



Farmacología de cefepima

E. Cárdenas, M. Escolar, J. Honorato

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA. CLÍNICA UNIVERSITARIA. UNIVERSIDAD DE NAVARRA.

RESUMEN

Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación que actúa bloqueando la síntesis y regeneración de la pared bacteriana. Tiene un espectro antibacteriano más amplio que las cefalosporinas de tercera generación y es estable frente a muchas betalactamasas. Se absorbe completamente tras la administración intramuscular y, tras la infusión intravenosa, la Cmax es tres veces superior. Se distribuye ampliamente por los tejidos, incluyendo líquido cefalorraquídeo y se elimina por vía renal, de una forma lineal. La semivida es de dos horas. Cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min debe reducirse la dosis. Ha demostrado su eficacia en infecciones del tracto respiratorio inferior, en bacteriemia y septicemia, en infecciones urinarias complicadas, de la piel, óseas, abdominales y en pacientes neutropénicos. La dosis habitual es de 1-2 g cada 12 horas.

ABSTRACT

Pharmacology of cefepime

Cefepime is a fourth-generation cephalosporin which acts by blocking the synthesis and regeneration of the bacterial cell wall. Its antibacterial spectrum is wider than that of third-generation cephalosporins, and it is stable to the action of a number of β -lactamases. Cefepime is absorbed completely after intramuscular injection and, after intravenous infusion, its Cmax is threefold higher. It is widely distributed throughout the bodily tissues including the cerebrospinal fluid and it is excreted via the kidney in linear dose-relationship. The half-life of the drug is two hours. The dosage should be adjusted downwards when the creatinine clearance is less than 30 ml/min. Cefepime has been demonstrated to be effective in lower respiratory tract infections, in bacteraemia and sepsis, in complicated urinary tract infections, in skin, soft tissue, bone and abdominal infections, and neutropenic patients. The standard dosage is 1-2 g b.i.d.

DEFINICIÓN

Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación con un espectro de actividad antibacteriano más amplio que el de las cefalosporinas de tercera generación y que incluye actividad frente a bacterias grampositivas aerobias. Es un antibiótico bactericida que actúa bloqueando los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana.

Otra ventaja que aporta este antibiótico es la estabilidad frente a la hidrólisis por muchas de las β -lactamasas plasmídicas y cromosómicas, y la escasa capacidad de inducir β -lactamasas de tipo I, lo cual sugiere que puede ser útil en el tratamiento de infecciones resistentes a cefalosporinas que lleven más tiempo comercializadas.

ESTRUCTURA QUÍMICA

Estructuralmente cefepima presenta muchas similitudes con las cefalosporinas de tercera generación que contienen un radical metoximino-aminotiazol en posición 7 del núcleo cefem básico (Fig. 1). Sin embargo la inclusión de un amonio cuaternario con el grupo N-metil pirrolidina en posición 3 confiere a la cefepima un carácter zwitterion que permite diferenciarla del resto de las cefalosporinas y que le proporciona una gran capacidad de atravesar los canales porínicos de las bacterias gramnegativas, alcanzando altas concentraciones en el espacio periplásmico y potenciando de esta manera su actividad antibacteriana¹. Es posible que esta rapidez de penetración se deba a que los aniones fijos en el periplasma no pueden ejercer ningún efecto de

Correspondencia: Dr. E. Cárdenas. S. Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Avda. Pío XII s/n. 31008 Pamplona. e-mail: ecardenas@unav.es.

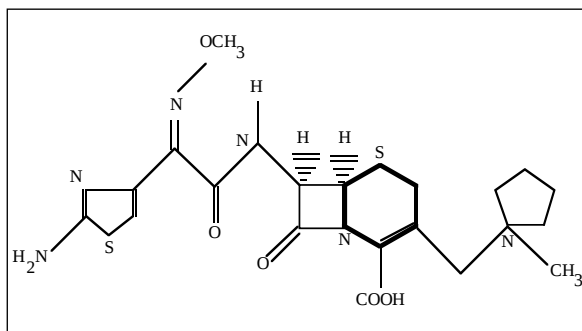


Figura 1. Estructura química de cefepima.

bloqueo sobre compuestos iónicos bipolares de este tipo². Por otro lado, las características hidrofílicas que tiene la molécula, facilitan su rápida difusión por el espacio periplásmico.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los receptores farmacológicos de los antibióticos β -lactámicos, en los microorganismos susceptibles, son las proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs). En las bacterias gramnegativas las PBPs 1, 2 y 3 son esenciales para la proliferación celular, mientras que las 4, 5 y 6 son menos importantes³. La sensibilidad de la bacteria a cefalosporinas específicas, depende de su afinidad por una o más PBPs. Las cefalosporinas de primera generación, exhiben gran afinidad por las PBPs de las bacterias grampositivas, en cambio, las cefalosporinas de generaciones posteriores muestran mayor afinidad por las PBPs de las bacterias gramnegativas.

Las PBPs son estructuralmente idénticas a las endopeptidasas responsables de los enlaces o "puentes" cruzados de los peptidoglicanos. A causa de su estructura similar, las enzimas utilizan a las cefalosporinas como sustratos biológicos normales y reaccionan con ellos formando ésteres estables pero inactivos. Como resultado de ello, la célula bacteriana puede crecer en forma de filamento o esferoblasto, con el resultado de la lisis celular al no poder mantener la presión osmótica adecuada. Otro mecanismo propuesto es la activación de endolisinas bacterianas⁴.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Cefepima se absorbe completamente tras la administración intramuscular y presenta un área bajo la curva (ABC) que se incrementa proporcionalmente a la dosis utilizada, lo que traduce una farmacocinética lineal. La C_{max} tras la infusión endovenosa es 2 a 3 veces superior que tras la inyección

intramuscular de la misma dosis (57,5 mg/L tras la administración intramuscular y 126-193 mg/L después de la administración endovenosa de una dosis de 2 g). Tras la administración de una dosis de 2 g el ABC_{0-∞} varía entre 262,2 a 268,3 mg.hora/L, dependiendo si la administración es intramuscular o intravenosa⁵.

Distribución

Cefepima se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales. Las concentraciones más frecuentes en tejido/fluido tras la administración de una dosis intravenosa de 2 g son 24 mg/Kg para el tejido de la mucosa bronquial (ratio tisular/plasmático 0,6), 5,7 mg/L para el líquido peritoneal (ratio tisular/plasmático 0,66) y de 4,8 mg/Kg para el tejido prostático (ratio tisular/plasmático 0,43). El volumen de distribución en el estado de equilibrio estacionario varía entre 13 y 22 litros y la unión a proteínas plasmáticas oscila entre 16-19%. De acuerdo con modelos experimentales cefepima muestra una excelente penetración en el líquido cefalorraquídeo, 20,2% de la dosis administrada⁵.

Metabolismo y eliminación

Cefepima se metaboliza en menos de un 1%, siendo sus dos metabolitos principales N-metil pirrolidina n-óxido y N-metil pirrolidina. El resto del fármaco se elimina a través de la vía renal mediante filtración glomerular (aclaramiento renal 1,44 mL/min/Kg). El fármaco presenta una cinética de eliminación lineal no acumulándose en individuos con función renal normal tras la administración de múltiples dosis. Su semivida de eliminación (t_{1/2}) es de aproximadamente 2 horas⁵.

Situaciones especiales

Insuficiencia renal

Debido a su mecanismo de eliminación renal, a través de filtración glomerular, las características farmacocinéticas de cefepima pueden modificarse en pacientes con insuficiencia renal.

El ABC se incrementa a medida que se deteriora la función renal en relación directa con el aclaramiento de creatinina. Asimismo, la semivida de eliminación y el tiempo medio de residencia se prolongan progresivamente, circunstancia que no ocurre con el volumen de distribución, que no se modifica en la insuficiencia renal.

Cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a los 30 mL/min es necesario reducir la dosis de cefepima. Las reco-



TABLA 1. Dosis de cefepima recomendada en pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis recomendadas		
> 30	2 g/8 h	2 g/12 h	1 g/24 h
11 – 30	1 g/12 h	1 g/24 h	500 mg/24 h
< 10	1 g/24 h	500 mg/24 h	250 mg/24 h

mendaciones sobre las dosificaciones más adecuadas en este tipo de pacientes se encuentran en la tabla 1.

La hemodiálisis y la hemofiltración reducen significativamente la semivida de eliminación a valores similares a los observados en pacientes con función renal normal. En cambio, la diálisis peritoneal ambulatoria continua no es tan eficaz como estos métodos para eliminar cefepima de la circulación sistémica^{6,7}.

Ancianos

El volumen de distribución es mayor en los ancianos y la semivida de eliminación puede prolongarse hasta las 3 horas, debido a la disminución del aclaramiento renal. Sin embargo, estos cambios no tienen significación clínica, por ello en general, no es necesario modificar los esquemas posológicos mientras el anciano mantenga una función renal normal para su edad^{7,8}.

Infección y fibrosis quística

Las diferencias observadas en el perfil farmacocinético de cefepima en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, sepsis o fibrosis quística no son suficientes para establecer la recomendación de modificaciones posológicas. Sin embargo, la pauta debería seleccionarse según el patógeno infectante, y por lo tanto, puede necesitarse una dosis mayor en pacientes con fibrosis quística e infección por *Pseudomonas*⁸.

EFICACIA TERAPÉUTICA

La mayoría de los resultados publicados hacen referencia a ensayos no comparativos, que demuestran que cefepima administrada por vía endovenosa o intramuscular, es eficaz en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio, bacteriemia, infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones de piel y anexos cutáneos, así como en el tratamiento de las infecciones abdominales y ginecológicas.

Infecciones del tracto respiratorio inferior

La mayor parte de los ensayos realizados muestran una eficacia similar entre cefepima y ceftazidima en estudios que incorporaron tanto pacientes con enfermedad extra-hospitalaria como nosocomial. Las tasas globales de curación clínica oscilaron entre un 62 y un 90% en pacientes que recibieron cefepima y, entre un 64 a un 94% en pacientes tratados con ceftazidima. Ambos fármacos eliminaron un porcentaje similar de patógenos (69 a 97% cefepima frente a 63-100% ceftazidima). Aunque *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los microorganismos que persistieron más a menudo. Del mismo modo, la eficacia de cefepima y ceftazidima no pudo diferenciarse sobre la base de la recurrencia de la infección^{9,10}.

La neumonía hospitalaria en pacientes gravemente enfermos, incluyendo infección nosocomial por *S. aureus* fue tratada satisfactoriamente con cefepima a la dosis de 2 g por vía intravenosa, dos veces al día, administrada o no junto con amikacina intravenosa. La evolución clínica fue satisfactoria en el 86% de los pacientes y un 91% de los microorganismos fueron erradicados con el tratamiento^{11,12}.

Bacteriemia y septicemia

En ensayos no comparativos efectuados en pacientes con bacteriemia, cefepima en dosis de un gramo cada 12 horas logró una respuesta clínica satisfactoria en un 97% de los pacientes, eliminando un 95% de los agentes causales. Resultados similares se han obtenido en otros grupos de pacientes con cefepima 2 g por vía intravenosa, dos veces al día¹¹.

Infecciones urinarias complicadas

Cefepima 1 g por vía intravenosa cada 24 horas, ha demostrado ser tan eficaz clínicamente como la dosis de 2 g al día, ya que la tasa de erradicación bacteriológica es similar con ambas pautas posológicas. Sin embargo, la dosis de 2 g al día es clínicamente más eficaz frente a infecciones producidas por múltiples bacterias. De ahí, que la dosis óptima para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas sea 2 g al día en dos dosis fraccionadas.

Considerando la erradicación bacteriana como una reducción en el recuento urinario de colonias inferior a 104 UFC/ml durante el tratamiento y durante una semana después del mismo, cefepima y ceftazidima demuestran ser igualmente eficaces en la erradicación de *Escherichia coli*, aunque cefepima es menos eficaz frente a *Pseudomonas aeruginosa*¹³.

TABLA 2. Pauta posológica de cefepima en sus principales indicaciones

Indicación	Dosis	Duración
Neumonía	1-2 g i.v./12 h	10 días
Neutropenia febril	2 g i.v./8 h	7 días
ITU moderada/grave	0,5-1 g i.v. o i.m./12 h	7-10 días
ITU grave	2 g i.v./12 h	10 días
Infecciones de piel	2 g i.v./12 h	7 días
Infecciones intra-abdominales (+ metronidazol)	2 g i.v./12 h	10 días

Infecciones de piel, anexos cutáneos y óseas

Cefepima a la dosis de 1-2 g, administrado por vía intravenosa dos veces al día, logró una respuesta clínica comparable a la de ceftazidima intravenosa 1-2 g tres veces al día. La respuesta fue clínicamente eficaz en el 75-100% de los pacientes con infecciones de piel y estructuras cutáneas, principalmente celulitis, abscesos o erisipela. Los patógenos que persistieron con más frecuencia en los tejidos fueron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa*^{14,15}.

Cefepima, 2 g dos veces al día por vía intravenosa, demostró eficacia en el tratamiento de pacientes con osteomielitis aguda y crónica, según estudios no comparativos. Los porcentajes de curación clínica fueron de un 73% en los pacientes con enfermedad aguda y un 92% en los pacientes con infección crónica, incluyendo pacientes con infección por *Staphylococcus aureus*. Los fracasos terapéuticos se asociaron con *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*¹¹.

Infecciones abdominales y ginecológicas

Los resultados de estudios realizados revelaron que cefepima 2 g al día administrada por vía intravenosa durante 7-10 días, fue eficaz en el 85-100% de los pacientes con infecciones ginecológicas. Se compararon cefepima a dosis de 2 g dos veces al día, y cefotaxima 2 g tres veces al día en pacientes con infección ginecológica. En estos ensayos, la eficacia clínica y microbiológica de cefepima fue comparable a la de cefotaxima. Cefepima pareció erradicar *Enterococcus* menos eficazmente que cefotaxima, aunque ambos betalactámicos erradicaron *Bacteroides sp* de forma similar¹⁶.

Del mismo modo, se ha observado que cefepima tanto en monoterapia como en combinación con un tratamiento antianerobio, es tan eficaz como asociaciones antibacterianas con-

vencionales en el tratamiento de infecciones intra-abdominales. La eficacia clínica de cefepima, 2 g dos veces al día por vía intravenosa, sola o en combinación con metronidazol, fue similar a la de una dosis convencional de gentamicina asociada con mezlocilina, 3-4 g cada cuatro a seis horas, o con clindamicina 900 mg cada ocho horas, respectivamente¹⁷⁻¹⁹.

Infecciones en pacientes neutropénicos

Recientemente, la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Quimioterapia han publicado las guías clínicas para la evaluación del paciente neutropénico febril en España, en las que se recomienda cefepima 2 g 3 veces al día, como una de las pautas de elección en el tratamiento empírico, tanto en monoterapia como en combinación con glicopéptido o aminoglicósido²⁰.

USO CLÍNICO

Indicaciones

Las indicaciones de cefepima abarcan una amplia gama de infecciones como: infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía grave), infecciones urinarias complicadas (incluyendo pielonefritis), infecciones intraabdominales (incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar), bacteriemia, septicemia y en pacientes neutropénicos como tratamiento empírico de episodios febriles. Una indicación específica de cefepima es el tratamiento de los casos poco frecuentes de infecciones mixtas, en las que están implicados microorganismos como estafilococos y enterobacterias no fermentadoras. Un resumen de ello se encuentra en la tabla 2.

Dada la baja actividad que presenta este fármaco frente a anaerobios, siempre debe emplearse en la infección quirúrgica de cirugía abdominal y ginecológica asociado a un nitroimidazólico.

La posología más común de cefepima es de 2 a 4 g al día, administradas en 2 dosis fraccionadas, aunque el número de administraciones debe concretarse en función de la gravedad de la infección, la sensibilidad del patógeno y la función renal del paciente, ya que pueden administrarse a pacientes adultos dosis diarias tan bajas como un gramo (infecciones del tracto urinario) y tan altas como 6 g (2 g 3 veces al día en el tratamiento de la fiebre en pacientes inmunodeprimidos). Cefepima puede administrarse por inyección intramuscular (diluida en agua destilada estéril o con lidocaína al 1%) o como infusión intravenosa breve, administrada durante 30 minutos.

Se recomienda un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con un aclaramiento de creati-



nina superior a 1,8 l/hora (30 mL/min) no se considera necesario ningún ajuste posológico. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 0,66 y 1,8 L/hora (11 y 30 mL/min) se recomienda una dosis de un gramo 1-2 veces al día o de 0,5 g, 2 veces al día, mientras que en aquellos con un aclaramiento de creatinina inferior a 0,6 L/hora (10 mL/min) se aconseja una dosis de 0,25-1 g al día.

Los pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua deben recibir una dosis de 1-2 g cada 48 horas a fin de mantener concentraciones terapéuticas del antibiótico, sin producir acumulación del fármaco²¹.

A los pacientes en hemodiálisis o hemofiltración se les debe administrar una dosis suplementaria de cefepima (0,25 g) tras cada período de diálisis²².

En 1998 la FDA aprobó su utilización en niños menores de 12 años como monoterapia en el caso de neutropenia febril, neumonía, infecciones urinarias y de piel. La indicación de meningitis necesita ser estudiada de manera más amplia. La pauta recomendada de cefepima es de 50 mg/Kg/8 horas (hasta una dosis máxima de 2 g) en niños con fibrosis quística²³.

Contraindicaciones y precauciones

Cefepima está contraindicada en caso de alergia a las cefalosporinas. Si existe antecedente de alergia a penicilinas, debe determinarse si el paciente ha experimentado reacciones inmediatas tras su administración. De ser así, sería preferible evitar su uso.

En caso de insuficiencia renal (creatinina < 30 mL/min) se debe modificar la dosificación.

En pacientes con historia de colitis ulcerosa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos se debe hacer un control clínico especial.

Cefepima atraviesa la placenta en un porcentaje de 10-40%. Al no haber estudios controlados en humanos, su uso durante el embarazo se limita a situaciones de urgencia vital. Similar recomendación ocurre durante la lactancia.

Su uso no está recomendado en menores de 2 meses, ya que no se dispone de suficiente experiencia clínica. En ancianos no es necesario el ajuste de la dosis, aunque es recomendable conocer el estado de la función renal antes de iniciar el tratamiento.

Reacciones adversas

Cefepima presenta un perfil de tolerancia similar al de ceftazidima. La incidencia de suspensiones del tratamiento por efectos secundarios se relaciona con la dosis, pasando del 1,4% en pacientes que recibieron 2 g de cefepima al día al 2,9% en aquellos que recibieron dosis superiores a los 2 g diarios²⁴.

Los acontecimientos adversos que ocurrieron con mayor frecuencia fueron gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), dermatológicos (exantema, prurito) y flebitis. Individualmente, la cefalea fue el acontecimiento adverso más habitual entre los pacientes tratados con cefepima²⁴.

Otras alteraciones poco frecuentes fueron: visión borrosa, aturdimiento y leucopenia.

Las anomalías, clínicamente relevantes, de los valores de laboratorio fueron poco frecuentes. Se apreciaron alteraciones de las pruebas de función hepática (transaminasas y fosfatasa alcalina) en menos de un 2,4%. Las pruebas de laboratorio más frecuentemente alteradas fueron la positividad de la prueba de Coombs y la interferencia en los métodos de detección de glucosa con ferricianuro²⁴.

Interacciones

No se han descrito interacciones clínicamente importantes. No obstante, se debe tener precaución al utilizar concomitantemente probenecid en altas dosis y cefepima, ya que puede disminuir el aclaramiento renal de esta última²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Nikaido H, Liu W, Rosenberg EY. Outer membrane permeability and β -lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxymino substituents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:337-42.
- 2- Bellido P, Pechere JC, Hancock RE. Reevaluation of the factors involved in the efficacy of new β -lactam against *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:73-8.
- 3- Marshall WF, Blair JE. The cephalosporins. *Mayo Clin Proc* 1999; 74.
- 4- Asbel LE, Levison ME. Cephalosporins, carbapenems and monobactams. *Clin North Am* 2000;14:435-47.
- 5- Garrelts JC, Wagner DJ. The pharmacokinetics, safety and tolerance of cefepime. *Ann Pharmacother* 1999;33:1258-61.
- 6- Schmaldienst S, Traunmuller F, Burgmann H, Rosenkranz AR, Thalmmer-Scherer R, Horl WH, et al. Multiple dose pharmacokinetics of cefepime in long term

- hemodialysis with high flux membranes. *Eur J Pharmacol* 2000; 56: 61-4.
- 7-** Honorato J, Simón M, Zamarréño AM. Perfil farmacocinético de cefepima. *Rev Esp Quimioterap* 1996; (Supl. 1):19-23.
- 8-** Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther* 2000; 22:66-75.
- 9-** McCabe R, Chirugi V, Farkas SA, Had-dow A, Heinz G, Green S. Cefepime versus ceftazidime in the treatment of lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1996;24:60S-7S.
- 10-** Holloway WJ, Levine D, Schwartz R, Palmer D. Cefepime versus ceftazidime in the treatment of patients with serious infections. *Am J Med* 1996;24: 52S-9S.
- 11-** Ponce de León A, López Meneses M, Sifuentes Osornio J. Cefepime versus ceftazidime for the treatment of serious bacterial infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:263-8.
- 12-** Georges B, Archambaud M, Saivin S, Decun JF, Cougout P, Mazerolles M, et al. Continuous versus intermittent cefepime infusion in critical care. *Pathol Biol Paris* 1999;47:483-5.
- 13-** Sharifi R, Geckler R, Childs S. A comparative study of cefepime versus ceftazidime in the treatment of urinary tract infections. *Am J Med* 1996;24:76S-82S.
- 14-** Sampol E, Jacquet A, Viggiano M, Bernini V, MAnelli JC, Lacarelle B, et al. Plasma, urine and skin pharmacokinetics of cefepime. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:315-7.
- 15-** Bell JM, Turnidge JD. Multicentre study of the in vitro activity of cefepime compared to other broad spectrum agents. *Pathology* 2001;33:53-60.
- 16-** Gel'fand EB, Belotserkovskii BZ, Aleskseeva EA, Tsedenzhapov ET, Karabak VI, Gel'fand BR. The efficacy of cefepime in the treatment of abdominal sepsis in surgical patients. *Antibiot Khimioter* 1999;44:17-22.
- 17-** Giamarellou H. Fourth generation cephalosporins in the antimicrobial chemotherapy of surgical infections. *J Chemother* 1999;11:486-93.
- 18-** 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. *Arch Surg* 1997;132:1294-302.
- 19-** Guigliani B, Periti E, Mecacci F. Antimicrobial prophylaxis in obstetrics and gynecological surgery. *J Chemother* 1999;11:577-80.
- 20-** García Rodríguez JA, Gobernado M, Gomis M, Mensa J, Picazo J, Prieto J, et al. Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. *Rev Esp de Quimioterap* 2001;14:75-83.
- 21-** Williamson JC, Volles DF, Lynch PL, Rogers PD, Maverstick DM. Stability of cefepime in peritoneal dialysis solution. *Ann Pharmacother* 1999;33: 906-9.
- 22-** Cappelletty DM. Evaluation of several dosing regimens of cefepime with various simulations of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:129-33.
- 23-** Fiedland IR, Lutsar I. New antibiotics. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:41-5.
- 24-** Neu HC. Safety of cefepime: a new extended spectrum cephalosporin antibiotic. *Am J Med* 1996;24:68S-75S.