

Perspectivas terapéuticas de cefepima

J. Gómez Moreno

SERVICIO DE URGENCIAS. CLÍNICA PUERTA DE HIERRO. MADRID

RESUMEN

La resistencia microbiana a los antibióticos actualmente disponibles es un problema importante en el tratamiento de las infecciones graves. Cefepima muestra una excelente actividad *in vitro* frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Se revisan los estudios clínicos publicados sobre la efectividad de cefepima en neumonía, sepsis y bacteriemias, neutropenia febril, infección urinaria complicada, infecciones de piel y tejidos blandos, intraabdominales y meningitis. Se concluye que cefepima tiene ventajas teóricas sobre las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento empírico de las infecciones graves y los estudios comparativos demuestran que al menos es tan efectiva, y a veces más, por lo que constituye una clara alternativa a las cefalosporinas de tercera generación disponibles.

La resistencia microbiana a los antibióticos actualmente disponibles es un importante problema en el tratamiento de las infecciones graves. En la práctica clínica de Urgencias este es inicialmente empírico, hasta que se identifican el microorganismo responsable y su susceptibilidad. A este respecto hay que considerar que la creciente prevalencia de bacterias gram-positivas como causa de infecciones nosocomiales graves, junto con el aumento de la incidencia de resistencias entre los bacilos gram-negativos van a requerir el uso de fármacos con actividad antimicrobiana de amplio espectro¹. Las cefalosporinas de tercera generación se han

ABSTRACT

Cefepime: a therapeutic perspective

Microbial resistance to currently available antibiotics is a serious problem in the therapeutic management of severe infections. Cefepime shows excellent activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria *in vitro*. We review the published clinical trials of the efficacy of cefepime in pneumonia, sepsis and bacteraemia, febrile neutropenia, complicated urinary tract infection, skin and soft tissue infections, intrabdominal infections and meningitis. We conclude that cefepime shows theoretical advantages over third-generation cephalosporins in the empirical treatment of severe infections, and that the comparative studies show it to be at least as effective and often more so than those antibacterial drugs, so that it represents a clear alternative to the available third-generation cephalosporins.

usado ampliamente en el tratamiento empírico de las infecciones graves, pero su efectividad se ha visto limitada por el aumento de la prevalencia de cepas de *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas sp.* productoras de betalactamasas de clase I, así como por la creciente implicación de gérmenes gram-positivos en este tipo de infecciones.

Las cefalosporinas de cuarta generación son moléculas semejantes a las de tercera generación con modificaciones que dan lugar a una estructura no cargada eléctricamente, denominada zwitter, muy polar, lo cual determina una notable mejora en su capacidad de penetración a través de la pa-

Correspondencia: José Gómez Moreno. Servicio de Urgencias. Clínica Puerta de Hierro. San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. E-mail: sgomez@nexo.es



TABLA 1. Indicaciones clínicas potenciales de cefepima

- Infecciones graves del tracto respiratorio bajo
 - Neumonía nosocomial
 - Neumonía adquirida en la comunidad
- Sepsis y bacteriemia
- Fiebre en neutropénico
- Infección urinaria complicada
- Infecciones polimicrobianas de piel y tejidos blandos
- Infecciones intraabdominales (combinada con un agente contra anaerobios)
- Alternativa en meningitis

red de las bacterias gram-negativas. Además tienen muy poca afinidad por las betalactamasas clínicamente relevantes. Esto se traduce en una potente actividad frente a la mayoría de gram-negativos, incluidas las cepas productoras de betalactamasas de clase I desreprimidas, resistentes a la mayoría de cefalosporinas de tercera generación². Son activas incluso frente a cepas portadoras de algunas betalactamasas de cuarta generación, y en concreto cefepima, exhiben una excelente actividad *in vitro* frente a bacterias gram-positivas, incluyendo estafilococos meticilin-sensibles, neumococos penicilin-resistentes y estreptococos del grupo *viridans*. Aunque existen varias moléculas en desarrollo, por ahora sólo están disponibles para uso clínico cefepima y ceftipima, y en España sólo la primera.

Numerosos estudios clínicos publicados indican que cefepima es un antibiótico útil como tratamiento empírico de primera elección en infecciones graves. Sus indicaciones clínicas potenciales, que revisaremos a continuación, se recogen en la tabla 1.

INFECCIÓN RESPIRATORIA

La neumonía, segunda infección nosocomial en frecuencia, es probablemente la más problemática, especialmente la que se asocia a respiración asistida. Presenta un alto índice de mortalidad, y a menudo están involucradas bacterias multiresistentes. En la neumonía asociada al respirador de inicio tardío, y en la de inicio temprano con factores de riesgo (tratamiento antibiótico previo, hospitalización reciente, aspiración, enfermedad grave de base) se recomienda un antibiótico de amplio espectro con actividad antipseudomonas³. Las cefalosporinas de cuarta generación deben

considerarse como tratamiento de inicio debido a su gran potencia frente a patógenos gram-positivos y bacilos gram-negativos. Si en cultivos crece posteriormente *Pseudomonas* puede añadirse un aminoglucósido, aztreonam o fluorquinolona al tratamiento. Dos recientes estudios prospectivos, doble ciego, con elevado número de pacientes, avalan la eficacia de cefepima en estos casos: el estudio Phare⁴ compara la eficacia de 2 g cada 12 h de cefepima frente a 2 g cada 8 h de ceftazidima, ambas en combinación con amikacina, en el tratamiento de la neumonía nosocomial (NN) de 275 pacientes con ventilación mecánica. La prevalencia de cepas resistentes de *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* y cocos gram-positivos fue mayor en el grupo de ceftazidima ($p=0,02$). Por tanto, el riesgo de fracaso terapéutico primario atribuible a resistencia bacteriana era menor al usar cefepima. La eficacia clínica fue similar en ambos grupos. El análisis por intención de tratar mostró que entre los pacientes con neumonía comprobada bacteriológicamente la tasa de curación clínica fue significativamente más alta en el grupo de cefepima. Las tasas de erradicación fueron similares en ambos grupos, así como las de mortalidad.

Otro estudio se realizó en 100 pacientes para evaluar eficacia, seguridad y costo-efectividad de cefepima frente a ceftazidima en el tratamiento de NN⁵: las tasas de curación al final del tratamiento fueron similares, pero significativamente mayores en el grupo de cefepima 7-14 días después (78% vs. 60%, $p=0,05$). Las tasas de erradicación bacteriológica también fueron más altas en el grupo de cefepima (77% vs. 55%, $p=0,04$). Además cefepima se mostró más costo-efectiva, lo que corrobora estudios fármaco-económicos previos. Sobre la base de estos estudios se debe considerar a cefepima como una alternativa eficaz para el tratamiento inicial de la NN.

Cefepima también debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC), particularmente en áreas de alta incidencia de *S. aureus* (residencias de ancianos o después de epidemias de gripe) o cuando se sospecha que el agente causal es *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, en pacientes con EPOC o previamente tratados con antibióticos)¹, y representa una alternativa a las cefalosporinas de tercera generación como tratamiento empírico de primera elección: así, un estudio comparativo frente a ceftriaxona⁶ muestra tolerancia y eficacia clínica similar, con curación o mejoría superior a 95% en ambos grupos. En los pacientes que pudieron evaluarse desde el punto de vista microbiológico, el 100% de los 32 patógenos aislados que se trataron con cefepima se erradicaron frente al 97% en el grupo de ceftriaxona. La misma comparación se realizó en mayores de 65 años⁷ con

TABLA 2. Principales ensayos clínicos con cefepima en neumonía

Estudio	Infección	Tratamiento	Pacientes	Respuesta clínica	Respuesta bacteriológica
Phare ⁴ 1999	NN	CP 2 g/12 h	105	74,3%	
		CFZ 2 g/8 h	84	68,1%	
Ambrose ⁵ 1999	NN	CP 2 g/12 h	50	78% *	77%*
		CFZ 2 g/8h	50	60%	55%
Zervos ⁶ 1998	NAC	CP 2 g/12h	40	95%	100%
		CTX 1g/12h	46	97%	97%
Grossman ⁷ 1999	NAC	CP 2 g/12h		91,7%	
		CTX 1g/12h	151	86,5%	97,1%
Levine ¹ 1994	NAC	CP 2 g/12 h	47	81%	94%
		CFZ 2 g/8h	36	88%	96%
Leophonte ¹ 1993	NAC	CP 1 g/12h	75	87%	95%
		CFZ 1 g/8h	36	86%	95%

* p<0,005 CP: cefepima, CTX: Ceftriaxona, CFZ: Cefotaxidina

respuesta clínica satisfactoria en 91,7% del grupo cefepima y 86,5% del grupo ceftriaxona. En el grupo de cefepima, 35 casos pudieron evaluarse microbiológicamente y en 34 de ellos hubo erradicación del germen. Cefepima también se ha comparado frente a ceftazidima en pacientes hospitalizados por NAC⁸: la eficacia clínica y microbiológica fue similar en ambos grupos, así como la tolerancia, siendo menor el coste de cefepima. Por todo ello cefepima puede ser una elección apropiada en pacientes que requieren hospitalización por NAC.

Los principales ensayos clínicos de cefepima en neumonía se recogen en la tabla 2.

SEPSIS Y BACTERIEMIA

La morbimortalidad de la bacteriemia continua siendo un problema importante. Algunos estudios muestran que la mortalidad puede llegar al 50% en pacientes con sepsis grave o shock séptico⁹. El reconocimiento temprano de la infección y la instauración de un tratamiento antimicrobiano empírico correcto son determinantes en el pronóstico. Además, en los últimos años se ha producido un aumento del número de episodios de bacteriemia por cada 1.000 pacientes hospitalizados, pero también se ha producido, de forma general en el mundo occidental, un cambio cualitativo en la

etiología de la sepsis, al haber superado los gram-positivos a los bacilos gram-negativos como agentes causales de bacteriemia⁹. Así, ha aumentado la frecuencia de *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos, enterococos y neumococos. Entre los gram-negativos hay un incremento de los microorganismos no fermentadores, aunque *E. coli* y otras *Enterobacteriaceae* siguen a la cabeza. Problemas adicionales son la emergencia de mutantes desreprimidos AmpC de *Enterobacteriaceae* y la aparición de casos de sepsis por neumococos con resistencia de alto nivel a penicilina, en los que ceftazidima no ha sido eficaz¹⁰.

Todo lo anterior ha hecho que cefepima, con actividad tanto frente a cocos gram-positivos como a enterobacterias, y estabilidad frente a beta-lactamasas de clase I, haya pasado a la primera línea en el tratamiento empírico de estas infecciones. En este sentido, un estudio diseñado para comparar prospectivamente la eficacia y seguridad de cefepima y ceftazidima en el tratamiento de pacientes hospitalizados con bacteriemia por gram-negativos microbiológicamente probada¹¹ mostró tasas de curación similares. Otro estudio que comparaba cefepima con ceftazidima en el tratamiento empírico inicial de infecciones graves, de los que el 50% cumplía criterios de síndrome séptico¹², no encontró diferencias significativas en cuanto a respuesta clínica ni erradicación microbiológica entre ambos antimicrobianos, señalando que la menor frecuencia de administración de cefepima



puede conllevar disminución de los costes hospitalarios. Finalmente, un ensayo que comparaba los mismos fármacos en más de 400 pacientes con sepsis y sospecha de bacteriemia¹³ tampoco mostró diferencias significativas.

NEUTROPENIA FEBRIL

Hace más de veinte años que la instauración de un régimen de antibioterapia empírica precoz se convirtió en el tratamiento estándar en los pacientes neutropénicos que presentan un síndrome febril. En la última década, la controversia en este campo se ha centrado en la elección de un régimen de monoterapia o de combinación. La monoterapia, extendida en Estados Unidos pero aún contestada en Europa, presenta como ventajas teóricas menor coste y menor toxicidad al prescindir de aminoglucósidos, con una eficacia similar, y ha sido apoyada por numerosas publicaciones, incluidas las guías de la *Infectious Disease Society of America*¹⁴. Sin embargo, los cambios habidos en los últimos años en la epidemiología de los patógenos implicados y en la susceptibilidad de los mismos a los antimicrobianos hacían urgente una reevaluación al respecto. Trabajos recientes¹⁵ abordan este problema, comparando cefepima o meropenem con tratamientos de combinación, y confirman que la monoterapia continúa siendo una aproximación terapéutica válida, con mortalidad de causa infecciosa alrededor de 5% en todos los brazos de los estudios. De cualquier forma la elección del tratamiento debe tener muy presente el patrón de resistencia de cada institución.

Varios ensayos comparan cefepima con otros antimicrobianos en monoterapia, así un estudio multicéntrico aleatorio¹⁶ comparó 2 g cada 12 h de cefepima con 1 g cada 8 h de imipenem como tratamiento empírico en una cohorte homogénea de 400 pacientes oncológicos con neutropenia de corta duración consecutiva a quimioterapia. Se consideró que el tratamiento había tenido éxito en el 79% de los episodios del grupo de cefepima y 72% de imipenem. La tasa de respuesta en las infecciones microbiológicamente documentadas fue respectivamente del 66% y 61%, y en el caso de bacteriemias de 63% frente a 44%. En el 20% de los casos de ambos grupos se añadió después un segundo antibiótico (generalmente glicopéptido) lo que llevó a tasas totales de respuesta al tratamiento de 95% para el grupo de cefepima y 90% en el de imipenem. No hubo diferencias en mortalidad. La monoterapia con cefepima se consideró al menos tan eficaz y mejor tolerada que con imipenem. Otro estudio aleatorizado comparó la eficacia y seguridad de cefepima frente a ceftazidima en el tratamiento empírico de 45 episodios de fiebre en pacientes neutropénicos¹⁷, con tasa

de éxito terapéutico del 50% para ceftazidima y 53% para cefepima (diferencia no significativa). El 88% de los patógenos en cada grupo se consideró erradicado. Dos pacientes del grupo de ceftazidima por ninguno del cefepima murieron por causa infecciosa. Finalmente la comparación de cefepima frente a piperacilina-tazobactam en 102 episodios de neutropenia febril¹⁸ tampoco encontró diferencias significativas. Todos estos estudios concluyen en que la monoterapia con cefepima es eficaz y segura en el tratamiento empírico inicial de la fiebre en pacientes neutropénicos.

La monoterapia con cefepima también se ha comparado con tratamientos de combinación: un estudio la compara con piperacilina más gentamicina en el tratamiento de 111 episodios de neutropenia febril en pacientes oncológicos¹⁹. A las 72 horas ambos regímenes producen tasas de respuesta clínica idénticas (78%). No hubo diferencias significativas en la respuesta clínica en las infecciones microbiológicamente documentadas ni en la erradicación microbiológica, aunque se presentaron más sobreinfecciones fúngicas en el grupo de piperacilina-gentamicina. Teniendo en cuenta los resultados y la posibilidad de toxicidad por el aminoglucósido los autores concluyen que cefepima puede ser una alternativa preferible. La conclusión es la misma en un estudio en pacientes hematológicos en que se compara frente a trimetoprim-sulfametoxazol más amikacina²⁰.

Finalmente, también se ha comparado a cefepima en asociación con amikacina frente al régimen de referencia en Europa como tratamiento de primera línea, la combinación ceftazidima-amikacina, en 353 pacientes oncohematológicos con neutropenia²¹. La eficacia en ambos brazos del estudio fue comparable, aunque se observó una tendencia en favor de cefepima en términos de éxito terapéutico. La tasa de respuesta global tras añadir glicopéptidos fue 60% en el grupo de cefepima frente a 51% en el de ceftazidima, la tasa de erradicación bacteriana 81% y 76% respectivamente, y la de reinfección bacteriana 14% y 18%. Los autores apuntan que el extenso uso de glicopéptidos (que se añadieron pronto en los casos de persistencia febril) pudo "oscurecer" el beneficio de cefepima en las infecciones por gram-positivos, impidiendo obtener una diferencia significativa, y concluyen que este antimicrobiano debe considerarse en el tratamiento de primera línea de los pacientes con neutropenia febril.

INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

Cefepima es activa frente a la mayoría de microorganismos implicados en las infecciones urinarias. Desde hace años, una red internacional de hospitales centinela llevan a cabo el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY, que monitoriza los patro-

nes de incidencia de los patógenos y su susceptibilidad. En sus informes para Norteamérica, Europa y Latinoamérica, se pone de evidencia que imipenem y cefepima poseen el más amplio espectro de cobertura entre los beta-lactámicos, y amikacina el mayor entre los aminoglucósidos²², y se subraya el alto nivel de resistencia de *E. coli* frente a penicilinas (alrededor del 40%) y, en algunos países (Sur de Europa -incluyendo España- Gran Bretaña, Polonia) frente a quinolonas²³. Los enterococos resultan uniformemente resistentes a cefalosporinas, mientras que la susceptibilidad de *Enterobacter sp.* a los betalactámicos es pobre excepto para los carbapenems y cefepima. Frente a *Pseudomonas aeruginosa* cefepima muestra una actividad similar a la de ceftazidima.

En España, en un estudio de 510 bacteriurias²⁴, la actividad sobre *E. coli*, *P. mirabilis*, *Morganella* y *Providencia* fue excelente, con CMI 90 menor de 0,25 mg/l; algo más elevadas para *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *S. aureus* y *S. saprophyticus*; 16 mg/l para *Pseudomonas aeruginosa* y > 64 mg/l para *Enterococcus sp.* En total 10% de las cepas aisladas fueron resistentes a cefepima (casi todas enterococos, procedentes de infecciones urinarias complicadas, la mayoría por obstrucción y tratadas previamente con otros antibióticos). Otro dato importante, comprobado experimentalmente²⁵, es que cefepima penetra bien en la próstata.

Los estudios comparativos se han hecho frente a ceftazidima: 180 pacientes hospitalizados con infección urinaria, complicada o no, en los que se consideró indicado tratamiento parenteral, se enrolaron en un estudio aleatorizado para comparar eficacia y seguridad de cefepima frente a ceftazidima²⁶. En los casos de infección complicada, cefepima obtuvo respuesta clínica satisfactoria en 89% y erradicación microbiológica en 85%, frente a 86% y 78% respectivamente para ceftazidima. En las infecciones no complicadas las mismas tasas fueron 92% y 85% para cefepima frente a 100% y 92% para ceftazidima. Los efectos adversos fueron poco relevantes y forzaron el abandono en un 2% de pacientes en cada grupo. Los resultados sugieren que cefepima puede usarse con éxito para el tratamiento de la infección urinaria nosocomial, complicada o no, incluyendo los casos de bacteriemia concurrente, y que su perfil de seguridad es comparable al de otras cefalosporinas. Previamente se habían publicado resultados y conclusiones similares²⁷. La eficacia y seguridad de cefepima también se ha comprobado en pacientes pediátricos: en un ensayo aleatorio de 299 pacientes menores de 12 años con diagnóstico de pielonefritis, estos recibieron 50 mg/Kg cada 8 h de cefepima o de ceftazidima hasta, al menos, 48 horas después de la defervescencia febril²⁸, pudiendo luego completar 2 semanas con el mismo tratamiento o continuar con un antibiótico vía oral. Se consiguió erradicación en 96% del grupo de cefepima y 94% de ceftazidima al final del tratamiento intravenoso. La respuesta clínica se consideró favorable en 98%

y 96% respectivamente, lo que llevó a concluir en que ambos antimicrobianos son igualmente eficaces y seguros en el tratamiento de la pielonefritis de los pacientes pediátricos.

INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

En las infecciones polimicrobianas de piel y tejidos blandos, en las que debe esperarse la implicación de estafilococos meticilin-sensibles y bacilos gram-negativos, cefepima puede ser una alternativa con garantías. Un estudio prospectivo aleatorizado comparó cefepima y ceftazidima en el tratamiento de las infecciones de la piel y partes blandas suficientemente graves para requerir hospitalización: 2 g cada 12 h de cefepima tuvieron una eficacia clínica (alrededor del 90%) comparable a 2 g cada 8 h de ceftazidima²⁷. Al menos el 85% de los patógenos, incluyendo *S. aureus* y *P. aeruginosa*, fueron erradicados en ambos grupos. La tasa de sobreinfección o colonización de heridas también fue comparable (15% y 17% respectivamente). Cefepima se asoció con sobreinfección por enterococos y *Pseudomonas sp.* mientras que ceftazidima se acompañó de superinfección por *Acinetobacter sp.*, *S. aureus* y *Enterobacter sp.*

INFECCIÓN INTRAABDOMINAL

La adición de un agente con actividad frente a anaerobios amplía el espectro de cefepima en el tratamiento de la infección intraabdominal, que generalmente tiene una etiología mixta, por aerobios y anaerobios. Siguiendo esta aproximación, se diseñó un estudio prospectivo doble ciego para comparar la eficacia de cefepima más metronidazol frente a imipenem-cilastatina en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas del adulto²⁹. La tasa de curación clínica en el grupo de pacientes válidos por protocolo fue 88% para cefepima-metronidazol y 76% para imipenem (p=0,02). Hubo diferencia al comparar las tasas de curación de pacientes gravemente enfermos (puntuación APACHE II mayor de 15) con los menos graves (menor de 15). Entre estos últimos las tasas de curación fueron comparables en ambos grupos de tratamiento, pero en la población con enfermedad más grave hubo una clara ventaja para el grupo cefepima-metronidazol. También hubo diferencia significativa a favor de cefepima-metronidazol en cuanto a la erradicación de los patógenos (p=0,01).

Cefepima también se ha ensayado en la profilaxis quirúrgica³⁰: 2 g de cefepima en dosis única fueron igual de eficaces que 2 g de ceftriaxona (ambas combinadas con metronidazol) en un estudio que enroló a 615 pacientes que se sometieron a cirugía colorectal electiva.



En monoterapia, algunos estudios han mostrado la eficacia de cefepima en infecciones ginecológicas y de la vía biliar² y un estudio abierto señala que puede ser una alternativa eficaz, que evita la toxicidad de los aminoglucósidos, en el tratamiento de la peritonitis de la diálisis peritoneal continua ambulatoria³¹.

MENINGITIS

En meningitis, si la evolución de las resistencias a algunos patógenos (sobre todo neumococo) planteara problemas de fiabilidad con las cefalosporinas de tercera generación, cefepima puede ser una buena alternativa por su amplio espectro y su excelente penetración en LCR. A este respecto, cefepima se ha comparado con cefotaxima en el tratamiento de meningitis bacteriana en 90 niños³², sin diferencias significativas en cuanto a respuesta clínica, esterilización del líquido cefalorraquídeo, desarrollo de complicaciones, toxicidad ni tiempo de estancia hospitalaria. No se han realizado ensayos en adultos.

CONCLUSIONES

Cefepima posee ventajas teóricas sobre las cefalospori-

nas de tercera generación en el tratamiento empírico de las infecciones graves: en primer lugar amplía el espectro de estas, tanto frente a los bacilos gram-negativos -gracias a su resistencia a la hidrólisis por beta-lactamasas- como frente a los cocos gram-positivos. Además, tiene un perfil de seguridad similar, incluso mejor si se tiene en cuenta que puede usarse más veces en monoterapia, evitando la toxicidad de los aminoglucósidos. Finalmente, análisis fármaco-económicos sugieren que puede ser más costo-eficaz que otras cefalosporinas, en parte debido a su pauta de administración dos veces al día.

Los estudios comparativos, como hemos visto, han demostrado que cefepima es al menos tan eficaz y segura como los fármacos objeto de comparación en distintos tipos de infección grave y, a veces, diferencias significativas a favor de cefepima que subrayan las ventajas teóricas apuntadas. Probablemente esta tendencia no se han confirmado en más estudios porque en la mayoría de los casos los microorganismos eran sensibles *in vitro* a ambos fármacos. Estos argumentos, aunque podrán ser matizados por factores como los patrones de resistencia local, futuros estudios farmacoeconómicos u otros, han posicionado a cefepima en la primera línea del tratamiento empírico de las infecciones graves, constituyendo una alternativa clara a las cefalosporinas de tercera generación disponibles actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Garau J, Wilson W, Wood M, Carlet J. Fourth-generation cephalosporins: a review of *in vitro* activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical utility. *Clin Microbiol Infect* 1997;3 (Suppl 1):87-101.
- 2- Wynd MA, Paladino JA. Cefepime: a fourth-generation parenteral cephalosporin. *Ann Pharmacother* 1996; 30:1414-24.
- 3- ATS board of directors. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1711-25
- 4- Baucaire G, Nicolas MH, Martin C, Offenstadt G, Philippon A, Holzapfel L, et al. Phare study. Comparative study of combined cefepime-amikacin versus ceftazidime combined with amikacin in the treatment of nosocomial pneumo-
- 5- Ambrose PG, Richerson MA, Stanton ME, Bui K, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. Cost-effectiveness analysis of cefepime compared with ceftazidime in intensive care unit patients with hospital-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1999;8:246-51.
- 6- Zervos M, Nelson M. Cefepime versus ceftriaxone for empiric treatment of hospitalized patients with community acquired pneumonia. The cefepime study group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:729-33.
- 7- Grossman RF, Campbell DA, Landis SJ, Garber GE, Murray G, Stiver HG, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in the elderly: the role of cefepime, a fourth-generation cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:549-54.
- 8- Bonfitto P, Lamorgese V, De Vietro T, Malerba M, Rizzello L, Scoditti S, Zuin R. A randomized trial of cefepime and ceftazidime for the treatment of community-acquired pneumonia. *J Chemother* 1999;11:273-7.
- 9- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, and the French Bacteremia-sepsis study group. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;154:617-24.
- 10- Linares J, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Domínguez MA, Pallarés R, Martín R. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:279-88.
- 11- Schrank JH Jr, Kelly JW, McAllister CK. Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of

hospitalized patients with gram-negative bacteremia. *Clin Infect Dis* 1995;20:56-8.

12- Kieft H, Hoepelman AI, Rozenberg-Arska M, Branger JM, Voskuil JH, Gers ABM, et al. Cefepime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:415-21.

13- Gainer G, Ho H, Jauregui L, Paladino J, Long M, Yang J, et al. Cefepime vs. ceftazidime for empiric treatment of sepsis with bacteremia (abstract LM4). 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1995.

14- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.

15- Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999;29:508-14.

16- Biron P, Fuhrmann C, Cure H, Viens P, Lefebvre D, Thyss A, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC Study Group of Infectious Diseases in Cancer. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:511-8.

17- Wang FD, Liu CY, Hsu HC, Gau JP, Chau WK, Haung ML, Ho CH. A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. *Chemotherapy* 1999;45:370-9.

18- Bohme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;3:324-30.

19- Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1704-8.

20- Engervall P, Kalin M, Dornbusch K, Bjorkholm M. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. *J Chemother* 1999;11:278-86.

21- Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;24:41-51.

22- Jones RN, Kugler KC, Pfaller MA, Winokur PL. Characteristics of pathogens causing urinary tract infections in hospitals in North America: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:55-63.

23- Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates in Europe: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2000;77:147-52.

24- Gobernado M. Cefepima e infecciones urinarias complicadas. *Rev Esp Quimioterap* 1996;9(Supl 1):39-43.

25- Arkell D, Ashrap M, Andrews JM, Wise R. An evaluation of the penetration of cefepime into prostate tissue in patients undergoing elective prostatectomy. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:473-4.

26- Sharifi R, Geckler R, Childs S. Treatment of urinary tract infections:

selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections. *Am J Med* 1996;100 (6A):76S-82S.

27- Gentry LO, Rodríguez Gómez G. Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for the treatment of skin, surgical wound and complicated urinary tract infections in hospitalized subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2371-4.

28- Schaad UB, Skola J, Kafetzis D, Fishbach M, Ashkenazi S, Syriopoulou V, et al. Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:639-44.

29- Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, Rotstein OD, Solomkin JS, Yang JY, Baumgartner TF. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg* 1997;132:1294-302.

30- Zanella E, Rulli F. A multicenter randomized trial of prophylaxis with intravenous cefepime + metronidazole or ceftriaxone + metronidazole in colorectal surgery. The 230 Study Group. *J Chemother* 2000;12:63-71.

31- Li PK, Ip M, Law MC, Szeto CC, Leung CB, Wong TY, et al. Use of intraperitoneal cefepime as monotherapy in treatment of CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 2000;20:232-4.

32- Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Pérez M, Tejeira F, McCracken GH Jr. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:937-40.