

11224  
35

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CENTRO MEDICO "LA RAZA"  
IMSS

" TRATAMIENTO DE NEUMONIA BACTERIANA  
INTRAHOSPITALARIA: CEFEPIME VERSUS  
CEFTAZIDIMA "

# TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO  
EN ESTADO CRITICO

P R E S E N T A  
DR. EDUARDO ABELARDO REVILLA RODRÍGUEZ



MEXICO, D.F.

28/01/03

2001.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. JESUS ARENAS OSUNA**

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICAS

---

**DR. FERNANDO MOLINAR RAMOS**

JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
Sec. de Servs. Escolares

ENE. 22 2001

Unidad de Servicios Escolares  
BP de ( Posgrado )

**DR. EDUARDO ABELARDO REVILLA RODRIGUEZ**

MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRITICO

---

NUMERO DEFINITIVO DE PROTOCOLO: 2000-690-0071

## RESUMEN

**Título:** Tratamiento de neumonía bacteriana intrahospitalaria: Cefepime versus Ceftazidima.

**Objetivo:** Demostrar la eficacia y seguridad de Cefepime como monoterapia en el tratamiento de pacientes con neumonía bacteriana nosocomial.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Incluye pacientes mayores de 18 y menores de 75 años con diagnóstico de neumonía bacteriana nosocomial. Se asignaron aleatoriamente a cualquiera de dos grupos para recibir Cefepime (grupo A) o Ceftazidima (grupo B) intravenosas durante 10 días. Se compara la eficacia clínica, la eficacia bacteriológica, la incidencia de efectos adversos y la mortalidad entre ambos grupos. Las variables numéricas se expresan como promedio  $\pm$  desviación estándar y se utilizó la prueba T de Student para su comparación. Las variables nominales se expresan como porcentaje y se utilizó la prueba Chi cuadrada para su comparación. Un valor de  $P < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

**Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes, 17 (56.66%) hombres y 13 (43.33%) mujeres con edad promedio de  $50.3 \pm 16.6$  años. El grupo A incluyó 15 pacientes, 9 (60%) hombres y 6 (40%) mujeres, con edad promedio de  $52.7 \pm 18.5$  años y con calificación de  $11 \pm 3.09$  puntos en la escala APACHE II. El grupo B incluyó 15 pacientes, 8 (53.33%) hombres y 7 (46.66%) mujeres, con edad promedio de  $47.8 \pm 14.7$  años y calificación de  $11.53 \pm 5.09$  puntos en la escala APACHE II. No hubo diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad y la severidad de la enfermedad. Trece (86.66%) pacientes del grupo A mostraron mejoría clínica contra 6 (40%) pacientes del grupo B ( $P = 0.023$ ). La mejoría bacteriológica se presentó en 11 (73.33%) pacientes del grupo A y en 3 (20%) pacientes del grupo B, con valor de  $P = 0.010$ . No se presentaron efectos adversos ni mortalidad en ninguno de los grupos.

**Conclusiones:** Cefepime es más eficaz que Ceftazidima en el tratamiento como monoterapia de la neumonía bacteriana nosocomial, contribuye a disminuir la mortalidad y tiene baja incidencia de efectos adversos. Los resultados son similares a los observados en reportes previos, a excepción de la mortalidad, que se reporta del 33 al 50% y que en este estudio es menor quizá por el número de pacientes.

**Palabras clave:** Cefepime, Ceftazidima, neumonía bacteriana nosocomial, eficacia clínica, eficacia bacteriológica, mortalidad.

## Summary.

**Title:** Treatment of nosocomial bacterial pneumonia: Cefepime versus Ceftazidima.

**Objective:** Demonstrate the efficiency and safety of Cefepime in the treatment of nosocomial bacterial pneumonia.

**Material and methods:** Prospective, longitudinal, experimental and comparative study done in the intensive care unit of the " Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza". The included patients between the ages of 18 to 75 years with a diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia. They were randomly assigned to any of two groups to receive Cefepime ( group A) or Ceftazidime ( group B) intravenously for 10 days. We determine the clinical efficiency, bacterial efficiency, incidence of adverse effects and mortality between two groups. The numerical variables were expressed as averages with standard deviations and the T student was used for their comparison. The nominal variable were expressed as percentage and the Chi square was used for their comparison,  $P < 0.05$  was considered significant statistically.

**Results:** 30 patients were included, 17 men ( 56.66%) and 13 women ( 43.33%) with an average age of  $50.3 \pm 16.6$  years. Group A included 15 patients , 9 men ( 60%) and 6 women ( 40%), with and average age of  $52.7 \pm 18.5$  years, with an APACHE II score of  $11 \pm 3.09$  points. Group B included 15 patients 8 men ( 53.33%) and 7 women (46.66%) with an average age of  $47.8 \pm 14.7$  years, with an APACHE II score of  $11.53 \pm 5.09$  points. Statistically there was no difference between the groups, with regard to age and severity of illness. Thirteen patients ( 86.66%) of group A showed clinical improvement, whilst 6 patients ( 40%) of group B showed clinical improvement ( $P = 0.023$ ). Bacteriological improvement was present in 11 ( 73.33%) patients of group A whilst 3 patients in group B, with  $P = 0.010$ . There was no deaths or adverse effects in the two groups.

**Conclusions:** Cefepime is more effective than Ceftazidime as monotherapy in the treatment of nosocomial pneumonia. There was a low incidence of adverse effects and mortality was reduced. These results are consistent with those previously reported, except mortality which has been reported between 33-50% and here in this study seen lower, perhaps because of the number of patients.

**Key Words:** Cefepime, Ceftazidime, Clinical efficiency, bacteriological efficiency, mortality.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El desarrollo de neumonía bacteriana en pacientes hospitalizados es una complicación muy frecuente e involucra un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico por su alta mortalidad (1, 2).

La incidencia de neumonía bacteriana nosocomial es muy variable y reportes previos señalan que varía del 9 al 21% en América y del 3 al 52% en Europa, siendo el riesgo 21 veces mayor en pacientes con ventilación mecánica (1, 2, 3).

Dentro de los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de neumonía nosocomial (NN) se encuentran: la ventilación mecánica, uso de bloqueadores H<sub>2</sub>, colocación de sondas nasogástricas, uso de relajantes musculares, terapia inmunosupresora y días de ventilación mecánica (1, 3, 4).

Los criterios diagnósticos han sido motivo de controversia y en un intento por homogeneizar éstos se han establecido consensos que involucran aspectos clínicos, radiológicos y microbiológicos, los más importantes son: la fiebre >38°C, leucocitosis, ventilación mecánica por más de 48 horas en caso de neumonía asociada a la ventilación (NAV), secreciones traqueobronquiales purulentas y cultivos positivos mediante lavado bronquial o bronquioalveolar por fibrobroncoscopia (1, 2, 5, 6, 7). El diagnóstico de NN puede ser difícil, pues como se mencionó anteriormente los signos, síntomas y cambios radiológicos son inespecíficos y pueden estar o no presentes en todos los casos (8, 9).

El tratamiento de la NN continua siendo un verdadero problema en medicina clínica, afortunadamente en los últimos años se han introducido nuevos antibióticos betalactámicos por lo general seguros, con estabilidad y actividad contra betalactamasas de las bacterias más resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp. y algunas especies de estafilococos. El tratamiento inicial de la neumonía es empírico, basado en antibióticos de amplio espectro con suficiente cobertura para gramnegativos (GMN) y grampositivos (GMP). En años

recientes la monoterapia con antibióticos de amplio espectro como la ceftazidima han sido utilizados (10).

Los bacilos GMN predominan como agentes etiológicos en la NN, *Pseudomonas aeruginosa* y la familia *Enterobacteriaceae* son los agentes causales de más del 60% de los casos. La mortalidad por NN reportada en los Estados Unidos es del 20-50%, siendo los pacientes en Cuidados Intensivos y Unidades de Recuperación Postquirúrgica los de mayor riesgo (10).

Cefepime es una cefalosporina de amplio espectro que incluye actividad en contra de *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Stafilococo aureus*, es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular. Cefepime tiene baja actividad para la mayoría de las enzimas betalactamasas mediadas por cromosomas, tiene resistencia contra la hidrólisis de dichas enzimas y penetra excelentemente en todos los fluidos corporales. Desplaza a cefalosporinas de generaciones previas, las cuales tienen un espectro más reducido de actividad y menor estabilidad frente a betalactamasas, su vida media es de 2 horas y por lo tanto puede ser administrado cada 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas del fármaco al administrar 1 gramo intravenoso es de 78.7 µg/ml a los 30 minutos y de 44.5 µg/ml a los 60 minutos (11).

El Cefepime se metaboliza a N-metilpirrolidona, la cual se convierte rápidamente a N-óxido; la recuperación urinaria sin cambios de éste fármaco es de aproximadamente 85% de la dosis administrada, sin embargo, estudios realizados en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, han mostrado prolongación en la vida media de eliminación por lo que debe ajustarse la dosis en estos casos (11).

Pruebas de susceptibilidad han demostrado que Cefepime tiene actividad in vitro contra bacterias patógenas que causan infección del tracto respiratorio bajo, tracto urinario, piel y tejidos blandos, bacteremia e infecciones postoperatorias; éstas incluyen *Stafilococo aureus* (CMI 90=1.9 µg/ml), *Pseudomonas aeruginosa* (CMI 90=7.0µg/ml) y *Enterobacteriaceae* (CMI 90= 0.04-0.4 µg/ml), además Cefepime es activo en contra de la mayoría de gérmenes anaerobios, incluyendo aproximadamente al 50% de *Bacteroides sp* (11).

Diversos estudios sobre seguridad y farmacocinética en adultos voluntarios sanos, quienes han recibido dosis de 2 gramos diluidos en solución de cloruro de sodio administrados por vía intravenosa durante 30 minutos y en intervalos de cada 8 horas por 10 días, han demostrado tolerancia y evidencia de mínimos efectos adversos (12, 13).

La seguridad, tolerancia, farmacocinética y biodisponibilidad de Cefepime administrados por vía intramuscular, han sido también ampliamente estudiados (14-19).

Los efectos adversos atribuibles a Cefepime son de mínimos a moderados en severidad, ocurren en aproximadamente el 1% de los pacientes e incluyen diarrea, rash, náusea y cefalea. Al igual que otras cefalosporinas, los efectos adversos severos son raros e incluyen hipotensión, broncoespasmo, convulsiones y granulocitopenia (20).

Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación que tiene actividad contra organismos GMN, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* y *Proteus*, también tiene actividad contra cocos GMP incluyendo *Estafilococo aureus* no metilino resistente. La Ceftazidima, al igual que otras cefalosporinas, tiene actividad inhibiendo la síntesis de la pared celular; tras su administración parenteral se absorbe completamente, alcanzando rápidamente altas concentraciones en suero, tiene una vida media de 1.8 horas y baja unión a proteínas. La dosis diaria de Ceftazidima es de 1-6 gramos diarios dividido en 2 a 3 dosis. La administración de 1 gramo intravenoso de Ceftazidima nos muestra niveles de 87 µg/ml a los cinco minutos (21, 22).

La Ceftazidima es metabólicamente estable, se elimina casi por completo a través de la orina, por bilis se elimina menos del 1% y las bajas concentraciones a nivel intestinal reducen los riesgos de alteración de la flora normal (21, 22).

Dentro de sus reacciones adversas, que se presentan en menos del 1%, se observan flebitis, rash cutáneo, diarrea, náusea y vómito (21,22).



## MATERIAL Y METODOS

Es un estudio prospectivo, longitudinal, experimental y comparativo llevado a cabo del 1º de julio al 31 de octubre del 2000 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 y menores de 75 años de edad, con diagnóstico de neumonía bacteriana nosocomial, con o sin ventilación mecánica invasiva y con consentimiento informado por escrito. Se descartaron pacientes que hubiesen recibido previamente Cefepime o Ceftazidima por un cuadro infeccioso reciente, presencia de gérmenes fuera del espectro de los antibióticos en estudio, antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos, insuficiencia renal severa con depuración de creatinina  $<11$  ml/min e insuficiencia hepática severa.

Se formaron aleatoriamente dos grupos, el grupo experimental (A) recibió Cefepime a dosis de 2 gramos por vía intravenosa cada 8 horas durante 10 días y el grupo control (B) recibió Ceftazidima a dosis de 1 gramo por vía intravenosa cada 8 horas durante 10 días. En ambos grupos se tomaron cultivos de secreción bronquial previo al inicio del tratamiento y al final de este.

Se evaluó la eficacia clínica, definida por ausencia de sintomatología como fiebre, malestar general y presencia de secreciones bronquiales purulentas, la eficacia bacteriológica, definida por la negativización de los cultivos de secreción bronquial, los efectos adversos y la mortalidad hospitalaria.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 pacientes en el estudio, 17 (56.66%) hombres y 13 (43.33%) mujeres con edad promedio de  $50.3 \pm 16.6$  años (rango de 17 a 84 años). Los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron los siguientes: *Pseudomonas aeruginosa* 11 (36.66%), *Staphylococcus aureus* 11 (36.66%), *Acinetobacter* 3 (10%), *Citrobacter freundii* 3 (10%), *Escherichia Coli* 1 (3.33%) y *Enterobacter* 1 (3.33%). La tabla I muestra las características demográficas de ambos grupos.

El grupo A incluyó 15 pacientes, 9 (60%) hombres y 6 (40%) mujeres, con edad promedio de  $52.7 \pm 18.5$  años y con calificación de  $11 \pm 3.09$  puntos en la escala APACHE II. En este grupo los gérmenes más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* 6 (40%) y *Staphylococcus aureus* 4 (26.66%).

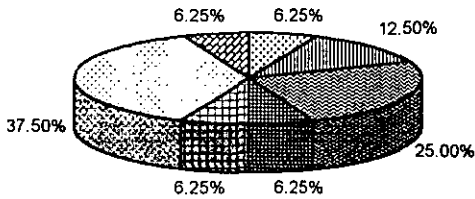
El grupo B incluyó 15 pacientes, 8 (53.33%) hombres y 7 (46.66%) mujeres, con edad promedio de  $47.8 \pm 14.7$  años y calificación de  $11.53 \pm 5.09$  puntos en la escala APACHE II. Los gérmenes más frecuentes en este grupo fueron *Staphylococcus aureus* 7 (46.66%) y *Pseudomonas aeruginosa* 5 (33.33%). Las gráficas 1 y 2 muestran la frecuencia de gérmenes encontrados en ambos grupos.

Trece (86.66%) pacientes del grupo A mostraron mejoría clínica contra 6 (40%) pacientes del grupo B ( $P = 0.023$ ). La mejoría bacteriológica se presentó en 11 (73.33%) pacientes del grupo A y en 3 (20%) pacientes del grupo B, con valor de  $P = 0.010$ . No se presentaron efectos adversos ni mortalidad en ninguno de los grupos. La tabla II muestra la comparación de resultados entre ambos grupos.

**TABLA I**  
**CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS**

Grupo	Sexo				Edad	APACHE II
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%		
Cefepime (A)	9	60	6	40	52.7±18.5	11±3.09
Ceftazidima (B)	8	53.33	7	46.66	47.8±14.7	11.53±5.09
Valor de P					0.429	0.733

**Gráfica 1**  
**Gérmenes del Grupo A**

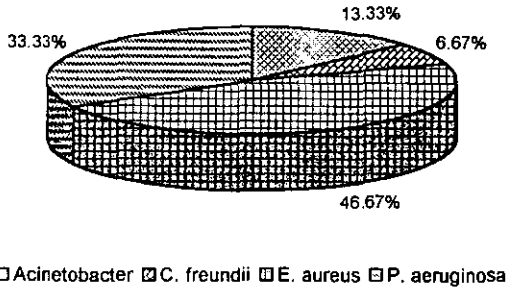


Acinetobacter  
 C. freundii  
 E. aureus  
 E. coli  
 Klebsiella  
 P. aeruginosa  
 Enterobacter

**TABLA II**  
**EFICACIA DE CEFEPIME vs CEFTAZIDIMA**

Grupo	Mejoría Clínica				Mejoría Bacteriológica			
	Si		No		Si		No	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Cefepime (A)</b>	13	86.66	2	13.33	11	73.33	4	26.66
<b>Ceftazidima (B)</b>	6	40	9	60	3	20	12	80
<b>Valor de P</b>	<b>0.023</b>				<b>0.010</b>			

**Gráfica 2**  
**Gérmenes del Grupo B**



## DISCUSION

El presente estudio muestra dos grupos muy homogéneos que han sido estudiados en el contexto del manejo de la neumonía bacteriana nosocomial con antibioticoterapia comparativa entre Cefepime y Ceftazidima como monoterapia. La comparación de la edad promedio entre ambos grupos tuvo un valor de  $P = 0.429$  y la calificación por escala APACHE II un valor de  $P = 0.733$ , los cuales no tienen significancia estadística, por lo que inferimos que no tienen ingerencia en los resultados finales.

Los esquemas de tratamiento en los grupos experimental y control se cumplieron de acuerdo a lo estipulado en el protocolo de investigación y aunque algunos pacientes requirieron mas tiempo de tratamiento antibiótico por haber tenido patologías infecciosas agregadas, sobre todo abdominal y/o de vías urinarias, los cultivos de control tomados como referencia para evaluar la mejoría bacteriológica se realizaron a los 10 días de terminada la participación del paciente en el estudio.

Los análisis de mejoría tanto clínica como bacteriológica nos muestran claras diferencias con significancia estadística, lo cual nos hace pensar que estas se deben probablemente al espectro de actividad y la resistencia de cepas patógenas a ambos antibióticos.

Se estima que del total de muertes intrahospitalarias, el 15% es debido a neumonía nosocomial (23). En este estudio no encontramos mortalidad atribuible a la neumonía, sin embargo, en otros estudios se reportan tasas de mortalidad directamente atribuibles a neumonía nosocomial que van del 33 al 50% (24).

Al igual que reportes previos de otras partes del mundo (23, 25, 26, 27), los gérmenes que con mayor frecuencia encontramos en nuestros pacientes fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, siendo los gérmenes a los que mayor mortalidad se les atribuye.

Las recomendaciones internacionales ofrecidas por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) para el tratamiento inicial de la neumonía nosocomial, varía de acuerdo a los días de hospitalización previo a la adquisición del cuadro infeccioso,

factores de riesgo como diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedades que comprometen el estado inmunológico, EPOC etc...pero en general el inicio del tratamiento es a base de cefalosporinas de tercera generación como monoterapia como en este caso la ceftazidima ( 25,26). En ningún consenso se menciona al Cefepime como antibiótico de primera elección y los resultados que hemos obtenido nos hacen pensar que este antibiótico podría considerarse dentro de los fármacos de primera línea por su espectro, eficacia y tolerabilidad.

Quizá se requieran estudios complementarios de costo-beneficio con mayor número de pacientes para determinar el desempeño real del Cefepime en la monoterapia inicial de la neumonía nosocomial.

## **CONCLUSIONES**

Cefepime, una cefalosporina de cuarta generación con espectro amplio contra bacterias GMP y GMN, es más eficaz que Ceftriaxona, tanto clínica como bacteriológicamente, como monoterapia en el tratamiento de pacientes con neumonía bacteriana nosocomial. Tiene mínimos efectos adversos y puede contribuir a disminuir la mortalidad asociada a este padecimiento.

# **ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Lode H, Schaberg T, Raffenberg M, Mauch H. Nosocomial pneumonia in the critical care unit. *Crit Care Clin.* 1998; 14: 119-33.
2. Young P, Ridley S. Ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, pathogenesis and prevention. *Anaesthesia.* 1999; 54: 1183-97.
3. Rello J, Díaz E, Roque M, Vallés J. Risk Factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159: 1742-46.
4. Cook DJ, Walther SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Int Med* 1998; 129:433-40.
5. Kirtland S, Corley D, Winterbauer R, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. *Chest* 1997; 112: 445-57
6. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KVJr. Patient selection for clinical investigation for ventilator-associated pneumonia: Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102: 553S-56S
7. Consensus Statement. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assesment and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995: 153: 1711-25.
8. Mandell, Douglas, Bennet. Principles and practice of infectious disease. 1990, chapter XX.
9. Pneumonia. *Emergency Medicine Clinics of North America.* 7(2); 1998: 258-59.
10. Manual of medical therapeutics. 26Ed. Department of Medicine at Washington University. Jul.1990.
11. Investigators Brochure, Cefepime. Bristol Myers Squibb company with appendices A,B,C,D and E.
12. Barbahaiya Re: Disposition of Cefepime in normal and renally impaired subjects. Bristol Myers Squibb internal report. 1989.



13. Knupp CA, Tenney J, Martin RE, Weidler DJ, Pittman KA. Safety, tolerance and pharmacokinetics of Cefepime administered intramuscularly to healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 1990; 30: 900-10.
14. Gubelmans EL, Matern EC, Maesen FPT. Cefepime versus ceftriaxone: a tolerance study by intramuscular injection. *Drug Ther Res*. 1990; 15: 124-26.
15. Jauregui K, Matzke D, Scott M, Minns P, Hagege T. Cefepime as treatment for osteomyelitis and other severe bacterial infections. *J.Antimicrob Chemoter*. 1993; 32 (suppl.B): 141-49.
16. Gouin F, Papaziani L, Martin C, Almanese J, Durbec O, Domart Y, Veyssier P, Leroy J, Gress JJ, Rolin C. A non-comparative study of the efficacy and tolerance of Cefepime in combination with amikacin in the treatment of severe infection in patients of intensive care. *J Antimicrob Chemoter*. 1993; 32 (suppl.B): 205-14.
17. Barckow D, Schwigon CD, Cefepime versus cefotaxime in the treatment of lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemoter*. 1993; 32 (suppl.B): 187-193.
18. Barradel LB, Bryson HM. Cefepime a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic, properties and therapeutic use. *Drugs*. 1994; 47 (3): 472-05.
19. Schaeffer M, Bacher K, Lode H, Borner K, Priesnitz M. Prospective randomized clinical study: Cefepime (Cep) vs. Mezcloclidin (Mez) plus sulbactam (Sul) in severe LRTI. Abstract presented at the XXX International Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1990.
20. Okamoto MP, Nakahiro RK, Cefepime: A new fourth generation cephalosporin. *Am J Hosp Pharm*. 1994; 51 (4): 463-77.
21. Mouton J, Hollander JD. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of **ceftazidime** in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994; 38: 931-936.
22. Van Dalen R, Vree TB, Baars AM, et al. Dosage adjustment for **ceftazidime** in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 597-605.

23. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Gilbert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-288.
24. Leu HS, Kaiser DL, Mori RF, Woolson RF. Hospital-Acquired pneumonia: attributable mortality and hospital stay. *Am J Epidemiol*; 129: 1258-1267.
25. Young P.j, Ridley S.A. Ventilator – associated pneumonia: Diagnosis, patogénesis and prevention. *Anaesthesia*, 1999; 54(12): 1183-1197.
26. Consensus statement: Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995;153: 1711-1725.
27. Kirtland H, Corley E, Wintwrbauer R, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. 1997; 112: 445-457.