reducir las dosis

terapéuticas requeridas, lo que disminuye los efectos adversos y la presión selectiva sobre las bacterias resistentes. No obstante, la aplicación clínica de estas combinaciones requiere una validación rigurosa mediante estudios preclínicos y ensayos clínicos controlados que confirmen su seguridad y eficacia (Dassanayake et al., 2021).

2.3.1 Métodos de determinación del sinergismo

Para la evaluación de la actividad combinada de agentes antimicrobianos se emplean diversos métodos de laboratorio, entre los que destacan la microdilución en caldo, la dilución en agar, los ensayos de difusión, el método de tablero de ajedrez (checkerboard), las curvas de muerte bacteriana (time-kill assay) y la prueba del épsilómetro o tira E-test. Cada uno de estos métodos presenta ventajas específicas en términos de sensibilidad, reproducibilidad y capacidad para cuantificar la interacción entre los agentes evaluados (Karki et al., 2021).

En estudios de sinergismo entre extractos vegetales y antibióticos, el método de difusión en agar permite una evaluación preliminar mediante discos impregnados con antibiótico, con extracto vegetal o con su combinación. Un incremento significativo del halo de inhibición del tratamiento combinado, en comparación con los tratamientos individuales, sugiere la presencia de sinergia. No obstante, para cuantificar con precisión la interacción, se recomienda emplear métodos más robustos, como la microdilución en caldo y el ensayo de checkerboard (Atta et al., 2023).

Por otra parte, el método de microdilución en caldo permite determinar la CMI de cada agente, tanto de forma individual como en combinación. A partir de estos valores se calcula el Índice de Fracción Inhibitoria (FICI) mediante la Ecuación 1 (Nafis et al., 2021).

Ecuación 1 Índice de fracción inhibitoria

$$FICI = \frac{CMIa (combinado)}{CMIa (solo)} + \frac{CMIb (combinado)}{CMIb (solo)}$$

Un valor de $FICI \leq 0,5$ indica sinergismo y refleja una cooperación efectiva entre los agentes. Valores de $0,5 < FICI \leq 1,0$ corresponden a un efecto aditivo, mientras que valores de $1,0 < FICI \leq 4,0$ indican indiferencia, sin mejora significativa de la actividad antimicrobiana. Finalmente, valores de $FICI > 4,0$ evidencian antagonismo, con una disminución de la eficacia combinada (Canút et al., 2020).

3 Materiales y métodos

3.1 Selección de tres extractos vegetales con potencial antibacteriano frente a *Escherichia coli*

Para obtener el extracto vegetal, el material fue sometido previamente a liofilización, con el objetivo de preservar la mayor cantidad posible de compuestos bioactivos. Posteriormente, se pesaron aproximadamente 2,5 g de la muestra liofilizada y se añadieron 25 mL de etanol al 50% (v/v), seleccionado como solvente por la eficacia en la extracción de compuestos fenólicos. La mezcla se homogeneizó utilizando un vórtex (Thermolyne, Estados Unidos) durante 30 segundos, seguida de una agitación en un baño de ultrasonido (Fisher, Estados Unidos) durante 6 min para favorecer la liberación de los compuestos bioactivos. A continuación, la muestra se centrifugó en un equipo Hermle (Espectrocrom, Alemania) a 3600 rpm durante 8 min, recuperándose el sobrenadante. Posteriormente, los extractos se filtraron para obtener soluciones homogéneas libres de partículas sólidas. Finalmente, los extractos se transfirieron a tubos Falcon de 50 mL, se congelaron a -80 °C y se sometieron nuevamente a liofilización. El extracto se recuperó y se almacenó en frascos estériles.

De investigaciones previas, se seleccionaron dos extractos acuosos vegetales que mostraron actividad antimicrobiana frente a *Escherichia coli* y presentaron altas concentraciones de ácido gálico, ácido *p*-cumárico y ácido vanílico, fenoles que, según datos bibliográficos, son activos frente al microorganismo en estudio (Ramiro et al., 2020; Liu et al., 2022; Korkut et al., 2025). Así, se seleccionó un extracto de hoja de *Chrysophyllum cainito*, caracterizado por poseer altas concentraciones de ácido gálico, y cáscara de *Melicoccus bijugatus* a 100% de madurez, caracterizada por poseer altas concentraciones de ácido *p*-cumárico. Además, se seleccionaron

estándares puros de ácido gálico, ácido *p*-cumárico y ácido vanílico, que servirán como control y para evaluar su efecto sobre la sinergia en este estudio.

3.2 Selección de antibióticos con potencial antibacteriano frente a *Escherichia coli*.

Con el propósito de seleccionar antibióticos con potencial antibacteriano frente a *Escherichia coli*, se realizó una revisión bibliográfica basada en los puntos de corte clínicos (Clinical breakpoints) establecidos por EUCAST, que permiten clasificar la susceptibilidad bacteriana en las categorías susceptible, susceptible con aumento de exposición y resistente. Los antibióticos identificados y sus rangos de interpretación por MIC ($\mu\text{g/mL}$) se resumen en la Tabla 1, utilizada como referencia para la fase de selección y la interpretación comparativa de los resultados experimentales.

Tabla 1 Antibióticos empleados contra *Escherichia coli* y puntos de corte de MIC ($\mu\text{g/mL}$)

Microorganismo	Antibiótico	Sensible (\leq $\mu\text{g/mL}$)	Intermedio ($\mu\text{g/mL}$)	Resistente (\geq $\mu\text{g/mL}$)
<i>E. coli</i>	Ceftriaxona	1,00	2,00	2,00
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacino	0,25	0,50	0,50
<i>E. coli</i>	Amikacina	8,00	16,00	16,00
<i>E. coli</i>	Piperacilina	8,00	16,00	16,00
<i>E. coli</i>	Ertapenem	0,50	1,00	1,00

Fuente: (EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2025)

Elaborado por: (El autor, 2026)

A partir del listado, se seleccionaron tres antibióticos por su uso frecuente y su relevancia clínica frente a infecciones causadas por *E. coli* (Ceftriaxona 1 g de Vitalis, penicilina 1200000-Clemizol y penicilina 4000000-Clemizol) y por representar familias terapéuticas distintas, lo que favorece el análisis posterior de la potenciación por extractos vegetales. La eficiencia antibacteriana se evaluó frente a *Escherichia coli* ATCC 8739 mediante una prueba preliminar de difusión en pozo y, posteriormente, mediante microdilución en caldo para determinar la MIC.

La prueba de difusión en pozo consistió en preparar cajas de Petri estériles con agar Mueller-Hinton (MHA), esterilizado en un autoclave Tuttnauer 3870M (Tuttnauer, Israel). Tras la solidificación, se inoculó la superficie del MHA con *Escherichia coli* ATCC 8739 mediante siembra por barrido (lawn) en condiciones de bioseguridad dentro de una cabina tipo II (ESCO, Estados Unidos). Posteriormente, se realizaron pozos de aproximadamente 8 mm de diámetro en el agar mediante un sacabocados estéril y se dispensaron 80 ul de cada antibiótico en los respectivos pozos. Se incluyeron controles positivos y negativos, utilizando estreptomicina a una concentración de 1,56 mg/mL como control positivo y agua destilada estéril como control negativo. Todas las pruebas se realizaron en duplicado para garantizar la precisión y la reproducibilidad de los resultados. Las placas se incubaron a 37 °C durante 24 horas, tras lo cual se evaluó la presencia y el diámetro de los halos de inhibición como indicadores de la actividad antibacteriana (Coyago et al., 2024).

Con el propósito de determinar el punto a partir del cual los antibióticos evaluados dejaban de ejercer un efecto inhibitorio sobre el crecimiento bacteriano, se prepararon soluciones madre individuales. Para ello, se prepararon 238,40 mg de ceftriaxona, 494,00 mg de penicilina 1200000 UI y 507,00 mg de penicilina 4000000 UI, los cuales se disolvieron por separado en 4 mL de agua destilada estéril. A partir de estas soluciones madre se prepararon diluciones seriadas decimales sucesivas (1/10, 1/100, 1/1000, 1/10000, 1/100000, 1/1000000, 1/10000000), que se utilizaron en ensayos posteriores de microdilución en caldo.

Para la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI), se preparó caldo de cerebro-corazón (BHI) a una concentración de 37,00 g/L, el cual se esterilizó en el autoclave Tuttnauer 3870M (Tuttnauer, Israel). En tubos de ensayo estériles se colocaron 3 mL de medio BHI y se inocularon con una colonia aislada de una cepa madre de *Escherichia coli* ATCC 8739, utilizada como cepa de control de calidad. Los cultivos se incubaron en un equipo de cultivo bacteriológico

Biobase BJPX-H30 (Biobase, China) a 37 °C durante 12 a 14 horas. Transcurrido este tiempo, se procedió a la estandarización del inóculo bacteriano mediante la medición de la absorbancia a 600 nm con un espectrofotómetro UV-Vis Jasco V-730 (Jasco, Japón). La densidad bacteriana se ajustó según la escala de McFarland (Ecuación 2) (Coyago et al., 2025).

Ecuación 2 Cálculo del volumen de solución de la bacteria

$$C1 * V1 = C2 * V2$$

C1: Cálculo absorbancia obtenida

C2: Densidad óptica ajustada a 0,2 que se refiere a la densidad celular de 5×10^5 UFC/mL

V1: Volumen que se quiere preparar 500 μ L

V2: Volumen de bacteria 500 μ L

Una vez estandarizado el inóculo, la MIC se determinó mediante microdilución en caldo en microplacas estériles de 96 pozos. En cada pocillo se dispensaron inicialmente 100 μ L de medio BHI sin antibiótico, y la mayor concentración de cada antibiótico se colocó en la fila superior de la microplaca, realizándose diluciones seriadas sucesivas hacia las filas inferiores mediante la transferencia de 100 μ L entre los pocillos adyacentes hasta alcanzar la última fila previa a los controles. Se incluyeron controles positivos para verificar la viabilidad del microorganismo, consistentes en pocillos con medio BHI e inóculo bacteriano, así como controles con estreptomicina a 1,56 mg/mL y controles negativos, constituidos por medio BHI estéril sin inóculo, para descartar contaminación. Posteriormente, se adicionaron 20 μ L del inóculo bacteriano previamente ajustado en todos los pocillos, excepto en los del control negativo. Las microplacas se incubaron en el incubador Biobase BJPX-H30 a 37 °C durante 15 a 24 horas; el ensayo se realizó

por triplicado. Finalizada la incubación, se evaluó el crecimiento bacteriano de forma visual, para este proceso se colocó 15 µL de cloruro de trifeniltetrazolio (TTC) en toda la microplaca, este compuesto sirve para detectar el crecimiento bacteriano tinturándose de rojo y así se definió la concentración mínima inhibitoria como la menor concentración del antibiótico capaz de inhibir por completo el crecimiento visible de *Escherichia coli* ATCC 8739, de acuerdo con los criterios establecidos para ensayos de susceptibilidad antimicrobiana (Coyago et al., 2025).

3.3 Realizar un diseño experimental para evaluar la sinergia entre el extracto vegetal y el antibiótico.

Para evaluar la sinergia entre los extractos vegetales de *Chrysophyllum cainito* y *Melicoccus bijugatus*, los antibióticos (penicilina 1.200.000 UI, penicilina 4.000.000 UI y ceftriaxona) y compuestos fenólicos (ácido gálico, ácido *p*-cumárico y ácido vanílico), se empleó el ensayo de tablero de ajedrez (checkerboard) en microplaca estéril de 96 pocillos, en el cual el componente A (antibiótico) se distribuyó en diluciones seriadas a lo largo del eje x (columnas) y el componente B (extracto vegetal o compuesto fenólico) se distribuyó en diluciones seriadas a lo largo del eje Y (filas), con el objetivo de generar una matriz de combinaciones capaz de abarcar concentraciones por encima y por debajo de las CMI individuales de cada componente, garantizando que la zona inhibitoria quedara contenida dentro del espacio experimental para maximizar la sensibilidad del análisis de interacción y la reproducibilidad del ensayo (Canút et al., 2020).

Para la preparación de soluciones madre, se utilizaron las masas y los volúmenes indicados en la Tabla 2.

Tabla 2 Soluciones madre iniciales de antibióticos, compuestos fenólicos y extractos vegetales

Componente	Peso (mg)	Dilución (mL)
------------	-----------	---------------

Penicilina 1.200.000	169,80	12,00
Penicilina 4.000.000	348,48	12,00
Ceftriaxona	21,12	500,00
Ácido vanílico	253,44	7,20
Ácido gálico	633,60	7,20
Ácido <i>p</i> -cumárico	1,03	7,20
Cáscara de <i>Melicoccus bijugatus</i>	482,80	7,20
Hojas de <i>Chrysophyllum cainito</i>	394,29	7,20

Elaborado por: (El autor, 2026)

A partir de cada solución madre se prepararon diluciones seriadas en tubos estériles mediante un esquema de dilución 1:2, que permitió disponer de un gradiente amplio y comparable entre tratamientos (Canút et al., 2020). Para el montaje del tablero de ajedrez se dispensó medio BHI en la microplaca y, seguidamente, se añadieron las diluciones del componente A en orden decreciente de la columna 1 a la 10 y las diluciones del componente B en orden decreciente desde la fila A hasta la G; finalmente se incorporó el inóculo bacteriano estandarizado de *Escherichia coli* en los pocillos correspondientes, manteniendo un volumen final de trabajo uniforme por pocillo (200 uL) para evitar sesgos por variación de dilución y asegurar comparabilidad entre combinaciones, de modo que la mezcla típica por pocillo quedó constituida por 80 uL de BHI, 50 µL del antibiótico (componente A), 50 µL del extracto vegetal o compuesto fenólico (componente B) y 20 µL del inóculo bacteriano. Se incluyeron controles para validar el ensayo, consistentes en un control de esterilidad (BHI sin inóculo) para descartar contaminación, un control de crecimiento (BHI con inóculo, sin antimicrobianos) para verificar la viabilidad y, adicionalmente, un control antibiótico

de referencia con estreptomicina a 1,56 mg/mL, en el mismo volumen final, todo ello preparado por duplicado.

Las microplacas se incubaron en un incubador bacteriológico Biobase BJPX-H30 (Biobase, China) a 37 °C durante 15 a 24 h y, tras la incubación, se determinó la inhibición del crecimiento mediante la inspección de la turbidez. La interacción entre componentes se cuantificó mediante el índice de concentración inhibitoria fraccional (FICI), calculado como la suma de las fracciones inhibitorias de cada agente (Ecuación 1), interpretándose como sinergia según lo establecido en la Tabla 3. Además, los resultados se interpretarán a partir de los isobologramas de cada combinación.

Los isobologramas se elaboraron a partir de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) obtenidas para cada agente evaluado, tanto de forma individual como en combinación, utilizando Microsoft Excel como herramienta de análisis gráfico. Inicialmente, las concentraciones se normalizaron dividiendo la CMI de cada agente entre su CMI individual, obteniéndose así los valores de concentración inhibitoria fraccionaria (FIC) para cada componente. Posteriormente, se construyeron gráficos de dispersión bidimensionales (XY), en los que el valor de FIC del agente A se representó en el eje X y el del agente B en el eje Y. La línea de aditividad teórica se generó uniendo los puntos (1,0) y (0,1), que representan el efecto inhibitorio de cada agente evaluado de forma individual. Finalmente, se incorporó al gráfico el punto correspondiente a la combinación evaluada, cuya ubicación relativa respecto de la línea de aditividad permitió clasificar la interacción como sinérgica, aditiva o antagonista.

Tabla 3 Interpretación valores FIC

Posición del punto	Interpretación
Debajo de la línea	Sinergismo (FICI < 1)

Sobre la línea	Aditividad (FICI \approx 1)
Encima de la línea	Antagonismo (FICI $>$ 1)

Fuente: (Canút et al., 2020)

4 Resultados y Discusión

4.1 Selección de tres extractos vegetales con potencial antibacteriano frente a *Escherichia coli*.

En la Tabla 4 se presentan los estándares de compuestos fenólicos y las especies vegetales seleccionadas para el estudio, junto con las respectivas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) frente a *Escherichia coli*.

Tabla 4 Estándares de compuestos fenólicos y especies vegetales seleccionadas para el estudio, junto con las respectivas concentraciones mínimas inhibitorias frente a *Escherichia coli*

Material en estudio	Parte de la Planta	Concentración Mínima Inhibitoria frente a <i>Escherichia coli</i> (mg/mL)
Ácido gálico	Estándar	5,00
Ácido <i>p</i> -cumárico	Estándar	0,01
Ácido vanílico	Estándar	2,00
<i>Chrysophyllum cainito</i>	Hoja	124,24
<i>Melicoccus bijugatus</i>	Cáscara	0,01

Elaborado por: (El autor, 2026)

Los resultados evidencian diferencias marcadas en la actividad antibacteriana entre los compuestos fenólicos puros y los extractos vegetales evaluados. Entre los estándares, el ácido gálico presentó la menor actividad antibacteriana, con una CMI de 5,00 mg/mL, lo que indica que se requieren concentraciones relativamente altas para inhibir el crecimiento de *E. coli*. Este comportamiento concuerda con reportes recientes que describen un efecto antibacteriano del ácido gálico dependiente de la concentración, en el que dosis elevadas son necesarias para generar alteraciones significativas en la biomasa bacteriana y en la actividad metabólica celular, lo que afecta procesos fisiológicos clave de *E. coli* (Liu et al., 2022).

En contraste, el ácido *p*-cumárico mostró la mayor actividad antibacteriana entre los compuestos fenólicos analizados, con una CMI considerablemente baja (0,01 mg/mL), lo que evidencia una elevada potencia inhibitoria frente a *E. coli*. Este resultado es consistente con estudios previos que destacan la eficacia de los ácidos hidroxicinámicos, en particular el ácido *p*-cumárico, frente a bacterias gramnegativas. Se ha demostrado que este compuesto puede alterar la permeabilidad de la membrana bacteriana, comprometer la integridad celular e interferir con procesos metabólicos esenciales, lo que explica su marcada actividad antibacteriana incluso a bajas concentraciones (Lobiuc et al., 2023).

Por su parte, el ácido vanílico presentó una actividad antibacteriana moderada, con una CMI de 2,00 mg/mL, superior a la del ácido *p*-cumárico pero inferior a la del ácido gálico. Esta diferencia en potencia puede atribuirse a su estructura química, ya que los ácidos fenólicos simples, como el ácido vanílico, presentan menor reactividad biológica que otros fenoles más complejos o altamente sustituidos. No obstante, diversos estudios han señalado que estos compuestos poseen una actividad antibacteriana detectable y reproducible, aunque con menor eficacia relativa (Ramiro et al., 2020), lo que concuerda con los resultados obtenidos en el presente estudio

En relación con los extractos vegetales, el extracto de cáscara de *Melicoccus bijugatus* presentó una CMI notablemente baja (0,01 mg/mL), comparable a la observada con el ácido *p*-cumárico, lo que evidencia una elevada actividad antibacteriana frente a *E. coli*. A su vez, el extracto de hoja de *Chrysophyllum cainito* mostró una CMI elevada (124,84 mg/mL), lo que indica una actividad antibacteriana limitada frente a *E. coli* en comparación con los estándares fenólicos. Este comportamiento puede explicarse por la naturaleza compleja del extracto, en el que los compuestos bioactivos se encuentran diluidos en una matriz vegetal rica en otros metabolitos que no necesariamente contribuyen a la actividad antibacteriana. No obstante, estudios previos han




reportado que extractos de hojas de *C. cainito* presentan actividad antibacteriana frente a *E. coli*, atribuida principalmente a la presencia de compuestos fenólicos y flavonoides, lo que sugiere que, aunque la potencia sea baja, el extracto conserva un efecto inhibitorio consistente con la literatura (Chukwuma et al., 2025).

4.2 Selección de antibióticos con potencial antibacteriano frente a *Escherichia coli*.

La selección de antibióticos con potencial antibacteriano frente a *Escherichia coli* se realizó mediante la evaluación de la actividad inhibitoria mediante la prueba de difusión en pozo y la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Así, en la Tabla 5 se presentan los porcentajes de inhibición obtenidos para los antibióticos seleccionados en este estudio, empleando una concentración inicial de 250 mg/mL para ceftriaxona y penicilina, en sus presentaciones de 1 200 000 UI y 4 000 000 UI, mientras que la estreptomycinina a 1,56 mg/mL se utilizó como control positivo. Los ensayos de difusión en pozo evidenciaron la formación de halos de inhibición con los tres antibióticos evaluados, lo que confirmó la capacidad de interferir con el crecimiento de *Escherichia coli* ATCC 8739 en condiciones in vitro.

Tabla 5 Porcentaje de inhibición de antibióticos con potencial antibacteriano frente a Escherichia coli

Antibiótico	Concentración (mg/mL)	% Inhibición	Desviación estándar	Imagen

Ceftriaxona 1 g de vitalis	250	1,80	$\pm 0,06$	
Penicilina 1200000-Clemizol	250	1,15	$\pm 0,02$	
Penicilina 4000000-Clemizol	250	1,33	$\pm 0,03$	
Control (Estreptomici na)	1,56			

Elaborado por: (El autor, 2026)

En la Tabla 6 se presentan los valores de concentración mínima inhibitoria de los antibióticos en estudio.

Tabla 6 Concentración mínima inhibitoria de los antibióticos frente a Escherichia coli

Antibiótico	CMI bibliográfica (mg/mL)	CMI experimental (mg/mL)	Clasificación Fenotípica
Ceftriaxona	≤ 1	0,01	Sensible
Penicilina 1.200.000 UI	-	0,80	Resistente
Penicilina G 4.000.000 UI	-	1,65	Resistente

Fuente: (EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2025)

Elaborado por: (El autor, 2026)

Los valores bibliográficos de CMI permitieron clasificar *E. coli* ATCC 8739 según la susceptibilidad, de acuerdo con los criterios establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2025). En el caso de la ceftriaxona, la CMI determinada fue de 0,01 mg/mL, un valor considerablemente inferior a los puntos de corte clínicos reportados para enterobacterias, lo que indica una clara susceptibilidad fenotípica de la cepa evaluada. La elevada eficacia observada de la ceftriaxona, reflejada en su baja CMI, refuerza su papel como uno de los antibióticos β -lactámicos de referencia frente a *E. coli*. Estudios epidemiológicos recientes realizados en Estados Unidos y otros países han reportado que, a pesar de la emergencia de cepas resistentes en contextos clínicos específicos, la susceptibilidad global de *E. coli* a ceftriaxona sigue siendo alta en programas de vigilancia internacional, especialmente en aislamientos no productores de ESBL (Arends et al., 2025).

En contraste, las penicilinas evaluadas presentaron valores de CMI significativamente más elevados. La penicilina 1 200 000 UI presentó una CMI de 0,80 mg/mL, mientras que la penicilina

G 4 000 000 UI alcanzó una CMI de 1,65 mg/mL, lo que permitió clasificarlas fenotípicamente como resistentes frente a *E. coli* ATCC 8739. Los elevados valores de CMI obtenidos para las penicilinas son coherentes con la tendencia global de resistencia de *E. coli* a las penicilinas clásicas, atribuida principalmente a la producción de β -lactamasas, la modificación de proteínas ligadoras de penicilina y la reducción de la permeabilidad de la membrana externa. Estudios reportaron tasas de resistencia superiores al 48–55 % para penicilinas y antibióticos relacionados en aislamientos clínicos de *E. coli* recolectados entre 2019 y 2023 (Arends et al., 2025), lo que respalda la clasificación de la resistencia observada en este estudio.

4.3 Realizar un diseño experimental para evaluar la sinergia entre el extracto vegetal y el antibiótico.

4.3.1 Penicilina 1200000 y sus combinaciones

En la Figura 2 se presenta el isoblograma correspondiente a la combinación de penicilina 1200000 con ácido vanílico, en el que el punto experimental se ubicó por encima de la línea de aditividad teórica. Este patrón indica una interacción antagonista, dado que la suma de las fracciones inhibitorias superó la unidad y, por tanto, el valor de FICI fue > 1 , lo que implica que la combinación no produjo potenciación antibacteriana y requirió concentraciones iguales o mayores a las necesarias cuando ambos agentes se evaluaron por separado.

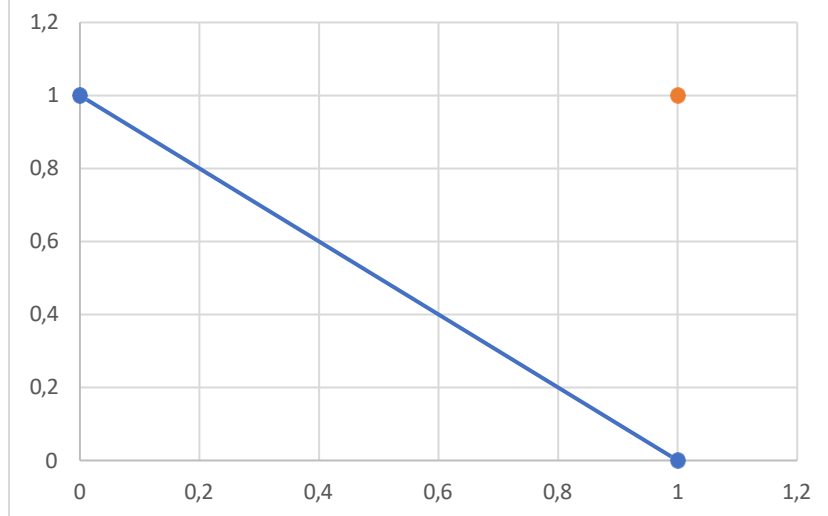


Figura 2 Isoblograma de la combinación de la penicilina 1200000 y ácido vanílico

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 3 se presenta el isoblograma de la combinación de penicilina 1.200.000 con ácido *p*-cumárico, donde, nuevamente, el punto experimental se localizó por encima de la línea de aditividad, lo que evidencia antagonismo y confirma que el FICI fue > 1 . En consecuencia, la presencia del ácido *p*-cumárico no mejoró la eficacia inhibitoria de la penicilina a esta dosis y, por el contrario, la interacción sugiere una interferencia entre ambos componentes.

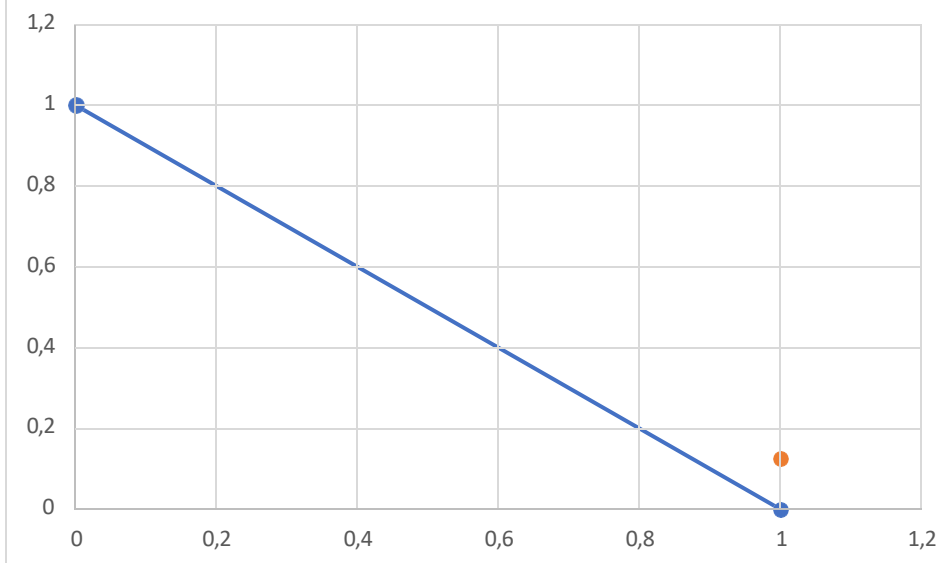


Figura 3 Isoblograma de la combinación de penicilina 1200000 y ácido p-cumárico

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 4 se presenta el isoblograma de la combinación de penicilina 1.200.000 con ácido gálico. Esta Figura también mostró un punto experimental por encima de la línea de aditividad, lo que confirma un efecto antagonista: la acción conjunta no superó la actividad individual de cada agente y la combinación no ofreció ventajas terapéuticas potenciales en las condiciones experimentales evaluadas.

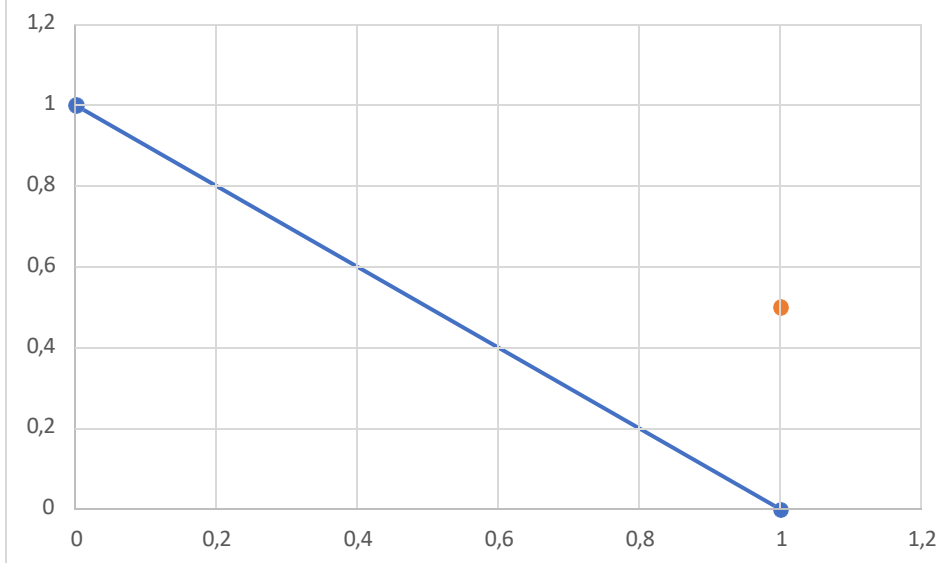


Figura 4 Isoblograma de la combinación de penicilina 1200000 y ácido gálico

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 5 se presenta el isoblograma de la combinación de penicilina 1200000 con el extracto acuoso de la cáscara de *Melicoccus bijugatus*. En esta figura se observa un antagonismo marcado reflejado por una separación evidente del punto experimental por encima de la línea de aditividad. Este comportamiento sugiere una disminución sustancial de la eficacia conjunta y puede asociarse con efectos de matriz del extracto, interacciones fisicoquímicas que reduzcan la biodisponibilidad del antibiótico o interferencias en el acceso al sitio diana, lo que explicaría la necesidad de concentraciones mayores para alcanzar la inhibición bacteriana.

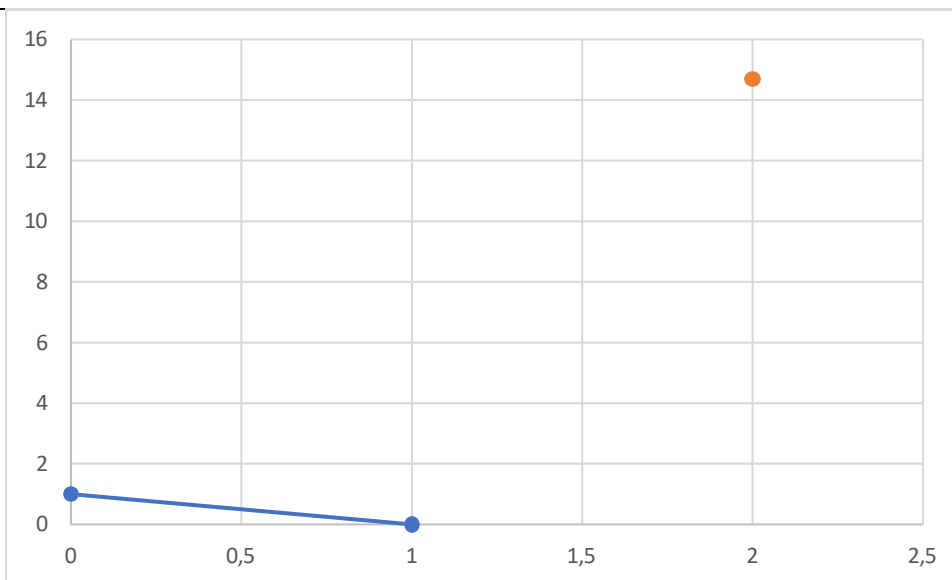


Figura 5 Isoblograma de la combinación penicilina 1200000 y el extracto acuoso de cáscara de *Melicoccus bijugatus*

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 6 se presenta el isoblograma de la combinación de penicilina 1200000 con el extracto acuoso de hojas de *Chrysophyllum cainito*. El análisis gráfico mostró que el punto experimental se ubicó próximo a la línea de aditividad teórica, lo que indica un efecto esencialmente aditivo o, en su defecto, un antagonismo leve. Este comportamiento sugiere que el extracto no induce una potenciación significativa de la actividad antibacteriana de la penicilina a esta concentración, ni una disminución marcada de su eficacia. En este contexto, la respuesta combinada puede interpretarse como una interferencia limitada entre ambos agentes, en la que cada uno conserva parcialmente su actividad individual, lo que da lugar a un efecto intermedio. Estos resultados concuerdan con lo reportado por Malczak & Gajda (2023), quienes evaluaron múltiples combinaciones de compuestos fenólicos con distintos antibióticos y demostraron que no todas las

mezclas generan efectos potenciadores; por el contrario, en varios casos se observaron interacciones que reducen o incluso inhiben la eficacia antibacteriana del antibiótico.

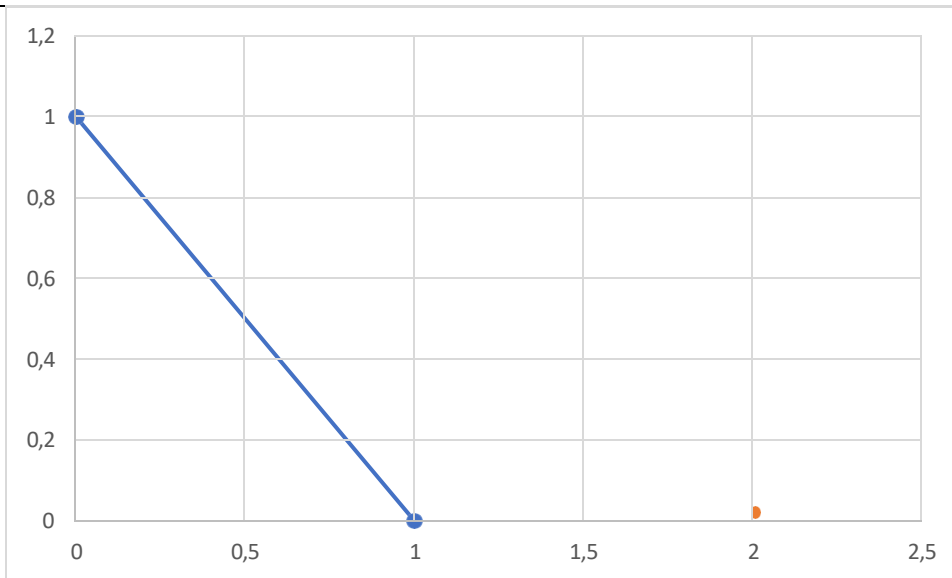


Figura 6 Isobolograma de la combinación penicilina 1200000 y el extracto acuoso de hojas de *Chrysophyllum cainito*

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

4.3.2 Penicilina 4000000 y sus combinaciones

En la Figura 7 se presenta el isobolograma de la combinación de penicilina 4000000 con el ácido vanílico. En esta figura se observa que el punto experimental se ubicó próximo a la línea de aditividad teórica, lo que indica un comportamiento compatible con la aditividad o, en su defecto, con un antagonismo leve. Este resultado evidencia que la combinación no produjo una mejora sustancial de la actividad inhibitoria frente a *Escherichia coli*, aunque tampoco generó una

disminución marcada de la eficacia, lo que sugiere una interacción mínima entre ambos agentes en las condiciones experimentales evaluadas. El comportamiento cercano a la aditividad observado puede explicarse por la actividad antimicrobiana individual moderada del ácido vanílico frente a *E. coli*. En este sentido, Adekola et al., (2022) demostraron que el ácido vanílico presenta un efecto antibacteriano dependiente de la dosis, pero requiere concentraciones relativamente elevadas para alcanzar una inhibición significativa, lo que limita su capacidad para actuar como adyuvante eficaz de antibióticos β -lactámicos. En consecuencia, la ausencia de un efecto sinérgico marcado sugiere que el ácido vanílico y la penicilina actúan de manera paralela, sin una interacción complementaria relevante, lo que da lugar a una respuesta combinada compatible con aditividad o con un antagonismo leve.

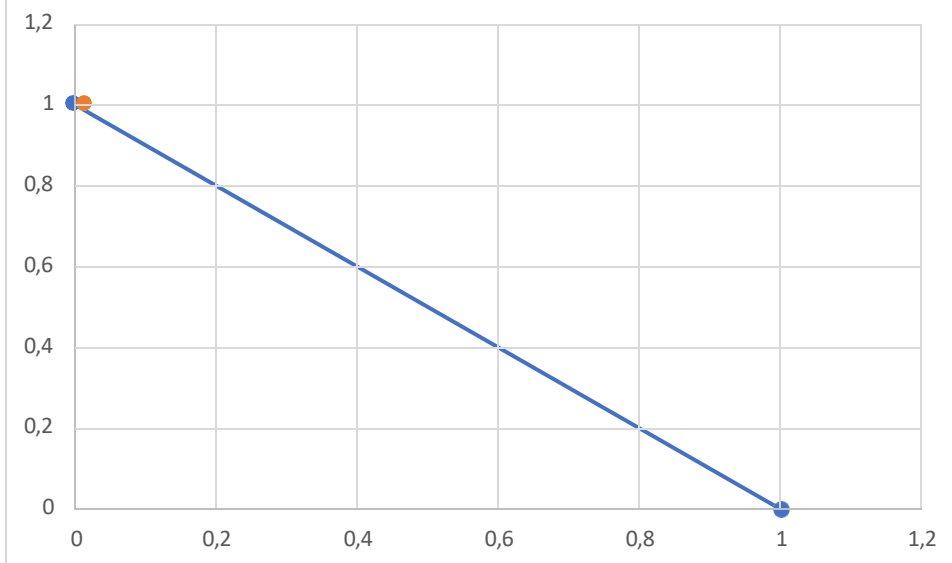


Figura 7 Isobolograma de la combinación penicilina 4000000 y ácido vanílico

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 8 se presenta el isobolograma de la combinación de penicilina 4000000 con el ácido *p*-cumárico. La Figura señala que el punto experimental está muy por debajo de la línea de aditividad, lo que evidencia un sinergismo pronunciado ($FICI < 1$) e implica que el efecto inhibitorio se alcanzó con concentraciones considerablemente menores que las esperadas para una interacción aditiva. Este patrón es consistente con la literatura, que describe que ciertos ácidos fenólicos, especialmente hidroxicinámicos como el *p*-cumárico, pueden incrementar la permeabilidad de la membrana o modular mecanismos de tolerancia, favoreciendo la entrada y/o la acción de antibióticos β -lactámicos en bacterias gramnegativas (Hossain et al., 2020).

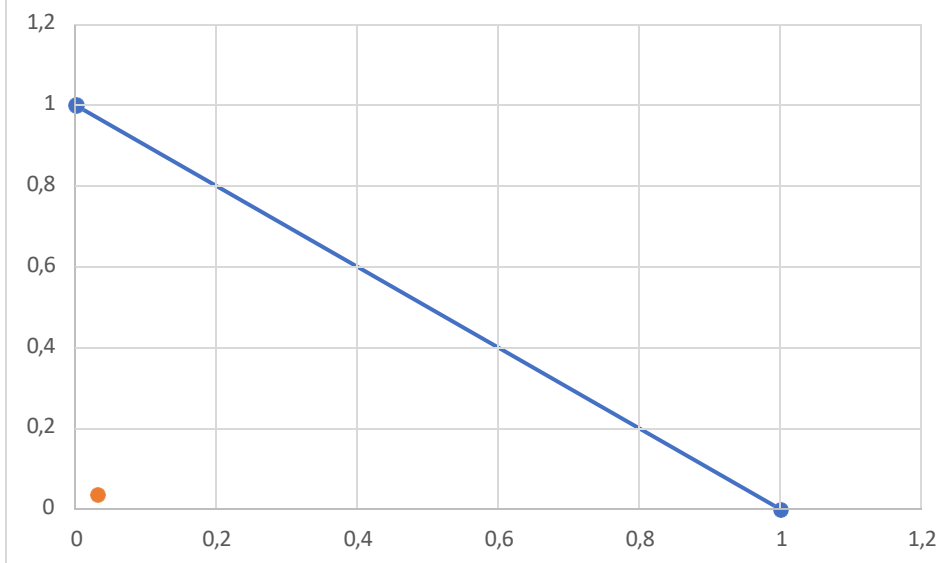


Figura 8 Isobolograma de la combinación de la penicilina 4000000 y ácido p-cumárico

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 9 se presenta el isobolograma de la combinación de penicilina 4000000 con el ácido gálico. Esta figura muestra un punto experimental por debajo de la línea de aditividad, lo que indica un sinergismo moderado y sugiere una reducción apreciable de las concentraciones inhibitorias requeridas. Este hallazgo es concordante con reportes previos que han demostrado que compuestos fenólicos pueden actuar como adyuvantes antibacterianos y disminuir la CMI de antibióticos mediante efectos sobre la membrana, la homeostasis redox o la modulación de sistemas de defensa bacteriana, con sinergias verificadas mediante FICI frente a *Escherichia coli* (Hossain et al., 2020), y con evidencias adicionales de sinergias fenólico-antibiótico frente a patógenos gramnegativos multirresistentes en evaluaciones *in vitro* (Ormeneanu et al., 2025).

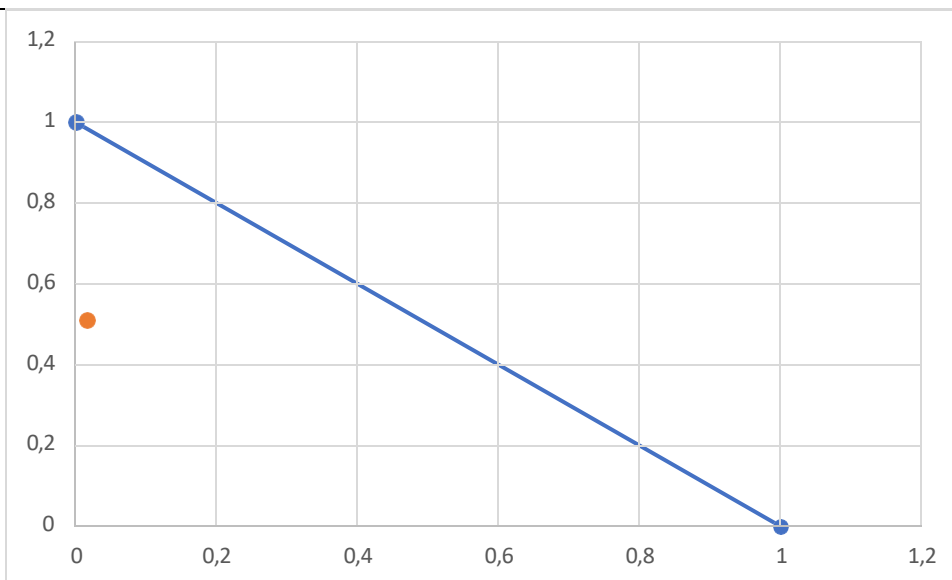


Figura 9 Isobolograma de la combinación de la penicilina 4000000 y ácido gálico

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 10 se presenta el isobolograma de la combinación de penicilina 4.000.000 con el extracto acuoso de la cáscara de *Melicoccus bijugatus*. El análisis gráfico evidenció un antagonismo marcado, reflejado en la ubicación del punto experimental muy por encima de la línea de aditividad teórica, lo que indica una pérdida significativa de la eficacia antibacteriana al emplear ambos agentes conjuntamente. Este comportamiento sugiere una interferencia negativa entre el antibiótico y los metabolitos presentes en el extracto, posiblemente asociada a interacciones fisicoquímicas que afecten la biodisponibilidad del fármaco, a la competencia por sitios de acción o a la inducción de respuestas adaptativas bacterianas que reduzcan la sensibilidad a la penicilina. En estudios realizados frente a *Escherichia coli*, se ha demostrado que la respuesta antibacteriana puede variar considerablemente según la combinación evaluada, ya que ciertos extractos vegetales son capaces de potenciar la actividad de algunos antibióticos mientras disminuyen la eficacia de otros. En este sentido, se ha reportado que un mismo extracto vegetal puede ejercer efectos

contrastantes, potenciando un antibiótico específico y antagonizando simultáneamente a otros frente a la misma bacteria, lo que demuestra que las interacciones entre extractos vegetales y antibióticos son altamente dependientes del tipo de compuesto y del mecanismo de acción involucrado (El-Sakhawy, 2023)

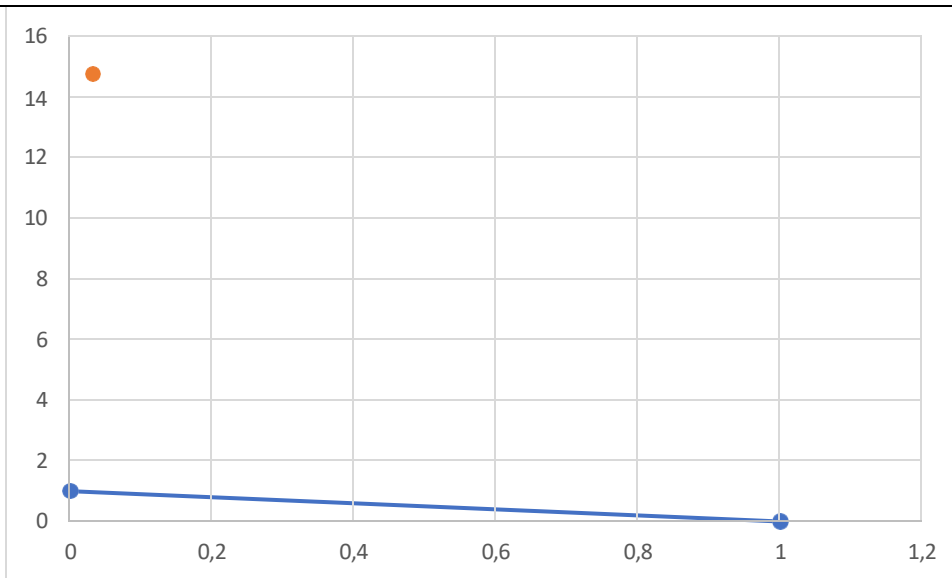


Figura 10 Isobolograma de la combinación de la penicilina 4000000 y el extracto acuoso de cáscara de *Melicoccus bijugatus*

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 11 se presenta el isobolograma de la combinación de penicilina 4000000 con el extracto acuoso de hoja de *Chrysophyllum cainito*. El análisis gráfico evidenció un sinergismo muy marcado, reflejado en una posición del punto experimental claramente por debajo de la línea de aditividad. Este comportamiento indica que la interacción entre ambos agentes potencia significativamente la actividad antibacteriana, lo que permite alcanzar el efecto inhibitorio con concentraciones considerablemente menores que las requeridas cuando actúan de forma independiente. Así, se ha descrito que la combinación de antibióticos con extractos de plantas

puede generar efectos antibacterianos superiores a los obtenidos con tratamientos individuales, lo que respalda el uso de estrategias combinadas como una alternativa prometedora frente a la creciente problemática de la resistencia microbiana (Savu et al., 2022).

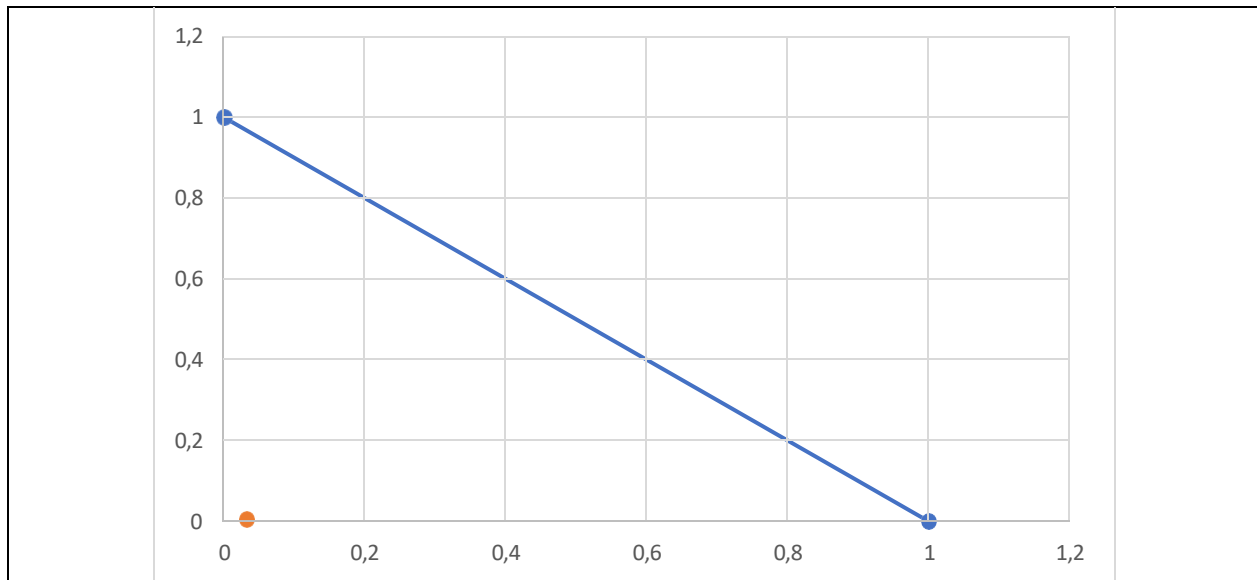


Figura 11 Isoblograma de la combinación penicilina 4000000 y el extracto acuoso de hoja de *Chrysophyllum cainito*

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

4.3.3 Ceftriaxona y sus combinaciones

En la Figura 12 se presenta el isoblograma de la combinación de ceftriaxona con el ácido vanílico. El análisis de resultados señala que el correspondiente a la combinación evaluada se ubicó muy próximo a la línea de aditividad teórica, lo que sugiere un efecto esencialmente aditivo, sin una potenciación significativa de la actividad antibacteriana. Este comportamiento indica que ambos agentes conservan en gran medida su actividad individual, sin generar ventajas claras al emplearse conjuntamente. Estos resultados son coherentes con lo reportado por otros autores quienes

evaluaron compuestos derivados de la vainilla, como el ácido vanílico, y demostraron que, si bien estos presentan actividad antibacteriana propia asociada a la alteración de la membrana celular y a la inhibición del crecimiento bacteriano, su interacción con antibióticos convencionales es variable y, en muchos casos, predominantemente aditiva más que sinérgica. Dicho estudio señala que los efectos potenciadores no son constantes y dependen tanto del antibiótico como del microorganismo evaluado, lo que explica el comportamiento observado en la combinación de ceftriaxona con ácido vanílico, cuya respuesta se mantuvo cercana a la aditividad bajo las condiciones experimentales empleadas (Maisch et al., 2022).

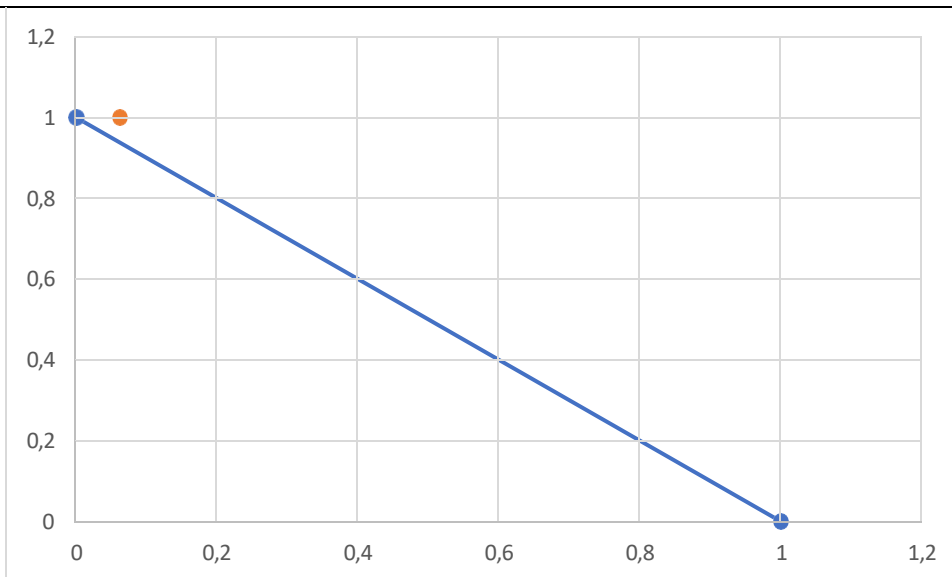


Figura 12 Isoblograma de la combinación de ceftriaxona y ácido vanílico

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 13 se presenta el isoblograma de la combinación de ceftriaxona con el ácido *p*-cumárico. La Figura muestra un punto experimental por debajo de la línea de aditividad, lo que

evidencia un efecto sinérgico y sugiere que el ácido *p*-cumárico contribuyó a mejorar la eficacia global del antibiótico y permitió alcanzar la inhibición con menores concentraciones que las esperadas para una interacción aditiva. Estos resultados concuerdan con otros estudios que reportaron que la combinación de ácido *p*-cumárico con meropenem frente a *Acinetobacter baumannii* produjo una inhibición superior del crecimiento bacteriano y de la formación de biopelículas en comparación con los tratamientos individuales. Los autores atribuyen este efecto a la capacidad del ácido *p*-cumárico de alterar la permeabilidad de la membrana bacteriana e interferir con mecanismos de resistencia, lo que facilita la acción del antibiótico (de Sá et al., 2025).

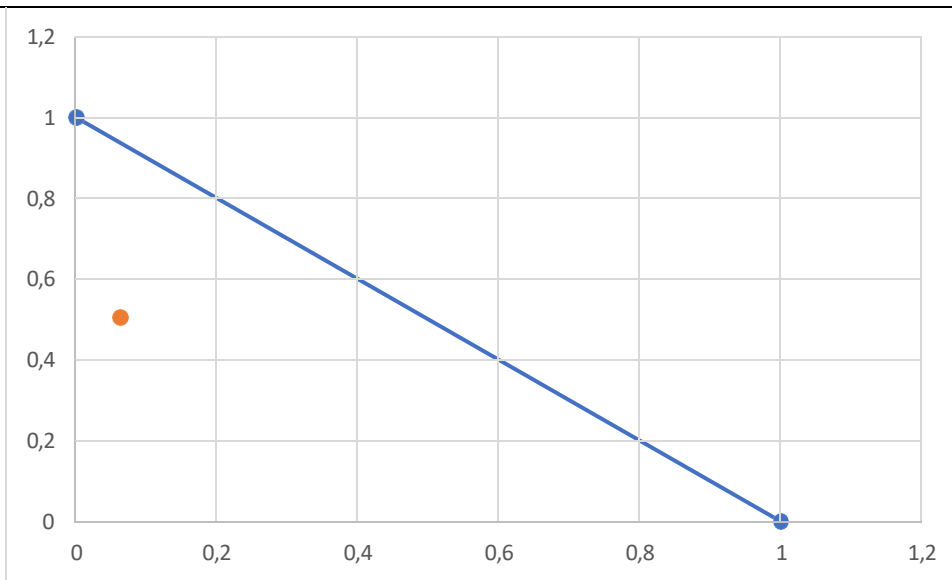


Figura 13 Isoblograma de la combinación de ceftriaxona y ácido *p*-cumárico

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 14 se presenta el isoblograma de la combinación de ceftriaxona con el ácido gálico. La Figura señala un sinergismo moderado, dado que el punto experimental se situó por debajo de

la línea de aditividad, aunque con una separación menos pronunciada, lo que indica una potenciación clara, aunque de magnitud intermedia. Estos resultados concuerdan con diversos estudios que han señalado que los compuestos fenólicos, en particular el ácido gálico, pueden actuar como coadyuvantes de antibióticos, mostrando efectos más evidentes en la reducción del crecimiento bacteriano y de la formación de biopelículas cuando se emplean en combinación, en comparación con su uso individual. En este contexto, se ha descrito que combinaciones de ácido gálico con antibióticos β -lactámicos, como la ampicilina, producen una disminución más pronunciada de la biomasa del biofilm y de la viabilidad bacteriana, efectos atribuidos a la capacidad del ácido gálico para alterar la permeabilidad de la membrana bacteriana, inducir estrés oxidativo e interferir con factores de virulencia. No obstante, dichos efectos no siempre se manifiestan como un sinergismo intenso, sino que suelen expresarse como potenciaciones moderadas, dependientes de la concentración del compuesto y del microorganismo evaluado, lo cual resulta coherente con el patrón observado en el presente estudio (Rayan et al., 2023).

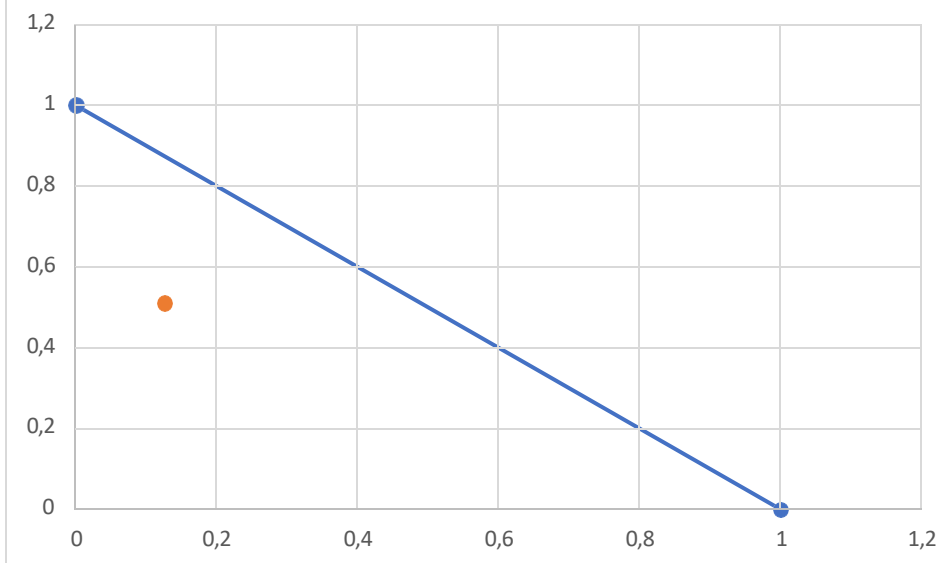


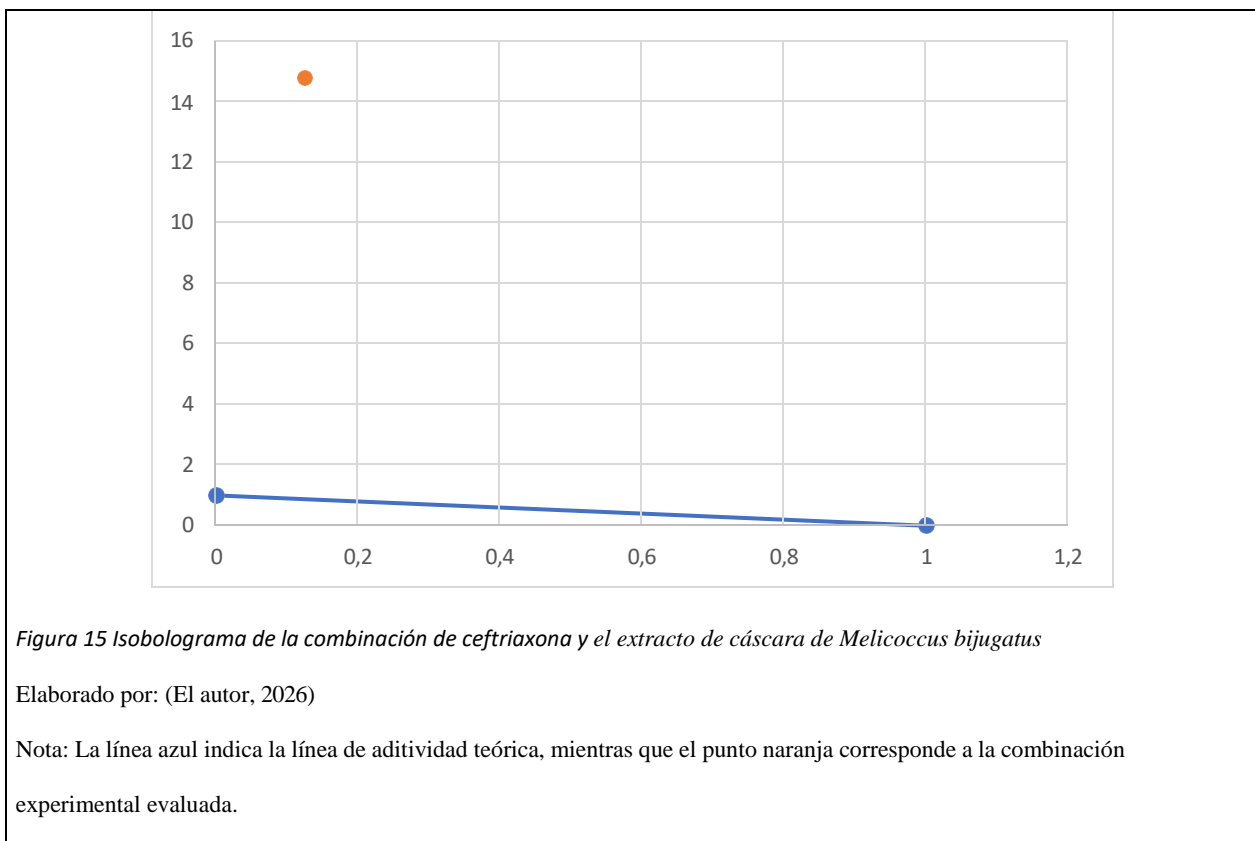
Figura 14 Isobolograma de la combinación de ceftriaxona y ácido gálico

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

En la Figura 15 se presenta el isobolograma de la combinación de ceftriaxona con el extracto de cáscara de *Melicoccus bijugatus*. La Figura mostró antagonismo significativo, reflejado en la ubicación del punto experimental por encima de la línea de aditividad, lo que evidencia una interferencia negativa y una disminución de la eficacia conjunta. Este tipo de interacción antagonista ha sido descrito previamente en estudios que evalúan combinaciones de extractos vegetales y antibióticos, donde se ha demostrado que no todas las asociaciones generan efectos potenciadores y que, en algunos casos, los metabolitos presentes en los extractos pueden interferir desfavorablemente con la actividad del fármaco. En particular, se ha señalado que algunos extractos vegetales pueden neutralizar parcial o totalmente la acción del antibiótico, lo que puede conducir a un incremento de las concentraciones mínimas inhibitorias o a una reducción del efecto terapéutico global. En este contexto, el comportamiento observado para el extracto de cáscara de

Melicoccus bijugatus resulta coherente con lo reportado por otro autor, quien destaca que, si bien numerosos extractos pueden presentar efectos sinérgicos o aditivos, también pueden ocurrir interacciones antagonistas según el antibiótico y el extracto evaluados. Estos hallazgos subrayan la complejidad de las interacciones entre productos naturales y antibióticos y refuerzan la necesidad de caracterizar experimentalmente cada combinación antes de considerar su potencial de aplicación clínica (Sakhawy, 2023).



En la Figura 16 se presenta el isoblograma de la combinación de ceftriaxona con el extracto de hoja de *Chrysophyllum cainito*. La Figura mostró un sinergismo muy marcado, con el punto experimental muy por debajo de la línea de aditividad, lo que indica una potenciación significativa de la actividad antibacteriana y posiciona a esta combinación como una de las más promisorias del

estudio, particularmente por su capacidad de reducir de manera importante las concentraciones requeridas para alcanzar el efecto inhibitorio frente a *Escherichia coli* bajo las condiciones experimentales evaluadas. Estos resultados concuerdan con lo reportado por Yuan et al. (2025), quienes señalaron que extractos vegetales ricos en flavonoides y otros compuestos fenólicos pueden presentar sinergismo significativo con antibióticos frente a *E. coli*, especialmente en bacterias gramnegativas donde la baja permeabilidad de la membrana externa y la presencia de mecanismos de resistencia limitan la eficacia terapéutica. Según dichos autores, estos fitoquímicos actúan como moduladores de la resistencia bacteriana al alterar la integridad de la membrana externa, incrementar la permeabilidad celular e inhibir bombas de eflujo, favoreciendo una mayor acumulación intracelular del antibiótico y permitiendo reducir las concentraciones requeridas para lograr el efecto inhibitorio, lo cual es coherente con el sinergismo marcado observado en la presente investigación.

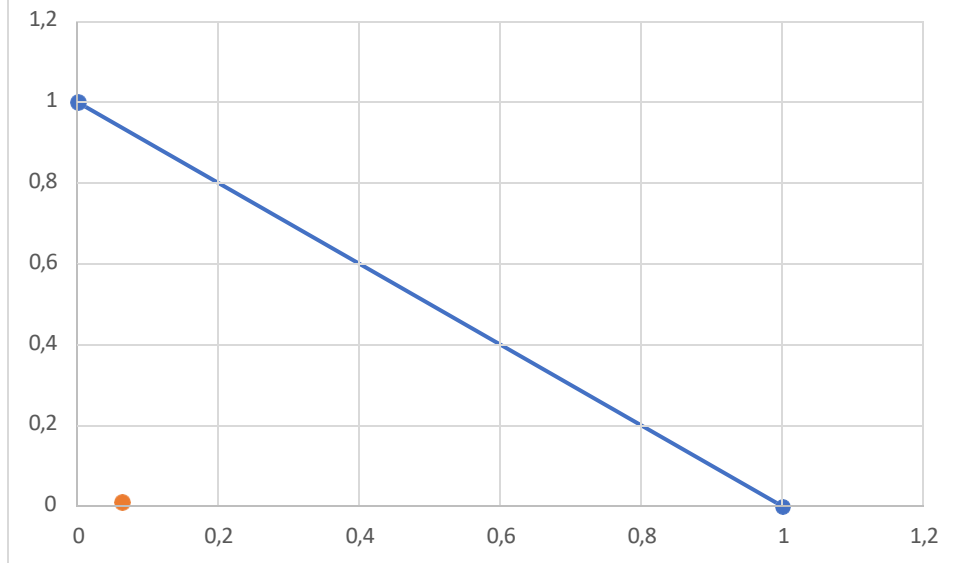


Figura 16 Isoblograma de la combinación de ceftriaxona y el extracto de hoja de Chrysophyllum cainito.

Elaborado por: (El autor, 2026)

Nota: La línea azul indica la línea de aditividad teórica, mientras que el punto naranja corresponde a la combinación experimental evaluada.

5 Conclusiones

- Los resultados obtenidos demostraron que los extractos vegetales de *Chrysophyllum cainito* (hojas) y *Melicoccus bijugatus* (cáscara), así como los compuestos fenólicos (ácido gálico, ácido *p*-cumárico y ácido vanílico), presentaron la capacidad de modular la actividad antimicrobiana de antibióticos convencionales frente a *Escherichia coli* ATCC 8739, evidenciando que su efecto depende de la combinación específica evaluada y del antibiótico empleado.
- La aplicación del método de microdilución en tablero de ajedrez (checkerboard) y el cálculo del Índice de Concentración Inhibitoria Fraccional (FICI) permitieron identificar interacciones de tipo sinérgico, aditivo y antagonista, demostrando que la combinación de antibióticos con extractos vegetales o compuestos fenólicos no genera un efecto uniforme, sino que responde a interacciones específicas entre los mecanismos de acción de cada agente.
- Las combinaciones que involucraron penicilina 4000000 UI y ceftriaxona con ácido *p*-cumárico, ácido gálico y el extracto acuoso de hojas de *Chrysophyllum cainito* mostraron reducciones significativas de la concentración mínima inhibitoria (CMI), lo que sugiere un efecto sinérgico asociado a la acción de metabolitos fenólicos capaces de afectar la permeabilidad de la membrana bacteriana o interferir con mecanismos de tolerancia y resistencia propios de bacterias gramnegativas. En contraste, las combinaciones que incluyeron el extracto acuoso de cáscara de *Melicoccus bijugatus* presentaron predominantemente interacciones antagonistas, lo que evidencia que la complejidad química de los extractos vegetales puede generar efectos desfavorables al interferir con la biodisponibilidad o con el mecanismo de acción del antibiótico, lo que resalta la necesidad

de evaluar experimentalmente cada combinación antes de considerar su aplicación terapéutica.

- Los resultados obtenidos con los compuestos fenólicos puros fueron, en general, más consistentes y predecibles que los obtenidos con los extractos vegetales complejos, lo que confirma que los ácidos fenólicos, particularmente el ácido *p*-cumárico y el ácido gálico, desempeñan un papel clave en los efectos sinérgicos observados.

6 Bibliografía

- Adekola, H., Adeleye, A., Adesetan, T., Folorunso, J., & Odeyemi, F. (2022). Antibacterial activity of vanillic acid against *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, and *Proteus mirabilis*. *Microbes, Infection and Chemotherapy*, 2(12), e1458. <https://doi.org/10.54034/mic.e1548>
- Ahmed, S., Hussein, S., Qurbani, K., Ibrahim, R., Fareeq, A., Mahmood, K., & Mohamed, M. (2024). Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 2(March), 100081. <https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2024.100081>
- Alam, M., Bano, N., Ahmad, T., Sharangi, A., Upadhyay, T., Alraey, Y., Alabdallah, N., Rauf, M., & Saeed, M. (2022). Synergistic role of plant extracts and essential oils against multidrug resistance and gram-negative bacterial strains producing extended-spectrum β -Lactamases. *Antibiotics*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070855>
- Allemailem, K. (2021). *Antimicrobial potential of naturally occurring bioactive secondary metabolites*. 155–162. <https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS>
- Anand, U., Jacobo, N., & Altemimi, A. (2021). *A comprehensive review on medicinal plants as antimicrobial therapeutics : Potential avenues of biocompatible drug discovery*. 1–13.
- Angelini, P. (2024). Plant-derived antimicrobials and their crucial role in combating antimicrobial resistance. *Antibiotics*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/antibiotics13080746>
- Arends, S., McCreary, E., Helgeson, M., Morgan, G., Patkar, S., & Mendes, R. (2025). Retrospective analysis of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infections in the United States from 2010 to 2022. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 44, 442–448. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2025.08.003>
- Atta, S., Waseem, D., Fatima, H., Naz, I., Rasheed, F., & Kanwal, N. (2023). Antibacterial potential and synergistic interaction between natural polyphenolic extracts and synthetic antibiotic on clinical isolates. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 30(3), 103576. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2023.103576>
- Barraj, E. (2021). *Phytomedicine antibacterial plant compounds , extracts and essential oils : An updated review on their effects and putative mechanisms of action*. 90. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153626>
- Canút, A., Collazos, A., Diéz, M., Rodríguez, A., & Seral, C. (2020). Métodos microbiológicos para la determinación in vitro de la actividad de combinaciones de antimicrobianos. In *Procedimiento de Microbiología Clínica*.
- Chen, X., Yi, L., Bai, Y., Cao, M., Wang, W., Shang, Z., Li, J., Xu, M., Wu, L., Zhu, Z., & Zhang, J. (2024). Antibacterial activity and mechanism of *Stevia* extract against antibiotic-resistant *Escherichia coli* by interfering with the permeability of the cell wall and the membrane. *Frontiers in Microbiology*, 15(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1397906>
- Chukwuma, J., Ineke, M., Dorathy, A., Nwokonkwo, C., Idara, E., & Isiugo, J. (2025).

Evaluation of active principles and antibacterial activity of Chrysophyllum cainito leaf extract using different solvents. 9(2), 12–34.

- Cipriani, C., Carilli, M., Rizzo, M., Miele, M., Vallebona, P., Matteucci, C., Bove, P., & Balestrieri, E. (2025). Bioactive compounds as alternative approaches for preventing urinary tract infections in the era of antibiotic resistance. *Antibiotics*, 14(2).
<https://doi.org/10.3390/antibiotics14020144>
- Coyago, E., Alarcón, A., Guachamin, A., Méndez, G., Osorio, E., Heredia, J., Zuñiga, J., Beltrán, E., & Vera, E. (2024). *Functional, antioxidant, antibacterial, and antifungal activity of edible flowers.* 1–26.
- Coyago, E., Gonzalez, R., Méndez, G., Moya, M., Puente, J., Zúñiga, J., Cerna, M., & Heredia, J. (2025). Antimicrobial, antioxidant, antitumor, and anti-inflammatory properties of gleichenella pectinata, a bioprospecting of medicinal ferns. *Antioxidants*, 14(11), 1–22.
<https://doi.org/10.3390/antiox14111354>
- Cui, L., Watanabe, S., Miyanaga, K., Kiga, K., Sasahara, T., Aiba, Y., Tan, X. E., Veerananarayanan, S., Thitianapakorn, K., Nguyen, H. M., & Wannigama, D. L. (2024). A comprehensive review on phage therapy and phage-based drug development. *Antibiotics*, 13(9), 1–47. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090870>
- Dassanayake, M., Khoo, T., & An, J. (2021). Antibiotic resistance modifying ability of phytoextracts in anthrax biological agent bacillus anthracis and emerging superbugs : a review of synergistic mechanisms. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*.
<https://doi.org/10.1186/s12941-021-00485-0>
- De la Rosa, M., & Castillo, G. (2020). *Análisis de compuestos fitoquímicos.* 78–101.
<https://libros.uaa.mx/index.php/uaa/catalog/download/157/147/2623?inline=1>
- de Queiroz, J., Leite, J., & Vasconcelos, A. (2023). Prospecting plant extracts and bioactive molecules with antimicrobial activity in Brazilian biomes: A Review. *Antibiotics*, 12(3).
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12030427>
- de Sá, S., Rosa, D., Souza, R., Silva, A., Marins, E., Tavares, M., Antunes, M., de Menezes, G., Azevero, V., Aburjaile, F., Almeida, J., Guedes da, S., Araújo, D., Batista, F., Naue, C., & da Costa, M. (2025). P-coumaric acid inhibits biofilm formation in pellicles and association with meropenem shows synergistic effect against Acinetobacter baumannii. *Microbe (Netherlands)*, 6(November 2024). <https://doi.org/10.1016/j.microb.2025.100278>
- Dubale, S., Kebebe, D., Zeynudin, A., Abdissa, N., & Suleman, S. (2023). Phytochemical screening and antimicrobial activity evaluation of selected medicinal plants in ethiopia. *Journal of Experimental Pharmacology*, 15(January), 51–62.
<https://doi.org/10.2147/JEP.S379805>
- EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2025). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters.
[Http://www.Eucast.Org/Fileadmin/Src/Media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/V_5.0_Breakpoint_Table_01.Pdf](http://www.Eucast.Org/Fileadmin/Src/Media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/V_5.0_Breakpoint_Table_01.Pdf), 0–77.
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf

- Ganjo, A., Tofik, S., Balaky, J., Mawlood, A., Smail, S., & Shabila, N. (2024). *Characterization of genes related to the efflux pump and porin in multidrug - resistant Escherichia coli strains isolated from patients with COVID - 19 after secondary infection*. 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03283-8>
- Hossain, A., Park, H., Park, S., Park, S., Seo, M., Her, M., & Kang, J. (2020). Synergism of the combination of traditional antibiotics and novel phenolic compounds against *Escherichia coli*. *Pathogens*, *9*(10), 1–23. <https://doi.org/10.3390/pathogens9100811>
- Jiménez, K., Jiménez, L., & Andrés, M. (2022). The impact of the antibiotic resistance on the sustainable development. *Poblacion y Salud En Mesoamerica*, *19*(2). <https://doi.org/10.15517/psm.v0i19.47590>
- Karki, R., Lamichhane, S., Basnet, B., Dahal, A., Awal, B., & Mishra, S. (2021). In vitro antimicrobial synergy testing of extensively drug-resistant clinical isolates at an organ transplant center in nepal. *Infection and Drug Resistance*, *14*, 1669–1677. <https://doi.org/10.2147/IDR.S309531>
- Korkut, A., Özkaya, S., Aydemir, E., Er, H., & Odabaş, E. (2025). Cinnamic acid compounds (p-coumaric, ferulic, and p-Methoxycinnamic acid) as effective antibacterial agents against colistin-resistant *acinetobacter baumannii*. *Antibiotics*, *14*(1), 1–22. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14010071>
- Liu, Y., Zhu, J., Liu, Z., Zhi, Y., Mei, C., & Wang, H. (2025). Flavonoids as promising natural compounds for combating bacterial infections. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(6), 1–20. <https://doi.org/10.3390/ijms26062455>
- Liu, L., Ma, X., Bilal, M., Wei, L., Tang, S., Luo, H., Zhao, Y., Wang, Z., & Duan, X. (2022). Toxicity and inhibition mechanism of gallic acid on physiology and fermentation performance of *Escherichia coli*. *Bioresources and Bioprocessing*, *9*(1). <https://doi.org/10.1186/s40643-022-00564-w>
- Lobiuc, A., Pavăl, N., Mangalagiu, I., Gheorghită, R., Teliban, G., Amăriucăi, D., & Stoleru, V. (2023). Future antimicrobials: Natural and functionalized phenolics. *Molecules*, *28*(3). <https://doi.org/10.3390/molecules28031114>
- Magalhães, V., Lima, Y., Lopes, M., Lopes, G., Rousseau, M., Dias, M., Menescal, I., Fernandes, C., Nunes, F., Silveira, R., Andrade, D., Da Escóssia, G., Façanha, V., Epifanio, W., Da Costa, K., & Bezerra, F. (2025). Desafios no combate à resistência antimicrobiana: abordagem global e local. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, *7*(1), 248–257. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n1p248-257>
- Maisch, N., Bereswill, S., & Heimesaat, M. (2022). Antibacterial effects of vanilla ingredients provide novel treatment options for infections with multidrug-resistant bacteria-A recent literature review. *European Journal of Microbiology and Immunology*, *12*(3), 53–62. <https://doi.org/10.1556/1886.2022.00015>
- Mitra, S., Hodiwala, A., & Kar, H. (2024). Susceptibility and synergistic effects of guava plant extract and antimicrobial drugs on *Escherichia coli*. *Cureus*, *16*(1), 1–8. <https://doi.org/10.7759/cureus.52345>

- Ojeda, L., Orna, E., Andrade, K., & Guerra, C. (2025). *Limitaciones en el uso de compuestos vegetales como nuevos antimicrobianos: revisión sistemática avances y desafíos*. *10(12)*, 1288–1301.
- Oliveira, M., Antunes, W., Mota, S., Madureira, Á., Dinis, R., & Dias, D. (2024). An overview of the recent advances in antimicrobial resistance. *Microorganisms*, *12(9)*, 1–50. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091920>
- Olvera, D., Almaguer, G., Montejano, J., Figueroa, A., & Ruiz, M. (2025). Sinergismo antimicrobiano del extracto hidroalcohólico de guayaba (*Psidium guajava* L.) y amikacina en *Escherichia coli* in vitro. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, *9(4)*, 3071–3088. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i4.18955
- OMS. (2023). *Resistencia a los antimicrobianos: acelerar las respuestas nacionales y mundiales*. 1–9. <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/en-amr-strategy-2022->
- Ormeneanu, V., Andrei, C., Zanfirescu, A., Pușcașu, C., Oлару, O., & Negreș, S. (2025). Synergistic interactions between natural phenolic compounds and antibiotics against multidrug-resistant *K. pneumoniae*: A pooled analysis of 216 in vitro tests. *Microorganisms*, *13(11)*. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13112497>
- Pokharel, P., Dhakal, S., & Dozois, C. (2023). The diversity of *Escherichia coli* pathotypes and vaccination strategies against this versatile bacterial pathogen. *Microorganisms*, *11(2)*. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020344>
- Porras, F., Flores, K., & Escobar, J. (2022). Evaluación de la resistencia a los antibióticos de cepas de *Escherichia coli* aisladas en carne de cerdo comercializada en los mercados municipales de la ciudad de Guatemala. *Ciencia, Tecnología y Salud*, *9(2)*, 182–188. <https://doi.org/10.36829/63cts.v9i2.1058>
- Ramiro, L., Hernández, A., Carranza, C., & Maldonado, J. (2020). Antibacterial activity of *Costus pulverulentus* (Costaceae) C. Presl. *Journal of Natural and Agricultural Sciences*, *7(20)*, 1–13. <https://doi.org/10.35429/jnas.2020.20.7.1.13>
- Rayan, M., Abu, S., Falah, M., Kacergius, T., Kirkliauskiene, A., Gabe, V., & Rayan, A. (2023). Alkyl gallates as potential antibiofilm agents: A Review. *Molecules*, *28(4)*. <https://doi.org/10.3390/molecules28041751>
- Rodríguez, Á., Ortiz, J., Gálvez, L., Gascón, M., Peñalva, G., Dorado Pardo, F., Casimiro, C., Rodríguez, M., Amaya, R., Cisneros, J., & Lepe, J. (2024). Survival of infection with TEM β -lactamase-producing *Escherichia coli* with Pan- β -lactam resistance. *Journal of Infection*, *89(5)*, 106268. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106268>
- Sadeq, A., Shamseddine, J., Babiker, Z., Nsutebu, E., Moukarzel, M., Conway, B., Hasan, S., Conlon, G., & Aldeyab, M. (2021). Impact of multidisciplinary team escalating approach on antibiotic stewardship in the United Arab Emirates. *Antibiotics*, *10(11)*, 1–14. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111289>
- Sakhawy, M. (2023). Combinational effect of selected medicinal plants and antibiotics against pathogenic bacteria. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, *26(3)*, 108–118. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2023.108.118>

- Savu, M., Simo, M., Fopokam, G., Olaru, S., Cioanca, O., Boyom, F., & Stefan, M. (2022). New insights into the antimicrobial potential of polyalthia longifolia—antibiofilm activity and synergistic effect in combination with penicillin against *Staphylococcus aureus*. *Microorganisms*, *10*(10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101943>
- Singha, B., Singh, V., & Soni, V. (2024). Alternative therapeutics to control antimicrobial resistance: a general perspective. *Frontiers in Drug Discovery*, *4*(July), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2024.1385460>
- The Lancet Regional Health – Americas. (2023). Antimicrobial resistance in the Americas: a tale of multiple realities. *The Lancet Regional Health - Americas*, *25*, 100594. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100594>
- Yuan, G., Lian, F., Yan, Y., Wang, Y., Zhang, L., Zhu, J., Fatima, A., & Qian, Y. (2025). One Earth-One Health (OE-OH): Antibacterial effects of plant flavonoids in combination with clinical antibiotics with various mechanisms. *Antibiotics*, *14*(1), 1–14. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14010008>
- Zai, M., & Cock, I. (2025). *Plant metabolites as potential agents that potentiate or block resistance mechanisms involving β -lactamases and efflux pumps*. *Cdc*, 1–20.