

**IMIPENEM (N-FORMIMIDOYL THIENAMICINA):  
EVALUACION DE LA ACTIVIDAD IN VITRO  
SOBRE MICROORGANISMOS AEROBIOS**

**Dra. Odette Mennechey  
Dr. Jorge Murillo  
Dr. Raúl Istúriz  
Dr. Manuel Guzmán  
Lic. Corina Sapene**

**INTRODUCCION**

El IMIPENEM es el primer representante de las thienamicinas, una nueva clase de antibióticos betalactámicos, de amplio espectro. Las thienamicinas tienen características estructurales únicas, que son responsables de una amplia actividad antimicrobiana y que, a su vez, las distinguen de otros antibióticos con anillos betalactámicos. (1,8,10).

No existen, hasta la fecha, datos que indiquen la actividad antibacteriana in vitro del IMIPENEM en nuestro país, por lo que estudiamos la susceptibilidad in vitro a IMIPENEM de las bacterias aeróbicas gram positivas y negativas aisladas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Privado Centro Médico de Caracas, durante un período de tres meses. Se reportan los resultados obtenidos en el estudio.

**MATERIALES Y METODOS**

Las cepas son provenientes de muestras clínicas (secreción de heridas, sangre, pus de cavidad abdominal, secreciones respiratorias y orina) de pacientes hospitalizados o ambulatorios, aisladas en el Laboratorio de Microbiología del Centro Médico de Caracas, en los meses de Febrero y Abril de 1985. Las bacterias se identificaron usando los métodos de rutina en el Laboratorio.

Se estudiaron 120 cepas de estafilococos (66 coagulasa positiva y 54 coagulasa negativa), 97 cepas de estreptococos (51 del grupo D, siendo 26 enterococos y 25 del grupo D no enterococos), 269 cepas de enterobacterias (140 *Escherichia coli*, 48 *Enterobacter spp*, 27 *Klebsiella spp*,

---

Laboratorio de Microbiología, Centro Médico de Caracas. Caracas, Venezuela.

24 *Proteus* spp, 12 *Citrobacter freundii*, 8 *Serratia marcescens*, 5 *Hafnia alvei*, 76 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y 2 cepas de *Pseudomonas maltophilia*.

Se determinó la sensibilidad a IMIPENEM usando el método de difusión de disco impregnado con una cantidad conocida de antibiótico, descrita por Bauer y Kirby (4). Los discos de IMIPENEM fueron obtenidos en los Laboratorios DIFCO, Detroit, Michigan, (E.U.A.), y contenían 10 mcg. de la droga. Los diámetros de los halos de inhibición utilizados para determinar la sensibilidad fueron los siguientes: cepas sensibles igual o mayor de 16 mm., cepas con sensibilidad intermedia de 14 a 15 mm. y cepas resistentes menos de 13 mm. (2).

## RESULTADOS

La actividad de IMIPENEM sobre las bacterias gram positivas estudiadas se aprecia en la Tabla 1. Esta droga es muy activa sobre las cepas de *Estafilococo coagulasa positiva* (100%, 66/66), *Estreptococos no Grupo D* (100%, 46/46), *Estafilococos coagulasa negativa* (98%, 53/54) y *Estreptococos del Grupo D*, incluyendo el enterococo (98%, 50/51).

En la Tabla 2 se observa la sensibilidad a IMIPENEM de las Enterobacterias y *Pseudomonas*.

Todas las cepas de Enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* fueron sensibles a IMIPENEM. Las dos cepas de *Pseudomonas maltophilia* resultaron resistentes a la droga. No se observó sensibilidad intermedia en ningún caso.

TABLA 1  
Susceptibilidad a IMIPENEM  
Microorganismos Aerobios Gram positivos

Microorganismos	Número	Sensible	%
<b>Estafilococos</b>	<b>120</b>	<b>119</b>	<b>99.1</b>
Coagulasa Positivo	66	66	100
Coagulasa Negativo	54	53	98.1
<b>Estreptococos</b>	<b>97</b>	<b>96</b>	<b>98.9</b>
No Grupo D	46	46	100
Grupo D	51	50	
No Enterococo		25	100
Enterococo		26	96
<b>TOTAL</b>	<b>217</b>	<b>215</b>	<b>99%</b>

TABLA 2

## Susceptibilidad de las Enterobacterias y Pseudomonas al IMIPENEM

Patógenos	Número	Sensible	%
<i>Escherichia coli</i>	140	140	100
<i>Enterobacter spp</i>	48	48	100
<i>Klebsiella spp</i>	27	27	100
<i>Proteus spp</i>	24	24	100
<i>Citrobacter freundii</i>	12	12	100
<i>Serratia marcescens</i>	8	8	100
<i>Morganella morganii</i>	5	5	100
<i>Hafnia alvei</i>	5	5	100
<b>TOTAL</b>	<b>269</b>	<b>269</b>	<b>100</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76	76	100
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	2	0	0

**DISCUSION**

La estructura química del IMIPENEM revela diferencias importantes con otros betalactámicos (9). La substitución de un carbono en el anillo penémico aumenta la actividad del IMIPENEM sobre las proteínas blanco en la pared celular, aumentando, por consiguiente, su espectro de acción y su potencia antibacteriana; además, la configuración estereoquímica de las cadenas laterales protegen al anillo betalactámico contra la degradación de las betalactamasas bacterianas (11).

Comparado con otros agentes antimicrobianos betalactámicos, el IMIPENEM penetra más rápido y completamente en las membranas bacterianas (24), produciendo su efecto de inhibición de la síntesis de la pared celular (9). Sin embargo, los cambios morfológicos que se suceden como consecuencia de la acción del IMIPENEM son diferentes a los producidos por las Penicilinas y Cefalosporinas, lo que sugiere que la droga actúa en un paso distinto del mecanismo biosintético de la pared celular (23,16,7,17). Esto, aparentemente se logra mediante la ligadura preferencial con la proteína ligadora de Penicilina número 2 (PBP-2) (14).

Más del 99% de las cepas aisladas fueron sensibles a IMIPENEM, incluyendo todas las enterobacterias; actividad comparable con la reportada en una revisión extensa de la acción de la droga que incluía, aproximadamente, 20.000 cepas variadas (10). El IMIPENEM fue activo sobre las 76 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* estudiadas. Similares resultados se observan en los estudios de Muytjens (18), Prince (21) y Matzkowitz (15), quienes demostraron que la droga fue, también, la más activa contra *Pseudomonas aeruginosa*. No se ha demostrado resistencia cruzada entre

IMIPENEM, Carbenicilina y Aminoglucósidos (12). Tal como fue nuestra experiencia, la *Pseudomonas maltophilia*, también reportada por otros autores, fue considerada resistente.

La actividad in vitro de IMIPENEM, probablemente tenga relación con su comprobada estabilidad ante las betalactamasas bacterianas (20,24,3,5).

Los *Streptococos* sensibles y resistentes a Penicilina han sido reportados sensibles a IMIPENEM. Esto concuerda con nuestros hallazgos de una sola cepa de *Streptococo* Grupo D-enterococo resistente; sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que el método para determinar sensibilidad por difusión de antibiótico del disco usado en el estudio, no es totalmente comparable con el método de dilución en tubos, especialmente en el caso de los *Streptococos* resistentes a Penicilina (22,19). Esta actividad de la droga, y especialmente sobre el *Streptococo* Grupo D resistente a Penicilina o enterococo, coloca a la droga como una potencial alternativa para el tratamiento de infecciones como endocarditis u osteomielitis, especialmente en combinación con aminoglucósidos, con los cuales se ha demostrado actividad sinérgica in vitro (6,25).

Los *Estafilococos aureus* meticilino sensibles y los coagulasa negativo fueron altamente sensibles a IMIPENEM en nuestra experiencia; resultados similares han sido reportados en la literatura (26). Es importante comentar que los *Estafilococos aureus* meticilino resistentes son, generalmente, susceptibles a la droga; sin embargo, se ha reportado tolerancia en algunas de estas cepas (27,13). Por lo tanto, es necesaria experiencia adicional in vitro y clínica para determinar la futura utilidad del IMIPENEM en el tratamiento de infecciones causadas por *Estafilococos aureus* meticilino resistentes.

El amplio espectro antibacteriano in vitro del IMIPENEM, sitúan a este agente como droga de potencial elección para el tratamiento de infecciones causadas por los microorganismos sensibles estudiados. Los estudios clínicos de su efectividad reportados, y actualmente en progreso, deben constituir las bases para juzgar la utilidad de la contribución de esta droga a la terapia antimicrobiana.

## RESUMEN

Se estudió la actividad antimicrobiana in vitro (usando el método de Bauer-Kirby) de IMIPENEM sobre 552 bacterias aeróbicas aisladas de muestras clínicas.

Todas las cepas de *estafilococos* coagulasa positivo (66/66, 100%) y la mayoría de las cepas de *estafilococo* coagulasa negativa (53/54, 98%) fueron sensibles.

Todos los *estreptococos* no pertenecientes al grupo D y los *estreptococos* del grupo D no enterococo fueron sensibles; el 99% (25/26) de los enterococos fue sensible.

No se observó ninguna cepa de *Enterobacterias* o *Pseudomonas aeruginosa* resistente a IMIPENEM. Las 2 cepas de *Pseudomonas maltophilia* resultaron resistentes.

El IMIPENEM posee una amplia actividad in vitro sobre los microorganismos estudiados.

## SUMMARY

The in vitro activity of IMIPENEM (N-Formimidoyl Thienamycin) a new wide spectrum beta-lactam antibiotic was investigated against 552 strains of aerobic gram positive and negative bacteria. IMIPENEM was active against all coagulase positive Staphylococci, all non Group D Streptococci and all Group D non enterococci. The majority of coagulase negative Staphylococci and Group D enterococci were also susceptible.

The drug was active against all Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* whereas, 2 *Pseudomonas maltophilia* strains were resistant.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 ALBERS-SCHONBERG, G., et al.- Structure and absolute configuration of thienamycin. *J. Amer. Chem. Soc.* 100: 6491-6492, 1978.
- 2 BARRY, A. L.; THORNSBERRY, C., et al.- Imipenem (N-formimidoyl-thienamycin) interpretative standards and quality control guidelines for susceptibility test with 10 mcg. disks. *J. Clin. Microb.* 20: 988-989, 1984.
- 3 BARRY, AL; JONES, R. N.; THORNSBERRY, C.; AYERS, S. W.; R. KUNDARGI.- Imipenem (N-formimidoyl thienamycin): in vitro antimicrobial activity and beta lactamase stability. *Diag. Microbiol. Inf. Dis.* 3:93-104, 1985.
- 4 BAUER, A. W.; KIRBY, W., et al.- Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Pathol.* 45: 493-496, 1966.
- 5 BROWN, J. E.; DELBENEM, V. E.; C. D. COLLINS.- In vitro activity of N-formimidoyl thienamycin, moxalactam and other new beta-lactam agents against *Bacteroides fragilis*: contribution of betalactamase to resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19:248-252, 1981.
- 6 GOMBERT, M. E.; BERKOWITZ, L. B.; CUMMINGS, M. C.- Synergistic effect of N-formimidoyl thienamycin with gentamicin and amikacin against *Streptococcus faecalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 245-247, 1983.
- 7 HOWARD, A. J.; HINCE, C. J.- The activity of N-formimidoyl thienamycin (MK 0787) against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 10: 383-390, 1982.
- 8 KAHAN, J. S., et al.- Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiotics.* 32: 1-12, 1979.
- 9 KAHAN, F. M., et al.- Thienamycin: development of Imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother* 12: (Suppl. D): 1-35, 1983.
- 10 KROPP, H.; GERKENS, L., et al.- Antibacterial activity of Imipenem: The first Thienamycin: antibiotic. *Rev. Infect. Dis.* 7 (suppl.): S389-S410, 1985.
- 11 KROPP, H.; SUNDELOF, J. G., et al.- Metabolism of Thienamycin and related Carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, Dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother* 22: 62-70, 1982.
- 12 LEANZA, W. J., et al.- N-acetimidoyl and N-formimidoyl-thienamycin derivatives: Antipseudomonal beta-lactam antibiotics. *J. Med. Chem.* 22: 1435-1436, 1979.
- 13 MARKOWITZ, N.; POHLOD, D. L., et al.- In vitro susceptibility patterns of methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains in a population of parenteral drug abusers from 1972 to 1981. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 450-457, 1983.
- 14 MATSUHASHI, M., et al.- Enzymatic activities of penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* and their sensitivities to B-lactam antibiotics. In: *B-Lactam Antibiotics. Mode of Action, New Developments, and Future Prospects*, M. Saltman and D. Shockman (eds.). Academic Press, London, pp. 169-184, 1981.

- 15 MATZKOWITZ, A. J., et al.- In vitro comparison of N-formimidoyl thienamycin (MKO787) and azlocillin with three aminoglycosides and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21:685-687, 1982.
- 16 MILLER, M. A.; LEFROCK, J. L.; VERCLER, M. J.- Comparative activity of N-formimidoyl thienamycin with third generation cephalosporins and ureido penicillins against multiple-resistant *Serratia marcescens*. *Microbiol. Immunol.* 25:1119-1127, 1981.
- 17 MITSUHASHI, S.- In vitro and in vivo antibacterial activity of Imipenem against clinical isolates of bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 53-64, 1983.
- 18 MUYTJENS, H. L., et al.- Comparative activities of 13 B-Lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents and Chemother* 21: 925-934, 1982.
- 19 NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS M7-T.- Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that grow Aerobically. Villanova, Pa. 1983.
- 20 NEU, H.; P. LABTHAVIKUL.- Comparative in vitro activity of N-formimidoyl Thienamycin against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic species and its beta-lactamase stability. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 180-187, 1982.
- 21 PRINCE, A. S.; NEU, H. C.- Activities of new beta-Lactam antibiotics against isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from atients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 545-546, 1981.
- 22 ROSENTHAL, S. L., et al.- An aminoglycoside disk sensitivity test for use with enterococci. *J. Antimicrob. Chemother* 10: 459-462, 1982.
- 23 SEMENITZ, E.; GSTRAUNTHALER, G.; PFALLER, W.- Mode of action of MKO787 (N-formimidoyl thienamycin): Microcalorimetric and morphological study. In: *Current Chemotherapy and Immunotherapy, Proc. 12th Internat. Congress Chemother., Florence, Italy, July 19-24, 1981.* P. Periti and G. G. Grassi (eds.). The American Society for Microbiology, Washington, D. C., 1982, pp. 708-710.
- 24 VUYE, A.- In vitro activity and beta Lactamase stability of N-formimidoyl thienamycin compared to that of second and third generation cephalosporins. *Chemotherapy* 28: 267-275, 1982.
- 25 WATANAKUNAKORN, C.; TISONE, J. C.- Synergism between N-formimidoyl thienamycin and gentamicin or tobramycin against enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2: 1082-1083, 1982.
- 26 WITTE, J.; SAPICO, F.; H. CANAWATI.- In vitro susceptibility of Methicillin-resistant and Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains to N-formimidoyl thienamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 906-908, 1982.