



Espectro antibacteriano de cefepima

E. García Vázquez, J. Mensa

INSTITUTO CLÍNICO DE INFECCIONES E INMUNOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO, BARCELONA.

RESUMEN

Cefepima es un antibiótico β -lactámico que pertenece al grupo de cefalosporinas de espectro ampliado, también conocidas como cefalosporinas de 4ª generación. Es una aminotiazol α -metoxiimino cefalosporina que posee un radical metilpirrolidínico en posición 3. Tiene escasa afinidad por las β -lactamasas cromosómicas y plasmídicas y difunde a través de la pared bacteriana con mayor rapidez que otros β -lactámicos. Tiene elevada actividad intrínseca, baja sensibilidad a la acción de las β -lactamasas y escasa tendencia a la selección de mutantes resistentes. Posee un amplio espectro antibacteriano que abarca tanto a bacterias gramnegativas como grampositivas. Combina la buena actividad de las cefalosporinas de tercera generación frente a microorganismos grampositivos con una mayor actividad frente a enterobacterias. Se revisa el mecanismo de acción y la farmacodinámica de cefepima, se describe en detalle su espectro antimicrobiano y las causas de las resistencias, se hace un comentario sobre sus potenciales indicaciones clínicas y se concluye que las características de cefepima permiten incluirla entre los antimicrobianos de primera elección para el tratamiento de infecciones nosocomiales o infecciones graves de origen comunitario en pacientes con comorbilidad o inmunodepresión.

INTRODUCCIÓN

Cefepima es un antibiótico β -lactámico que pertenece al grupo de cefalosporinas de espectro ampliado, también conocidas como cefalosporinas de 4ª generación. Es una aminotiazol α -metoxiimino cefalosporina que posee un radical metilpirrolidínico en posición 3. Tiene escasa afinidad por las β -lactamasas cromosómicas y plasmídicas y difunde a través de la pared bacteriana con mayor rapidez que otros β -lactámi-

ABSTRACT

Antibacterial spectrum of cefepime

Cefepime is a β -lactam antibiotic belonging to the group of the enhanced-spectrum cephalosporins, also known as "fourth-generation cephalosporins". It is an aminothiazole- α -methoxy-imino-cephalosporin with a methyl-pyrrolidine group in position 3. It evidences low affinity for chromosomal and plasmidic β -lactamases and diffuses and diffuses through the bacterial wall faster than other β -lactam antibiotics. This drug shows high intrinsic activity, low sensitivity to the action of β -lactamases, and a low tendency to resistant mutant selection. It has a wide antibacterial spectrum that includes both Gram-negative and Gram-positive bacteria. Cefepime combines the good activity of 3rd-generation cephalosporins against Gram-positive organisms with a greater activity against Enterobacteria. The mechanism of action and the pharmacodynamics of cefepime are reviewed, its antibacterial spectrum is described in detail together with the causes for resistance, its potential clinical indications are discussed and it is concluded that the characteristics of cefepime allow it to be included among the first-choice antimicrobials for the management of in-hospital infections or severe community-acquired infections in patients evidencing co-morbidity or immunodepression.

cos lo que le permite soslayar la acción de las β -lactamasas y unirse a las proteínas fijadoras de penicilina PBPs^{1,2}.

Posee un amplio espectro antibacteriano que abarca tanto a bacterias gramnegativas como grampositivas³. Combina la buena actividad de las cefalosporinas de tercera generación frente a microorganismos grampositivos con una mayor actividad frente a enterobacterias, incluyendo muchas de las cepas productoras de β -lactamasas de espectro ampliado (*E. coli* y especies de *Klebsiella*). Es menos sensible a la inactivación por β -lactama-

sas cromosómicas inducibles producidas por algunas enterobacterias (*Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp) y es tan activa como la ceftazidima frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Se administra por vía parenteral a una dosis de 1-2 g cada 8-12 horas. La concentración sérica alcanzada con la dosificación cada 12 horas sobrepasa el valor de la CIM durante más del 60% del intervalo entre dos dosis consecutivas para la mayoría de enterobacterias (CIM90 de ≤ 2 mg/L). Sin embargo, las cepas con CIM de 8 mg/L (como sucede con la mayoría de aislados clínicos de *P. aeruginosa*), requieren la administración de dosis de 2 g a intervalos de 8 horas.

En la presente revisión comentaremos aspectos relacionados con el mecanismo de acción y la farmacodinámica de cefepima, describiremos con mayor detalle su espectro antimicrobiano y las causas de las resistencias y, por último, haremos un breve comentario sobre sus potenciales indicaciones clínicas.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS. PECULIARIDADES DE CEFEPIMA⁴

1. Penetración en el espacio periplásmico

Los antibióticos β -lactámicos atraviesan la pared bacteriana de los microorganismos gramnegativos y llegan al espacio periplásmico pasando a través de las porinas. La velocidad de paso depende, por un lado, del volumen (peso molecular) y carga eléctrica de la molécula y, por otro, del diámetro y la carga eléctrica del poro. El potencial de Donnan (carga eléctrica negativa en el interior de la bacteria) facilita el paso de cationes y de moléculas zwitterónicas a través de los poros. Al pH fisiológico, cefepima se comporta como un zwitterión, puesto que posee dos cargas positivas, una en el amonio cuaternario del radical metilpirrolidínico en posición 3 y otra en el radical oximinio en posición 7, y una sola carga negativa situada en el grupo ácido del núcleo cefem. La rápida penetración en el espacio periplásmico de un número elevado de moléculas de antibiótico, aumenta la probabilidad de que éstas alcancen las PBPs sin ser "atrapadas" por las β -lactamasas⁵. La velocidad de penetración de cefepima es de 5 a 7 veces mayor que la de ceftriaxona y hasta 15 veces superior a la de ceftazidima para el caso de *E. cloacae*. El resultado es una concentración periplásmica de cefepima de 250 nmol/L frente a los 13 nmol/L de cefotaxima y los 17 nmol/L de ceftriaxona.

2. Afinidad e hidrólisis por las β -lactamasas

El efecto de las β -lactamasas sobre un antibiótico β -lactá-

mico depende de la afinidad (K_m) entre el sustrato (antibiótico) y la enzima (β -lactamasa) y de la velocidad de la hidrólisis (V_{max}). Cefepima se hidroliza entre 4 y 8 veces más deprisa que una cefalosporina de tercera generación (mayor V_{max}). Sin embargo, su afinidad por la β -lactamasa es muy baja (K_m elevada), del orden de 1000 a 10.000 veces menor que la de una cefalosporina de tercera generación. El resultado neto es una tasa de hidrólisis inferior a la observada con otras cefalosporinas.

3. Unión a Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBPs)

Como todos los antibióticos β -lactámicos, cefepima se une a las PBPs y bloquea su actividad enzimática interfiriendo de esta forma la síntesis del peptidoglicano, principal componente de la pared bacteriana. La bacteria muere por efecto osmótico o digerida por la activación de enzimas autolíticas. El efecto bactericida es particularmente manifiesto sobre la población bacteriana que se halla en fase de crecimiento exponencial.

Cefepima presenta una alta afinidad por varias PBPs⁶, especialmente por la PBP-3, probablemente en relación con la presencia del radical oximinio en posición 7. En menor grado se une a las PBPs 1a y 1b y, en determinadas especies, como en *E. coli* y *E. cloacae*, se une además a la PBP-2. La unión a una sola de las tres PBPs esenciales produce un efecto bactericida lento. En cambio, cuando el β -lactámico satura las tres PBPs a concentraciones bajas, como es el caso de cefepima, la actividad bactericida se desarrolla con mayor rapidez.

ASPECTOS FARMACODINÁMICOS. INFLUENCIA DEL TAMAÑO DEL INÓCULO Y DEL pH SOBRE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA

Cefepima, al igual que el resto de cefalosporinas, tiene actividad bactericida tiempo-dependiente. *In vivo*, se obtiene la máxima actividad bactericida si la concentración se mantiene por encima de la CIM durante el 60-70% del intervalo entre dosis. El efecto post-antibiótico (EPA) se considera prácticamente nulo frente a bacterias gramnegativas. Frente a los microorganismos grampositivos, especialmente frente a *S. aureus*, el EPA es probablemente mayor, aunque tiene poca relevancia clínica. Cefepima aumenta la actividad bactericida de los leucocitos (efecto post-antibiótico leucocitario) y, a diferencia de otros β -lactámicos, se ha observado que penetra en el citoplasma de leucocitos polimorfonucleares activados por la presencia de *E. coli* o de *S. aureus*⁷.

La concentración bactericida mínima (CBM) es unas 2



veces superior a la CIM. La asociación con un aminoglucósido suele resultar sinérgica.

Las variaciones de inóculo entre un margen de 10^4 a 10^6 ufc/mL no influyen de forma significativa en el valor de la CIM de los patógenos más comunes: *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* y *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, inóculos mayores de 10^6 ufc/mL se acompañan de aumentos de la CIM de *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. marcescens* superiores al doble del valor original².

La actividad *in vitro* de cefepima frente a *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* no se afecta por cambios del pH entre valores de 6,4 y 8. Sin embargo, se reduce significativamente si se alcanzan valores extremos de 5 ó 9.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO DE CEFEPIMA (TABLA 1)⁸

El punto de corte para definir un microorganismo como sensible se ha establecido en una CIM ≤ 8 mg/L. Valores de CIM ≥ 32 mg/L definen al microorganismo como resistente. Los microorganismos con CIM de 16 mg/L se consideran como de sensibilidad intermedia. Para establecer la sensibilidad / resistencia de *S. pneumoniae* se han adoptado los puntos de corte aceptados para las cefalosporinas de tercera generación. Así, las cepas sensibles tienen una CIM $\leq 0,5$ mg/L y las resistentes una CIM ≥ 2 mg/L. Los aislados de *H. influenzae* se consideran sensibles si tiene una CIM de ≤ 2 mg/L.

Actividad frente a bacterias grampositivas

Cefepima es activa frente a *S. pneumoniae*, tanto en el caso de cepas sensibles a la penicilina como en aquellas resistentes a la misma⁹ (CIM90 ≤ 2 mg/L). El valor de la CIM y el trazado de las curvas de letalidad de cefepima frente a *S. pneumoniae* son superponibles a las obtenidas con cefotaxima o ceftriaxona. Sin embargo, estudios en el animal de experimentación demuestran que tras la inoculación de *S. pneumoniae* la dosis protectora de cefepima es inferior (mayor eficacia) que la necesaria de cefotaxima o ceftriaxona, para obtener la misma reducción en la tasa de mortalidad¹⁰.

La CIM90 frente a diferentes especies de estreptococos, incluyendo a *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. bovis* y otros estreptococos alfa y beta hemolíticos, es de 0,5 mg/L. La CIM90 frente a *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa-negativa* sensibles a la meticilina es de 4 mg/L. Como sucede con todas las cefalosporinas, los estafilococos resistentes a la meticilina, los *Enterococcus faecium*, *E. faecalis* y la *Listeria monocytogenes* son resistentes a cefepima (CIM >128 mg/L).

TABLA 1. Espectro antibacteriano de cefepima

MICROORGANISMOS	CMI mg/L ¹
Bacterias grampositivas	
<i>S. pyogenes</i>	0,06
Estreptococos grupo <i>viridans</i>	1
<i>S. agalactiae</i>	0,06
<i>S. bovis</i>	0,12
<i>Enterococcus</i>	>128
<i>S. pneumoniae</i> ²	0,06
<i>S. aureus</i> ³	2
<i>S. epidermidis</i>	16
<i>L. monocytogenes</i>	>128
Estafilococos resistentes a meticilina	>128
Bacterias gramnegativas	
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,01
<i>N. meningitidis</i>	0,01
<i>E. coli</i>	0,12
<i>Klebsiella</i>	0,25
<i>Enterobacter</i>	2
<i>S. marcescens</i>	2
<i>P. mirabilis</i>	0,1
<i>P. vulgaris</i>	0,25
<i>Salmonella</i> sp.	0,25
<i>Shigella</i>	0,06
<i>P. aeruginosa</i>	8
<i>Pseudomonas</i> no <i>aeruginosa</i>	>128
<i>A. calcoaceticus</i>	4
<i>H. influenzae</i>	0,12
Microorganismos anaerobios	
<i>B. fragilis</i>	128
<i>C. perfringens</i>	0,5
<i>C. difficile</i>	128
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	16
<i>Fusobacterium</i> spp.	8

Modificado de Cita Bibliográfica (7)

1. CIM de cepas sin mecanismos de resistencia añadidos.
2. CIM de cepas sensibles a penicilina.
3. *S. aureus* sensible a la penicilina.

Actividad frente a bacterias gramnegativas

La mayoría de bacterias gramnegativas son sensibles a cefepima con una CIM ≤ 2 mg/L. En general, cefepima es entre una y dos diluciones más activa que las cefalosporinas de tercera generación (incluyendo a la ceftazidima) y similar a los carbapenemes frente a enterobacterias¹¹. La CIM90 frente a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Morganella morganii*, *Yersinia* spp., *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. es de 0,5 mg/L. *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *P. stuartii*, *Enterobacter aerogenes* y *E. cloacae*, son así mismo sensibles con CIM90 de 2 mg/L.

En un estudio multicéntrico francés¹² en el que se incluyeron 858 cepas de enterobacterias, el rango de CIM90 de cefepima osciló entre 0,03 y 2 mg/L. Resultados análogos se obtuvieron en un estudio comparativo multicéntrico europeo¹³ en el que se analizó la actividad de cefepima frente a 100 aislamientos de enterobacterias.

La diferencia más importante de cefepima con respecto a las cefalosporinas de tercera generación es su mayor actividad frente a microorganismos productores de β -lactamasas de tipo 1 de la clasificación de Bush (β -lactamasas cromosómicas inducibles) presentes en *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Serratia* y *P. aeruginosa* y frente a β -lactamasas de espectro ampliado. Sin embargo, en caso de infección por cepas con producción desreprimida de este tipo de β -lactamasas (ver más adelante) es aconsejable asociar a cefepima un aminoglucósido.

Entre los bacilos gramnegativos no fermentadores cefepima es activa frente a *Pseudomonas aeruginosa*¹⁴, con CIM50-90 de < 4 -16 mg/L, valores comparables a los de ceftazidima. La selección de mutantes resistentes es menos frecuente con cefepima (10^{-11}) que con ceftazidima (10^{-6} - 10^{-10}). Otras especies de *Pseudomonas* (*P. putida*, *P. stutzeri* y *P. fluorescens*), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp. y *Burkholderia cepacia* suelen ser resistentes o sólo moderadamente sensibles.

Cefepima posee una excelente actividad frente a *H. influenzae*, incluyendo a las cepas productoras de β -lactamasas. La CIM es similar a la de cefotaxima y ceftriaxona y hasta 4 veces más baja (mayor actividad) que la de imipenem. Otras bacterias gramnegativas altamente sensibles son *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Aeromonas hydrophila*.

Actividad frente a microorganismos anaerobios

Los microorganismos anaerobios grampositivos, con excepción de *Clostridium difficile*, son sensibles a cefepima. En cambio, cefepima no es activa frente a las diferentes especies

de *Bacteroides*, porque las β -lactamasas cromosómicas de estos microorganismos la hidrolizan. Cefepima altera menos la composición de la flora intestinal que la ceftriaxona.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA CEFEPIMA

Los mecanismos de resistencia incluyen uno o más de los siguientes: disminución de permeabilidad de la pared bacteriana, producción de β -lactamasas y alteraciones de las PBPs^{15,16}. Las cepas con resistencia de alto nivel suelen poseer simultáneamente más de uno de estos mecanismos.

Las mutaciones que afectan a la producción de porinas originan aumentos de la CIM de importancia variable en función del tipo y cantidad de β -lactamasas producidas por la cepa en cuestión¹⁷. Así, la pérdida de la principal proteína de las porinas de *E. coli*, la OmpF, origina un aumento de la CIM de cefepima de hasta 8 veces si la cepa hiperproduce β -lactamasa TEM-3, en cambio la CIM no varía si la cepa es productora de β -lactamasa TEM-9. Las mutantes de *E. coli* y *K. pneumoniae* que han perdido las porinas de la membrana celular, son menos sensibles a cefepima pero la CIM de ésta se mantiene por debajo del punto de corte de 8 mg/L. Estas cepas son inestables y sufren mutaciones que las convierten nuevamente en permeables a la cefepima¹⁸.

La producción de β -lactamasas cromosómicas del grupo 1 de Bush es inducible en presencia de algunos antibióticos β -lactámicos. En el seno de la población de bacterias productoras de este tipo de β -lactamasas existen mutantes desreprimidas que sintetizan gran cantidad del enzima de forma constitutiva. Las cefalosporinas de tercera generación son sensibles a la hidrólisis por estas β -lactamasas, de forma que eliminan a la población bacteriana con producción inducible del enzima y seleccionan a las mutantes desreprimidas. La capacidad de cefepima de seleccionar este tipo de mutantes en general es muy baja debido a su menor afinidad por la enzima. Sin embargo, si la selección ya se ha producido por el empleo previo de una cefalosporina de tercera generación o se trata de una infección en la que existe una carga bacteriana elevada, como en el caso de un absceso, debe evitarse la monoterapia con cefepima porque el riesgo de fracaso es alto¹⁹.

Algunas β -lactamasas de espectro ampliado como TEM-3 y TEM-10 hidrolizan la molécula de cefepima.

Enterococcus faecalis y *E. faecium* son resistentes a las cefalosporinas, incluida cefepima, debido a que las PBPs de alto peso molecular (PBP 1, 2 y 3) de estos microorganismos tienen muy baja afinidad por las cefalosporinas.



EXPERIENCIA CLÍNICA CON EL EMPLEO DE CEFEPIMA

Cefepima se ha empleado en pautas de tratamiento empírico de infecciones graves^{20,21}, especialmente en pacientes ancianos, con comorbilidad, inmunodepresión o tratados previamente con otros antimicrobianos. Entre estas infecciones se incluyen: las infecciones respiratorias, urinarias, de piel y partes blandas, óseas, biliares, menígeas y abdominales (cefepima asociada a un antibiótico activo frente a microorganismos anaerobios), las infecciones en pacientes neutropénicos y los episodios de bacteriemia primaria.

La experiencia clínica con cefepima avala su uso tanto en neumonías adquiridas en la comunidad como en neumonías nosocomiales potencialmente causadas por microorganismos multiresistentes²² (pacientes con bronquiectasias o aquellos que han recibido tratamiento o profilaxis con antibióticos). En concordancia con su actividad frente a cocos grampositivos (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*), *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *K. pneumoniae*), alcanza tasas de curación clínica y erradicación bacteriológica superiores al 80%. En la neumonía del paciente con ventilación mecánica no es rara la participación etiológica de bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *S. multophilus*, *B. cepacia*). En esta situación es aconsejable añadir a la cefepima un aminoglucósido en dosis única diaria o una fluoroquinolona, con objeto de evitar la aparición o progresión de la resistencia²³.

La actividad de cefepima frente a cepas de *E. coli* multiresistente, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* y *P. aeruginosa* justifica su uso en el tratamiento de infecciones urinarias de origen nosocomial o en pacientes con otros factores de riesgo para

resistencia a los antibióticos, como es el antecedente de manipulación urológica reciente o la presencia de una sonda vesical permanente²⁴. Sin embargo, en estas circunstancias, si no se dispone de una tinción de Gram del sedimento de orina que permita descartar la participación de *Enterococcus*, es conveniente añadir ampicilina al tratamiento empírico inicial.

La asociación de cefepima con metronidazol o con clindamicina es una pauta apropiada para el tratamiento empírico inicial de infecciones intraabdominales (peritonitis o abscesos)²⁵. De nuevo la documentación microbiológica de la presencia de *Enterococcus* (recuperado en los hemocultivos o en el cultivo del exudado peritoneal) obliga a añadir ampicilina o un glucopéptido a la asociación inicial.

Cefepima puede emplearse en régimen de monoterapia para el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre sin foco aparente, sin mucositis y sin criterios de sepsis grave^{26,27}. Las recomendaciones dadas por las Sociedades Españolas de Quimioterapia y de Hematología, recogidas en un documento de consenso publicado recientemente²⁸, incluyen a cefepima entre las pautas de elección para el tratamiento empírico de los episodios de fiebre de origen infeccioso en enfermos neutropénicos.

En el tratamiento de la meningitis bacteriana en niños, cefepima se ha mostrado tan eficaz como la cefotaxima, en términos de reducción de la mortalidad y de la tasa de secuelas neurológicas²⁹.

En conclusión, cefepima es una cefalosporina de 4ª generación con un amplio espectro antibacteriano, elevada actividad intrínseca, baja sensibilidad a la acción de las β -lactamasas y escasa tendencia a la selección de mutantes resistentes. Estas características permiten incluirla entre los antimicrobianos de primera elección para el tratamiento de infecciones nosocomiales o infecciones graves de origen comunitario en pacientes con comorbilidad o inmunodepresión.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- García Rodríguez JA. Cefepima, paradigma de las cefalosporinas de cuarta generación. *Rev Esp Quimioterap* 1997;10(Supl. 4):3-6.
- 2- Barradell LB, Bryson HM. Cefepime, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994;47:471-505.
- 3- Sanders CC. Cefepime; the next generation? *Clin Infect Dis* 1993;17:369-79.
- 4- Hancock REW, Bellido F. Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1992;29(Supl. A):1-6.
- 5- Nikaido H, Liu W, Rosenberg EY. Outer membrane permeability and β -lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxymethyl substituents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:337-42.
- 6- Pucci MJ, Boice-Sowek J, Kessler RE, Dougherty TJ. Comparison of cefepime, ceftazidime and cefaclidine binding affinities for penicillin-binding proteins in *E. coli* K-12 and *P. aeruginosa* SC8329. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2312-7.
- 7- Pruul H, McDonald P. Uptake of cefepime by phagocytosing polymorphonuclear neutrophils and subsequent intracellular killing. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1870-4.
- 8- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Cefalosporinas. En *Guía de Terapéutica antimicrobiana*. Undécima Ed. Barcelona: Masson; 2001.
- 9- Yee YC, Thorusberry C, Brown SD, Couchillon SK, Marler JK, Rich T. A comparative study of the in vitro activity of cefepime and other antimicrobial agents against penicillin-susceptible

and penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Supl B):13-9.

10- Knudsen J, Fuursted K, Frimodt N, Espersen F. Comparison of the effect of cefepime with four cephalosporins against pneumococci with various susceptibilities to penicillin, in vitro and in the mouse peritonitis model. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:679-86.

11- Perea EJ, Martínez Martínez L. Actividad de cefepima frente a enterobacterias productoras de betalactamasas. *Rev Esp Quimioterap* 1997;10(Supl 4):19-24.

12- Duval J, Soussy CJ, Acar JF, Bergogue-Berezin E, Cluzel R, Thabaut A, et al. In-vitro antibacterial activity of cefepime: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 1992;32(Supl. B):55-61.

13- Thornsberry C, Browns SD, Yee YC, Bonchillon SK, Marler JK, Rich T. In vitro activity of cefepime and other antimicrobials: Survey of European isolates. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Supl B3):31-53.

14- Fung-Tomc J, Huczko E, Pearce M, Kessler RE. Frequency of in vitro resistance of *P. aeruginosa* to cefepime, ceftazidime and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1433-5.

15- Piddock LJV, Griggs DJ. Selection and characterization of cefepime-resistant gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:669-76.

16- Sanders CC, Sanders WE Jr. Microbial resistance to newer generation betalactam antibiotics: clinical and laboratory implications. *J Infect Dis* 1985; 151:399-406.

17- Jacoby GA, Carreras I. Activities of betalactam antibiotics against *E. coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:858-62.

18- Chen HY, Livermore DM. Activity of cefepime and other beta-lactam antibiotics against permeability mutants of *E. coli* and *K. pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Supl B):63-74.

19- Medeiros A. Relapsing infection due to *Enterobacter* species: Lessons of heterogeneity. *Clin Infect Dis* 1997;25: 341-2.

20- Gomis Gavilán M, Barberán López J, Sánchez Artola B, Fernández Infante A. Perfil clínico de cefepima. *Rev Esp Quimioterap* 1997;10(Supl 4):25-32.

21- Holloway WJ. Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections. *Am J Med* 1996;100(Supl 6a):52S-9S.

22- McCabe R, Chirogi V, Farkas SA, Haddow A, Heinz G, Greene S. A new therapeutic option for the treatment of pneumonia. *Am J Med* 1996;100(Supl 6a):60-7.

23- Mensa J, Martínez JA. Community-acquired pneumonia due to Gram-negative *Bacilli*. *Clin Pulm Med* 2001;8:5-12.

24- 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(supl 6A):6S-82S.

25- Berne TV, Yellin AK, Appleman MD, Heseltine PNR, Gell M. A clinical comparison of cefepime and metronidazole versus gentamicin and clindamycin in the antibiotic management of surgically treated advanced appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177(Supl.):18-22.

26- Eggimann P, Glauser MP, Aoun M, Meunier F, Calandra T. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Supl B):151-63.

27- Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, Cimino M, Oblon D. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. *Am J Med* 1996;100(Supl 6A):83S-89S.

28- García Rodríguez J, Gobernado M, Gomis M, Mensa J, Picazo J, Prieto J, et al. Guía clínica para evaluación y tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. *Rev Esp Quimioterap* 2001;14:75-83.

29- Saez-Llorens X, Castaño E, García R, et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:937-40.

