

Actividad antibacteriana de aceites esenciales de plantas que crecen en Colombia y su efecto sobre la actividad de antibióticos β -lactámicos

Antibacterial activity of essential oils of plants growing in Colombia and its effect on the activity of β -lactam antibiotics

Silvia Ximena Barrios Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9084-647X>

Elena E. Stashenko^{2,3} <https://orcid.org/0000-0001-7052-932X>

Raquel Elvira Ocazonez Jimenez³ <https://orcid.org/0000-0003-1158-9677>

Jorge Luis Fuentes Lorenzo^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8112-0554>

¹Universidad Industrial de Santander, Escuela de Biología, Grupo de Investigación en Microbiología y Genética, Laboratorio de Microbiología y Mutagénesis Ambiental. Bucaramanga, Colombia.

²Universidad Industrial de Santander, Centro de Investigación en Biomoléculas, CIBIMOL, Centro de Investigación de Excelencia, CENIVAM. Bucaramanga, Colombia.

³Universidad Industrial de Santander (UIS), Escuela de Química, Laboratorio de Cromatografía, CROM-MASS. Bucaramanga, Colombia.

*Autor para la correspondencia: jfuentes@uis.edu.co

RESUMEN

Introducción: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina es un grave problema de salud pública y la causa más común de infección hospitalaria en todo el mundo.

Objetivo: Evaluar la actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de aceites esenciales de plantas que crecen en Colombia y sus efectos potenciadores sobre la actividad de antibióticos β -lactámicos.

Métodos: Se evaluó la actividad antibacteriana de veintisiete aceites esenciales obtenidos mediante hidrodestilación asistida por microondas, para lo que se usó el método de microdilución, tanto en cepas *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina como en *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. A tales fines, se determinaron sus valores de concentración mínima inhibitoria. El efecto potenciador de los aceites esenciales sobre la actividad de los antibióticos β -lactámicos se evaluó utilizando procedimientos de cotratamientos en la cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Resultados: Sobre la base de los valores de concentración mínima inhibitoria en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, los aceites esenciales de *Psidium sartorianum* y *Turnera diffusa* mostraron efecto antibacteriano, y a concentraciones no inhibitorias, redujeron significativamente los valores de concentración mínima inhibitoria de los antibióticos en la cepa *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Conclusiones: Los resultados indican que los aceites esenciales de *P. sartorianum* y *T. diffusa* tienen propiedades antibacterianas y pueden potenciar la actividad de los antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Las especies *P. sartorianum* y *T. diffusa* son fuentes de agentes modificadores de la resistencia bacteriana a antibióticos.

Palabras clave: aceites esenciales; *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; resistencia inducida por antibióticos; agentes modificadores de resistencia.

ABSTRACT

Introduction: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is a serious public health problem and the most common cause of hospital infection worldwide.

Objective: Assess the antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of essential oils from plants growing in Colombia and its potentiating effects on the activity of β -lactam antibiotics.

Methods: The antibacterial activity of twenty-seven essential oils obtained by microwave-assisted hydrodistillation was assessed, for which the micro-dilution method was used, both in *Staphylococcus aureus* strains resistant to methicillin and in *Staphylococcus aureus* sensitive to methicillin. To this end, their minimum inhibitory concentration values were determined. The enhancing effect of essential oils on the activity of β -lactam antibiotics was evaluated using co-treatment procedures in the methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*.

Results: Based on the values of minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, the essential oils of *Psidium sartorianum* and *Turnera diffusa* showed antibacterial effect, and at non-inhibitory concentrations,

significantly reduced the values of minimum inhibitory concentration of antibiotics in the *Staphylococcus aureus* strain resistant to methicillin.

Conclusions: The results indicate that the essential oils of *P. sartorianum* and *T. diffusa* have antibacterial properties and may enhance the activity of β -lactam antibiotics in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The species *P. sartorianum* and *T. diffusa* are sources of agents that modify bacterial resistance to antibiotics.

Keywords: essential oils; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; antibiotic-induced resistance; resistance modifying agents.

Recibido: 04/06/2021

Aceptado: 11/10/2021

Introducción

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA) es un grave problema de salud pública, y es la causa más común de infecciones hospitalarias en todo el mundo.⁽¹⁾ Este patógeno muestra una gran adaptabilidad y ha desarrollado resistencia a una amplia variedad de antibióticos, limitando las opciones terapéuticas.⁽²⁾ La aparición de variantes de *S. aureus* resistente al antibiótico vancomicina, debido a la adquisición de un grupo de genes *vanA* proveniente de *Enterococci*, ha creado un nuevo desafío para el desarrollo de tratamientos contra este organismo.⁽³⁾ En este contexto, es prioritario el desarrollo de nuevos antibióticos o nuevas estrategias terapéuticas para superar la resistencia a los antibióticos en *S. aureus*.

S. aureus tiene al menos dos mecanismos de resistencia genética bien conocidos frente a los antibióticos β -lactámicos. Uno de ellos, es la producción de enzimas β -lactamasas que hidrolizan los antibióticos β -lactámicos. Este tipo de resistencia se encuentra codificada por el gen *blaZ* contenido en el elemento transponible Tn552.⁽⁴⁾ El otro mecanismo, es la expresión de la variante PBP2a de la familia de proteína fijadora de antibióticos en membrana, la cual presenta baja afinidad por los antibióticos β -lactámicos generando resistencia a esta categoría de antibióticos. La proteína PBP2a está codificada por el gen *mecA* contenido en un casete cromosómico estafilocócico.⁽⁵⁾ Así, la resistencia genética a antibióticos en cepas de MRSA se adquirió al menos por dos vías diferentes: la obtención de genes a través de transferencia horizontal de elementos genéticos⁽⁶⁾ y las mutagénesis inducida en el gen *mecA* que conduce a la pérdida de función de la proteína PBP.⁽⁷⁾

Los agentes modificadores de la resistencia (RMA) representan una estrategia atractiva para mitigar la propagación de la resistencia bacteriana a los medicamentos y podrían prolongar la vida de uso de los antibióticos.⁽⁸⁾ En este contexto, los aceites esenciales (AE) obtenidos de diferentes especies de plantas han demostrado su utilidad para potenciar la actividad antibiótica contra MRSA.^(9,10,11,12,13) El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de aceites esenciales de plantas que crecen en Colombia y sus efectos potenciadores sobre la actividad de antibióticos β -lactámicos.

Métodos

Compuestos químicos y medios de cultivo

Los terpenos carvacrol (98 %), timol (99,5 %) y los antibióticos (ampicilina, meticilina y penicilina G) se obtuvieron de Sigma Aldrich (St. Louis, MO, EE. UU.). El medio Mueller Hinton Broth (MHB) se adquirió de Merck SA (Kenilworth, NJ, EE. UU.). Los otros reactivos se obtuvieron de JT Baker (Phillipsburg, NJ, EE. UU.). Las soluciones madre de terpenos se prepararon en metanol a 50 mg/mL. Las soluciones madre de antibióticos se prepararon en agua destilada de la siguiente manera: ampicilina y meticilina (10 mg/mL) y penicilina G (1 mg/mL).

Cepas y cultivo de bacterias

Las estirpes bacterianas usadas en el trabajo son cepas certificadas de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, de sus siglas en inglés); las cuales fueron obtenidas de la casa comercial OXOID LTD (Basingstoke, Inglaterra): *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA) (ATCC®25923) y MRSA (ATCC®33592). Las células se cultivaron durante toda la noche a 37 °C con agitación (100 rpm) en medio Merck MHB (infusión de carne 2,0 g/L, hidrolizado de caseína 17,5 g/L, almidón 1,5 g/L, pH 7,4 \pm 0,2).

Actividad antibacteriana

La actividad antibacteriana de AE obtenidos de plantas que crecen en Colombia (Tabla 1), de terpenos utilizados como controles en el estudio y de los antibióticos,

se evaluó determinando su concentración mínima inhibitoria (CMI) mediante el método de microdilución en placas de 96 pocillos,⁽¹⁴⁾ con algunas modificaciones.

Tabla 1 - Lista de plantas estudiadas

Familia	Especie	CNH voucher	Locación/departamento	MSSA MIC (µg/mL)	MRSA MIC (µg/mL)
Asteraceae	<i>Ageratina popayanesis</i>	COL 579422	Zapatoca, Santander	1560 ± 0	3120 ± 0
	<i>A. popayanesis</i>	COL 582600	Zapatoca, Santander	NI	NI
	<i>Baccharis trinervis</i>	COL 582811	Dagua, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>B. decussate</i>	COL 582606	La Cumbre, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>Calea glomerata</i>	COL 583912	Yumbo, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>C. sessiliflora</i>	COL 582602	Dagua, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>Wedelia calycina</i>	COL 578353	Zapatoca, Santander	NI	NI
	<i>W. calycina</i>	COL 582605	Dagua, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>W. calycina</i>	COL 583911	Dagua, Valle del Cauca	NI	NI
Boraginacea	<i>Cordia curassavica</i>	COL 559446	Girón, Santander	NI	NI
Fabaceae	<i>Zornia brasiliensis</i>	COL 582604	Tame, Arauca	NI	NI
Graminaceae	<i>Cymbopogon nardus</i>	COL 582309	Dagua, Valle del Cauca	NI	NI
Labiatae	<i>Hyptis brachiata</i>	COL 582531	Tame, Arauca	NI	NI
	<i>H. dilatata</i>	COL 582530	Cravo Norte, Arauca	NI	NI
Myrtaceae	<i>Calycolpus moritzianus</i>	COL 578360	Zapatoca, Santander	3120 ± 0	NI
	<i>Psidium sartorianum</i>	COL 578359	Zapatoca, Santander	3120 ± 0	390 ± 0

Piperaceae	<i>Piper holtonii</i>	COL 582357	Palmira, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>P. marginatum</i>	COL 578365	Zapatoca, Santander	NI	3120 ± 0
	<i>P. medium</i>	COL 582360	Palmira, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>P. subflavum</i>	COL 582361	Dagua, Valle del Cauca	NI	NI
Turneraceae	<i>Turnera diffusa</i>	COL 578361-4E	Girón, Santander	780 ± 0	780 ± 0
	<i>T. diffusa</i>	COL 578361-6E	Girón, Santander	3120 ± 0	3120 ± 0
	<i>T. diffusa</i>	COL 578361-8E	Girón, Santander	3120 ± 0	3120 ± 0
Verbenaceae	<i>Chromolaena odorata</i>	COL 583919	Yumbo, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>Lantana cámara</i>	COL 582528	Dagua, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>L. colombiana</i>	COL 582328	La Cumbre, Valle del Cauca	NI	NI
	<i>Lippia alba</i>	COL582597	Dagua, Valle del Cauca	NI	3120 ± 0

CNH: Herbario Nacional de Colombia.

NI: Sin inhibición.

Nota: para cada AE, se muestran los valores de CMI en las cepas de MSSA y MRSA. La actividad antibacteriana del AE se definió como sigue: alta (CMI ≤ 100 µg/mL), media (CMI entre 101 µg/mL y 500 µg/mL), baja (CMI entre 501 µg/mL y 1000 µg/mL) e inactiva (CMI > 1000 µg/mL), según el criterio establecido por Cos y otros.⁽¹⁵⁾

La CMI se definió como la concentración más baja del AE, terpeno o antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano. En síntesis, cultivos crecidos toda la noche de las cepas MSSA y MRSA se inocularon (500 µL) en 50 mL de medio MHB fresco, y se incubaron a 37 °C con agitación (170 rpm) durante 3 h, hasta una densidad óptica de 600 nm (DO_{600nm}) entre 0,23 y 0,25 (~ 10⁸ células/mL). Las células (100 µL) se mezclaron (v/v) con las muestras de prueba en placas de 96 pocillos, en los siguientes rangos de concentración: AE (20 µg/mL - 3120 µg/mL), terpenos (0,2 µg/mL - 10000 µg/mL) y antibióticos (0,1 µg/mL - 5000 µg/mL). Las placas se sellaron con adhesivo plástico estéril para evitar la evaporación o la contaminación durante la incubación. La DO_{600nm} de los cultivos se midió usando un espectrofotómetro de microplacas Multiskan GO (Thermo Scientific, Waltham, EE. UU.), utilizando como blanco medio MHB.

Se desarrollaron cuatro experimentos independientes con dos réplicas por tratamiento cada uno. En cada experimento se incluyeron controles de crecimiento

celular positivo (medio MHB) y negativo (medio MHB + 150 µg/mL de tetraciclina). El grado de actividad antibacteriana de los AE fue definida según lo indicado por Cos y otros⁽¹⁵⁾ como sigue: alta (CMI ≤ 100 µg/mL), media (CMI entre 101 y 500 µg/mL), baja (CMI entre 501 y 1000 µg/mL) e inactiva (CMI > 1000 µg/mL). En el caso de compuestos puros, se consideró como actividad antibacteriana relevante aquella producida a CMI ≤ 25 µM.

Actividad moduladora de antibióticos por AE y terpenos

Se seleccionaron los AE y terpenos con actividad antibacteriana para estudiar su efecto modulador sobre la actividad antibacteriana de los antibióticos β-lactámicos. La CMI de la cepa MRSA se determinó en cotratamientos AE/antibióticos o terpenos/antibióticos. En estas mezclas, los antibióticos se probaron en concentraciones entre 2 µg/mL y 1300 µg/mL, mientras que los AE y los terpenos siempre se analizaron en concentraciones inferiores a la CMI en la cepa MRSA. Las placas se sellaron con adhesivos plásticos estériles para evitar la evaporación o la contaminación durante la incubación. La DO_{600nm} de los cultivos se midió como se indicó anteriormente. Se consideró que el AE o el terpeno tenía actividad moduladora cuando reducía significativamente la CIM del antibiótico.

Análisis estadístico

Se calcularon los valores medios de CMI y sus correspondientes errores estándar. La normalidad de los datos se probó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. También se realizaron pruebas de homogeneidad de varianza (prueba F máxima) y análisis de varianza (ANOVA). Se compararon los valores medios de CMI por tratamiento con los controles utilizando la prueba de Tukey. Para todos los análisis estadísticos, se consideró significativo una $p < 0,05$. Se utilizó el programa R⁽¹⁶⁾ para todos los análisis.

Resultados

Actividades antibacterianas de los AE

De los veintisiete AE evaluados, solo siete resultaron activos (Tabla 1). Sobre la base del valor de CMI de cada AE, el potencial antibacteriano se comportó de la siguiente manera:

- frente a la cepa de *S. aureus* ATCC®25923: *Turnera diffusa* COL578361-04E (CMI = 780 µg/mL) > *Ageratina popayanesis* COL579422 (CMI = 1560 µg/mL) > *Psidium sartorianum* COL578359 (CMI = 3120 µg/mL) = *Calycolpus moritzianus* COL578360 (CMI = 3120 µg/mL) = *Turnera diffusa* COL578361-06E (CMI = 3120 µg/mL) = *T. diffusa* COL578361-08E (CMI = 3120 µg/mL);
- frente a la cepa *S. aureus* ATCC®33592 fue como sigue: *P. sartorianum* COL578359 (CMI = 390 µg/mL) > *T. diffusa* COL578361-04E (CMI = 780 µg/mL) = *A. popayanesis* COL579422 (CMI = 3120 µg/mL) = *Piper marginatum* COL578365 (CMI = 3120 µg/mL) = *T. diffusa* COL578361-06E (CMI = 3120 µg/mL) = *T. diffusa* COL578361-08E (CMI = 3120 µg/mL).

Los AE de *P. sartorianum* COL578359 (CMI = 390 µg/mL) y *T. diffusa* COL578361-04E (CMI = 780 µg/mL) mostraron actividad antibacteriana media y baja, respectivamente. Los terpenos usados como control (carvacrol y timol), aunque presentaron actividad antibacteriana (CMI = 630 µg/mL = 4000 µM) frente a las cepas MRSA y MSSA, esta actividad no fue relevante.

Actividad moduladora de los AE sobre la actividad antibacteriana de antibióticos

Previo al estudio de la actividad moduladora de los AE y compuestos usados como controles, se evaluó la susceptibilidad de las cepas indicadoras *S. aureus* ATCC®33592 y ATCC®25923 a los antibióticos β-lactámicos (penicilina G, meticilina y ampicilina). La cepa *S. aureus* ATCC®33592 mostró los siguientes valores de CMI: penicilina G (CMI = 125 µg/mL) y meticilina (CMI = 1250 µg/mL). Esta cepa no inhibió el crecimiento celular al tratarse con ampicilina en el rango de concentración entre 0,02 µg/mL y 5000 µg/mL. Por el contrario, la cepa de *S. aureus* ATCC®25923 mostró los siguientes valores de CMI: penicilina G (CMI = 0,03 µg/mL), ampicilina (CMI = 0,61 µg/mL) y meticilina (CMI = 2,4 µg/mL).

Estos resultados mostraron que la cepa *S. aureus* ATCC®25923 resulta 4166 y 521 veces más susceptible a la penicilina y a la meticilina, respectivamente, que la cepa ATCC®33592. Además, estos confirman que la cepa *S. aureus* ATCC®25923 es sensible a los antibióticos β-lactámicos (MSSA), mientras que la cepa *S. aureus* ATCC®33592 es resistente. Esta resistencia fue además confirmada con la amplificación del gen *mecA* en la cepa *S. aureus* ATCC®33592 usando la técnica PCR (datos no mostrados).

Como se mencionó anteriormente, los valores de CMI para la cepa *S. aureus* ATCC®33592 fueron los siguientes: penicilina G (CMI = 125 µg/mL) y meticilina (CMI = 1250 µg/mL). El antibiótico ampicilina no inhibió el crecimiento celular dentro del rango de concentración evaluado (0,02 µg/mL a 5000 µg/mL); por lo tanto, la actividad moduladora de ampicilina se analizó a la máxima concentración evaluada (5000 µg/ml). Además, se usaron los AE que mostraron actividad antibacteriana en la cepa MRSA (*P. sartorianum* COL578359 y *T. diffusa* COL578361-04E), y los compuestos control, carvacrol y timol, para evaluar su capacidad para aumentar la actividad antibacteriana de los antibióticos en la cepa de *S. aureus* ATCC®33592. Para ello, se trataron simultáneamente las células de *S. aureus* ATCC®33592 con la CMI de cada antibiótico y con concentraciones subtóxicas de los AE y compuestos.

La figura muestra las concentraciones subtóxicas de los AE y compuestos control, que redujeron significativamente el valor de CMI de los antibióticos B-lactámicos, mejorando su actividad. Así, los AE de *P. sartorianum* y *T. diffusa* aumentaron la actividad de penicilina G entre 4 y 8,3 veces, la actividad de meticilina entre 4,0 y 16,2 veces, y la actividad de ampicilina entre 131,6 y 263,2 veces, respectivamente. Además, el carvacrol y el timol mejoraron la actividad de la penicilina G entre 2 y 4 veces, la actividad de la meticilina entre 3,2 y 3,2 veces y la actividad de ampicilina entre 263,2 y 128,2 veces, respectivamente. Estos resultados muestran claramente que concentraciones subtóxicas de los AE de *P. sartorianum* y *T. diffusa*, y de carvacrol y timol, aumentaron la toxicidad de antibióticos B-lactámicos en la cepa de *S. aureus* ATCC®33592, siendo los AE mejores potenciadores de la actividad antibiótica que los terpenos fenólicos puros.

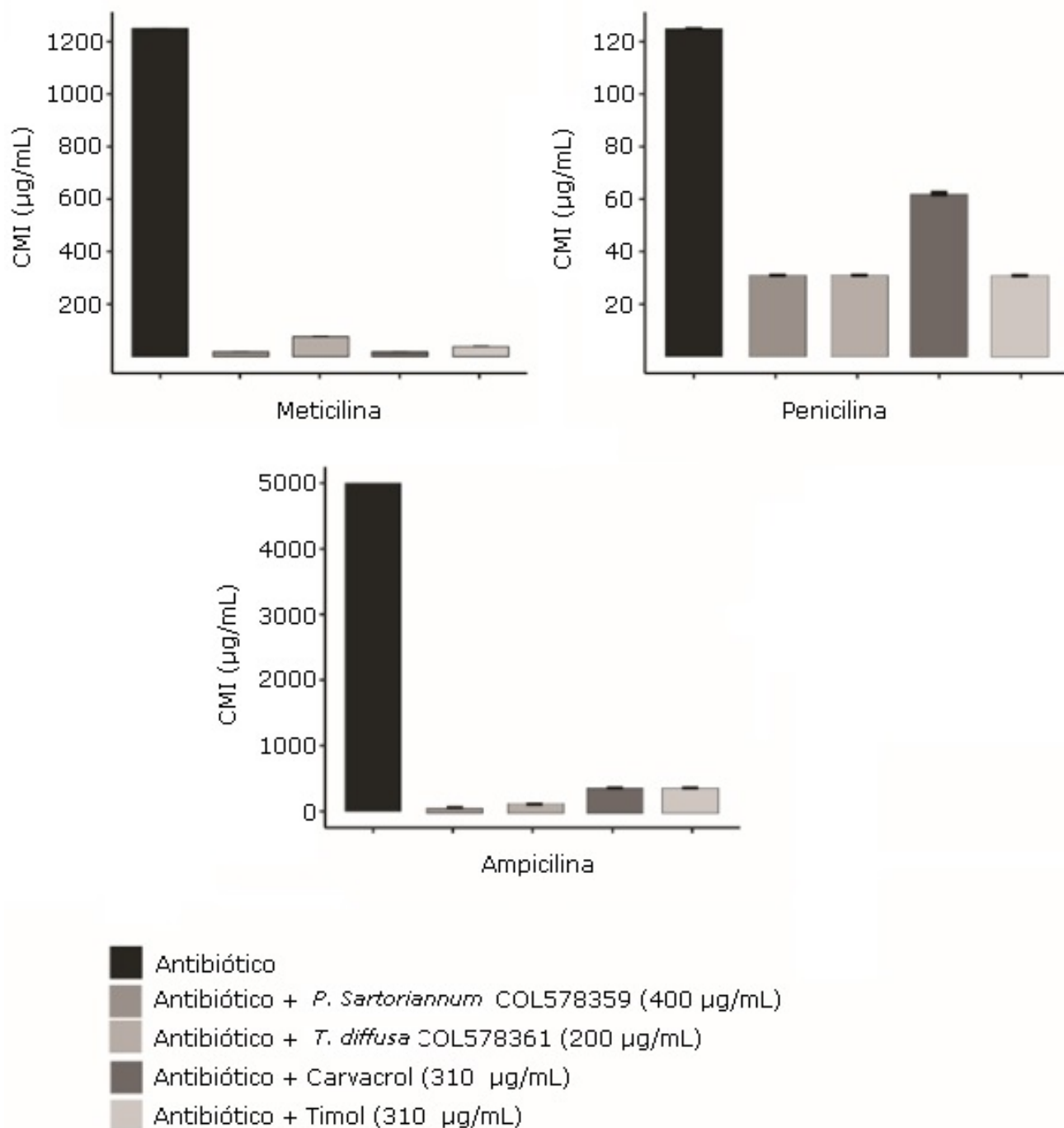


Fig. - Efecto potenciador de la actividad de los antibióticos β -lactámicos en MRSA por AE de *P. sartorianum* y *T. diffusa*, carvacrol y timol. Se muestran los valores de CMI del antibiótico para MRSA en presencia y ausencia de los AE y terpenos fenólicos; con sus correspondientes errores estándar.

Discusión

Este estudio mostró el potencial antimicrobiano de algunas plantas que crecen en Colombia. Los AE obtenidos de las especies *P. sartorianum* y *T. diffusa* mostraron actividad antibacteriana contra MRSA. Según lo consultado, el presente trabajo constituye el primer informe sobre la actividad antibacteriana de los AE de *P. sartorianum*; aunque los extractos de otras especies de *Psidium* (*P. guajava* y *P. brownianum*), también, han mostrado actividad antimicrobiana contra una amplia gama de microorganismos patógenos.^(17,18)

Además, los resultados indican que el AE de *T. diffusa* tiene potencial antibacteriano contra MRSA, como se había mostrado previamente contra especies de *Mycobacterium*.⁽¹⁹⁾ Recientemente, se ha revisado el potencial de especies del género *Turnera* como fuente de compuestos antimicrobianos.⁽²⁰⁾ Como era de esperar,⁽²¹⁾ los compuestos utilizados como control (timol y carvacrol) mostraron actividad antibacteriana contra las células de *S. aureus*.

Estudios previos sobre la caracterización química de los AE de *P. sartorianum* y *T. diffusa*,^(19,22) revelaron sus principales constituyentes como se indican a continuación: *P. sartorianum* [limomeno (43 %), α -pineno (39 %), β -pineno (5%)]. *T. diffusa* [*trans*- β -cariofileno (5 %), drima-7,9(11)-dieno (23 %), valenceno (6%), β -selineno (6 %), viridifloreño (7%) and dihidrokaranono (15 %)]. Los AE de *P. sartorianum* y *T. diffusa* utilizados en nuestro estudio, fueron obtenidos mediante hidrodestilación asistida con radiación de microondas y caracterizados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) y CG con detección de ionización de llama (GC/FID),⁽²³⁾ usando la GC/MS para la identificación de compuestos y la GC/FID para la cuantificación. Los principales compuestos del AE de *P. sartorianum* con cantidades relativas ≥ 2 % fueron los siguientes: 1,8-cineol (16 %), terpinen-4-ol (11 %), α -terpineol (13 %), *trans*- β -cariofileno (20 %), β -pineno (3 %); el AE de *T. diffusa* mostró los siguientes compuestos: drima-7,9(11)-dieno (23 %), valenceno (6 %), β -selineno (6 %), viridifloreño (7 %) y dihidrokaranona (15 %).

Este estudio además muestra la capacidad de los AE de *P. sartorianum* y *T. diffusa* para potenciar la toxicidad de antibióticos de acuerdo con lo observado en estudios previos que han utilizado especies de plantas relacionadas. Por ejemplo, los extractos vegetales obtenidos de las especies *P. guajava* y *P. brownianum* potenciaron la toxicidad del fluconazol contra especies de *Candida*.⁽¹⁷⁾ Además, el extracto alcohólico de la especie *Turnera ulmifolia* potenció la actividad de antibióticos aminoglucósidos (gentamicina y kanamicina) contra *S. aureus*.⁽²⁴⁾

Se concluye que los resultados indican que los aceites esenciales de *P. sartorianum* y *T. diffusa* tienen propiedades antibacterianas y pueden potenciar la actividad de los antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Las especies *P. sartorianum* y *T. diffusa* son fuentes de agentes modificadores de la resistencia bacteriana a antibióticos.

Referencias bibliográficas

1. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, *et al.* Survey of infections due to *Staphylococcus* species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. Clin. Infect. Dis. 2001;32(Suppl 2):S114-S132. DOI: [10.1086/320184](https://doi.org/10.1086/320184)
2. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002;99(11):7687-92. DOI: [10.1073/pnas.122108599](https://doi.org/10.1073/pnas.122108599)
3. Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. J. Adv. Res. 2020;21(January):169-76. DOI: [10.1016/j.jare.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.10.005)
4. Rowland SJ, Dyke KGH. *Tn552*, a novel transposable element from *Staphylococcus aureus*. Mol. Microbiol. 1990;4:961-75. DOI: [10.1111/j.1365-2958.1990.tb00669.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1990.tb00669.x)
5. Haaber J, Penadés JR, Ingmer H. Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol. 2017;25(11):893-905. DOI: [10.1016/j.tim.2017.05.011](https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.011)
6. Maiques E, Úbeda C, Campoy S, Salvador N, Lasa Í, Novick RP, *et al.* β -Lactam antibiotics induce the SOS response and horizontal transfer of virulence factors in *Staphylococcus aureus*. J. Bacteriol. 2006;188(7):2726-9. DOI: [10.1128/jb.188.7.2726-2729.2006](https://doi.org/10.1128/jb.188.7.2726-2729.2006)
7. Podlesek Z, Žgur Bertok D. The DNA Damage Inducible SOS Response Is a Key Player in the Generation of Bacterial Persister Cells and Population Wide Tolerance. Front. Microbiol. 2020;11(August):1785. DOI: [10.3389/fmicb.2020.01785](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01785)

8. Abreu AC, McBain AJ, Simões M. Plants as sources of new antimicrobials and resistance-modifying agents. *Nat. Prod. Rep.* 2012;29(9):1007-21. DOI: [10.1039/c2np20035j](https://doi.org/10.1039/c2np20035j)
9. Lahmar A, Bedoui A, Mokdad-Bzeouich I, Dhaouifi Z, Kalboussi Z, Cheraif I, et al. Reversal of resistance in bacteria underlies synergistic effect of essential oils with conventional antibiotics. *Microb. Pathog.* 2017;106(May):50-9. DOI: [10.1016/j.micpath.2016.10.018](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.10.018)
10. Chaves TP, Pinheiro REE, Melo ES, Soares MJ dos S, Souza JSN, Andrade TB de, et al. Essential oil of *Eucalyptus camaldulensis* Dehn potentiates β -lactam activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* resistant strains. *Ind. Crops Prod.* 2018;112 (February):70-4. DOI: [10.1016/j.indcrop.2017.10.048](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.10.048)
11. Jugreet BS, Mahomoodally MF. Essential oils from 9 exotic and endemic medicinal plants from Mauritius shows *in vitro* antibacterial and antibiotic potentiating activities. *South African J Bot.* 2020;132(August):355-62. DOI: [10.1016/j.sajb.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.05.001)
12. Sibandze GF, Stapleton P, Gibbons S. Constituents of two *Dioscorea* species that potentiate antibiotic activity against MRSA. *J Nat Prod.* 2020;83(5):1696-1700. DOI: [10.1021/acs.jnatprod.9b01006](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01006)
13. Seebaluck-Sandoram R, Lall N, Fibrich B, van Staden AB, Mahomoodally F. Antibiotic-potentiating activity, phytochemical profile, and cytotoxicity of *Acalypha integrifolia* Willd. (Euphorbiaceae). *J. Herb Med.* 2018;11(March):53-9. DOI: [10.1016/j.hermed.2017.03.005](https://doi.org/10.1016/j.hermed.2017.03.005)
14. Eloff JN. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. *Planta Med.* 1998;64(8):711-13. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-957563>
15. Cos P, Vlietinck AJ, Berghe DV, Maes L. Anti-infective potential of natural products: how to develop a stronger *in vitro* “Proof-of-Concept”. *J. Ethnopharmacol.* 2006;106(3):290-302. DOI: [10.1016/j.jep.2006.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.003)
16. R Core Team. R: A Language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R foundation for statistical computing; 2013 [acceso 28/09/2021]. Disponible en. <https://www.r-project.org>
17. Morais-Braga MFB, Sales DL, Carneiro JNP, Machado AJT, dos Santos ATL, de Freitas MA, et al. *Psidium guajava* L. and *Psidium brownianum* Mart ex DC: Chemical composition and anti-*Candida* effect in association with fluconazole. *Microb. Pathog.* 2016;95:200-07. DOI: [10.1016/j.micpath.2016.04.013](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.04.013)

18. Morais-Braga MFB, Carneiro JNP, Machado AJT, dos Santos ATL, Sales DL, Lima LF, *et al.* *Psidium guajava* L., from ethnobiology to scientific evaluation: Elucidating bioactivity against pathogenic microorganisms. *J. Ethnopharmacol.* 2016;194:1140-52. DOI: [10.1016/j.jep.2016.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.017)
19. Bueno J, Escobar P, Martínez JR, Leal SM, Stashenko EE. Composition of three essential oils, and their mammalian cell toxicity and antimycobacterial activity against drug resistant-tuberculosis and nontuberculous mycobacteria strains. *Nat. Prod. Commun.* 2011;6:1743-1448. DOI: [10.1177/1934578X1100601143](https://doi.org/10.1177/1934578X1100601143)
20. Szewczyk K, Zidorn C. Ethnobotany, phytochemistry, and bioactivity of the genus *Turnera* (Passifloraceae) with a focus on damiana-*Turnera diffusa*. *J. Ethnopharmacol.* 2014;152:424-43. DOI: [10.1016/j.jep.2014.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.019)
21. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods-a review. *Int. J. Food Microbiol.* 2004;94:223-53. DOI: [10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022)
22. Pino JA, Bello A, Urquiola A, Aguaro J, Marbot R. Leaf oils of *Psidium cymosum* Urb. and *Psidium sartorianum* Niedz. from Cuba. *J. Essent. Oil Res.* 2003;15:184-8. DOI: [10.1080/10412905.2003.9712107](https://doi.org/10.1080/10412905.2003.9712107)
23. Stashenko E, Martínez JR. The expression of biodiversity in the secondary metabolites of aromatic plants and flowers growing in Colombia. In: Potential of essential oils, Chapter 4, IntechOpen Publisher, London, UK, 2018:59-86. DOI: [10.5772/intechopen.78001](https://doi.org/10.5772/intechopen.78001)
24. Coutinho HDM, Costa JGM, Lima EO, Falcão-Silva VS, Siqueira-Júnior JP. Herbal therapy associated with antibiotic therapy: potentiation of the antibiotic activity against methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* by *Turnera ulmifolia* L. *BMC Compl. Alternative Med.* 2009;9:13. DOI: [10.1186/1472-6882-9-13](https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-13)

Conflicto de intereses

Los autores no informaron ningún conflicto de intereses potencial.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Elena E. Stashenko, Raquel Elvira Ocazonez Jimenez, Jorge Luis Fuentes Lorenzo.

Curación de datos: Silvia Ximena Barrios Martínez.

Análisis formal: Silvia Ximena Barrios Martínez.

Metodología: Elena E. Stashenko, Raquel Elvira Ocazonez Jimenez, Jorge Luis Fuentes Lorenzo.

Administración de proyecto: Elena E. Stashenko, Raquel Elvira Ocazonez Jimenez, Jorge Luis Fuentes Lorenzo.

Adquisición de fondos: Elena E. Stashenko, Raquel Elvira Ocazonez Jimenez, Jorge Luis Fuentes Lorenzo.

Recursos: Elena E. Stashenko, Raquel Elvira Ocazonez Jimenez, Jorge Luis Fuentes Lorenzo.

Supervisión: Silvia Ximena Barrios Martínez.

Validación: Elena E. Stashenko, Raquel Elvira Ocazonez Jimenez, Jorge Luis Fuentes Lorenzo, Silvia Ximena Barrios Martínez.

Visualización: Ximena Barrios Martínez.

Redacción - borrador original: Silvia Ximena Barrios Martínez, Elena E. Stashenko, Raquel Elvira Ocazonez Jimenez, Jorge Luis Fuentes Lorenzo.

Redacción - revisión y edición: Silvia Ximena Barrios Martínez, Elena E. Stashenko, Raquel Elvira Ocazonez Jimenez, Jorge Luis Fuentes Lorenzo.

Financiación

Este trabajo fue financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones y Extensión de la Universidad Industrial de Santander y por el Patrimonio Autónomo Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas (Proyecto N° RC-0572-2012). El Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de Colombia soportó el presente proyecto con un permiso de acceso a recursos genéticos y derivados para la investigación científica (Acuerdo No. 101, Resolución No. 0812).