

Inducción de Resistencia *In Vitro* al 1-(5-Bromofur-2-il)-2-Bromo-2-Nitroeteno (G-1) en Cepas de *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa*

Ricardo MEDINA MARRERO^{1*}, Milagros GARCÍA BERNAL¹,
Evelin FABRÉ JIMÉNEZ¹ & José Antonio RODRÍGUEZ²

^{1*} Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central de Las Villas.
Carretera a Camajuaní Km 5 1/2. Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

² Laboratorio de Microbiología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro".
Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

RESUMEN. Se realizó la inducción *in vitro* de resistencia al vinilfurano 1-(5-bromofur-2-il)-2-bromo-2-nitroeteno (G-1) mediante la técnica de concentraciones subinhibitorias en dos cepas de *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se obtuvo un aumento del valor de la CIM inicial para las cepas de *Candida albicans* desde 2 hasta 16 µg/ml, mientras que en las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* el valor de la CIM inicial se mantuvo invariable durante todo el ensayo. Conjuntamente se determinó la frecuencia de mutación espontánea en las dos cepas de referencia, exponiéndolas a múltiplos de CIM de la droga en ensayo igual a 2, 4 y 8 veces este valor. Se obtuvieron valores de frecuencia de mutación del orden de 10⁻² en la cepa de *Candida albicans* a concentraciones de 2 y 4 (CIM), mientras que a 8 (CIM se obtuvo un valor de frecuencia de mutación de 10⁻⁵. Para las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a todas las concentraciones ensayadas se obtuvo una frecuencia de mutaciones del orden de 10⁻¹². Estos resultados revelan una fuerte actividad inhibitoria del G-1 contra *Pseudomonas aeruginosa*. Por lo tanto resulta remota la posibilidad de desarrollo de mutantes resistentes a concentraciones por encima del valor de la CIM, para *Pseudomonas aeruginosa*, y de 8 (CIM para *Candida albicans*.

SUMMARY. "In vitro resistance induction to 1-(5-bromofur-2-il)-2-bromo-2-nitroeteno (G-1) of *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* Strains". The subinhibitory concentration technique was used to induce *in vitro* resistance to the vinilfuran compound 1-(5-bromofur-2-il)-2-bromo-2-nitroeteno (G-1) in two *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* strains. An increase of MIC from 2 to 16 µg/mL was obtained for *Candida albicans* strains, while MIC values kept invariable (8 µg/mL) during the whole experiment for *Pseudomonas aeruginosa* strains. Spontaneous mutation frequency was determined at the same time in two reference strains at 2, 4 and 8 times MIC values. Frequency value in *Candida albicans* at 2 and 4 MIC was 10⁻², and at 8 MIC was less than 10⁻⁵, but it was 10⁻¹² for *Pseudomonas aeruginosa* at all tested concentrations. These results confirm a strong action of G-1 against *Pseudomonas aeruginosa*. Therefore, at concentrations in the target site above MIC values for *Pseudomonas aeruginosa* and above 8 MIC values for *Candida albicans*, the possibility of developing resistant mutants will be remote.

INTRODUCCION

La resistencia bacteriana es un grave problema terapéutico, agudizado por el uso masivo e indiscriminado de los antibióticos, lo que propicia la selección de bacterias resistentes¹. Comúnmente la resistencia se encuentra asociada a la presencia de plásmidos de tipo R, que influyen en la invasividad de las bacterias patógenas y en la evolución del cuadro infeccioso².

La emergente resistencia bacteriana a múltiples antibióticos es un fenómeno que concierne

a la clínica y a la industria farmacéutica, ya que esta es la mayor causa del fracaso en el tratamiento de enfermedades infecciosas³. Es igualmente preocupante la relativa carencia de nuevos agentes antibióticos en el mercado, particularmente aquellos con mecanismos de acción novedosos, frente a los que las bacterias presumiblemente les sería más difícil desarrollar resistencia. Por esto se hace necesario la búsqueda de nuevos agentes contra microorganismos altamente resistentes, que sean capaces de no indu-

PALABRAS CLAVE: Concentración subinhibitoria, Frecuencia de Mutación Espontánea, G-1, Inducción de resistencia.

KEY WORDS: G-1, Resistance induction, Spontaneous Mutation Frequency, Subinhibitory Concentration.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: ricardo@cbq.vcl.sld.cu