

# Farmacocinética de cefepime en diversas poblaciones adultas: Revisión y Meta-análisis

Daniel S. Parra G.  
dsparrag@unal.edu.co

Farmacocinética poblacional en el manejo empírico de infecciones en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia.

Universidad Nacional de Colombia

08 de mayo de 2020

## Introducción

El cefepime es un antibiótico  $\beta$ -lactámico del grupo de las cefalosporinas de cuarta generación. Este cuenta con una amplia actividad contra bacterias Gram-negativas como Enterobacterias, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, o *Haemophilus influenzae*. El cefepime puede ser utilizado en infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* susceptible a la oxacilina, estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, y aquellos del grupo viridians [1].

En pacientes pediátricos, el cefepime tiene usos en el tratamiento de infecciones en diferentes tejidos y órganos, como [2]:

- infecciones de las vías respiratorias bajas, incluyendo neumonía y bronquitis.
- infecciones de las vías urinarias, complicadas (incluyendo pielonefritis) como no complicadas.
- infecciones de la piel y estructuras cutáneas.
- septicemia.
- terapia empírica para pacientes con neutropenia febril.
- meningitis bacteriana.

En adultos, el cefepime tiene indicaciones adicionales en el tratamiento de:

- infecciones intra-abdominales, incluyendo peritonitis e infecciones de las vías biliares.
- infecciones ginecológicas.

La acción antibiótica de cefepime depende de la penetración del mismo en estos órganos, y por esto es relevante conocer su farmacocinética. En diversas sub-poblaciones de pacientes, la farmacocinética de cefepime puede encontrarse alterada por diversas condiciones fisiopatológicas. En este documento, se presenta una revisión de la farmacocinética de cefepime en diversas poblaciones y condiciones fisiopatológicas, con énfasis en neutropenia febril y paciente crítico.

## 1. Métodos

### 1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios observacionales con reporte de parámetros farmacocinéticos estimados mediante métodos compartimentales, no compartimentales o poblacionales. Se aceptaron artículos que tuvieran los siguientes criterios de inclusión: (i) estudios en seres humanos; (ii) tratamiento con cefepime en administración parenteral (IM, IV, o SC); y (iii) reporte de parámetros farmacocinéticos y la desviación estándar

en su estimación. De manera adicional, se hizo una revisión cualitativa de estudios que evaluaron la penetración en tejidos del cefepime.

## 1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios en donde no se reportaron los parámetros farmacocinéticos, así como aquellos estudios provenientes de pacientes pediátricos o pacientes adultos con terapias de reemplazo renal.

## 1.3. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos de MEDLINE con el buscador Pubmed, así como en la base de datos de LILACS (*Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) y en el buscador Google Académico. Se buscaron estudios en humanos con los términos "farmacocinética cefepime".

Para Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ("Pharmacokinetic"[Mesh] OR "pharmacokinetics" [Subheading]) AND "Cefepime"[Mesh] AND "Humans"[Mesh], para Google Académico se utilizó: "pharmacokinetics" AND "cefepime", y para la base LILACS se utilizó: "Farmacocinética" AND "cefepime". Para Google Académico se realizó la extracción de los datos mediante la herramienta Harzing's Publish or Perish, y en los otros buscadores se utilizaron las herramientas incorporadas en los buscadores.

## 1.4. Extracción de datos

El tamizaje de estudios y selección final de los mismos se realizó mediante la herramienta Rayyan® [3]. En los artículos elegidos, se extrajeron los tamaños muestrales, parámetros farmacocinéticos como  $V_1$ ,  $V_2$ , CL, Q, y  $CL_{Renal}$  (aclaramiento por la ruta renal), así como la dosificación de cefepime u otras condiciones demográficas o clínicas relacionadas con los datos tomados.

Se extrajo el valor típico de los parámetros PK, así como su error estándar en la estimación, coeficiente de variación e intervalos de confianza del 95 %. Los parámetros relacionados con aclaramiento fueron extraídos en unidades de L/h, mientras que los relacionados con volumen de distribución mediante L. En los casos en que fue necesario, se realizó el recalcu del parámetro PK para un peso estándar de 70 kg.

## 1.5. Síntesis de datos y meta-análisis

Se realizó un metanálisis de efectos aleatorios teniendo en cuenta el valor medio y desviación estándar reportado en cada estudio. Para esto se utilizó el paquete METAFOR del lenguaje de programación R. Se reportaron los valores de los parámetros agregados para estudios en voluntarios sanos y estudios en pacientes, y para estos últimos se realizó el reporte de valores agregados por subgrupos como hospitalizados/quirúrgicos, críticos (UCI), neutropenia febril, obesos, ancianos, quemados, y pacientes con fibrosis quística. Se realizó el cálculo de  $I^2$  para evaluar la heterogeneidad en la agregación de los estudios, se consideró que si  $I^2$  era mayor de 50 % existía una variabilidad significativa en la evaluación.

# 2. Resultados

## 2.1. Identificación de estudios

Como se muestra en la Figura 1, se identificaron 296 estudios con los criterios de búsqueda en las bases de datos PUBMED ( $n = 170$ ), Google Académico ( $n = 119$ ), y LILACS ( $n = 7$ ). Se encontraron 241 estudios duplicados, durante la evaluación de títulos y abstracts se excluyeron  $n = 117$  estudios, y se excluyeron  $n = 24$  estudios adicionales durante la evaluación del texto completo de los mismos.

La razón de exclusión de estudios fue población no relevante ( $n = 66$ ), diseño no relevante ( $n = 41$ ), desenlace no relevante ( $n = 35$ ), tratamiento no relevante ( $n = 12$ ), sólo se encontró el abstract ( $n = 7$ ), y artículo en lenguaje extranjero ( $n = 3$ ). Entre los artículos excluidos por población no relevante se tenían 39 artículos en animales o *in vitro*, 14 en pacientes con terapia de reemplazo renal, y 13 en pacientes pediátricos.

## 2.2. Características de los estudios

Se encontraron 20 estudios sobre disposición de cefepime en tejidos para evaluación cualitativa, y 49 estudios con parámetros PK reportados para evaluación cuantitativa con meta-análisis. Entre los estudios con parámetros PK reportados para evaluación cuantitativa se encontraron estudios realizados en: voluntarios sanos ( $n = 9$ ), hospitalizados/quirúrgicos ( $n = 4$ ), obesos ( $n = 1$ ), quemados ( $n = 4$ ), críticos/estancia en UCI ( $n = 15$ ), pacientes con disfunción renal, sin terapias de reemplazo renal ( $n = 5$ ), fibrosis quística ( $n = 5$ ), y neutropenia febril ( $n = 5$ ).

## 2.3. Metabolismo y penetración celular

El cefepime es eliminado de manera primaria (80 %) por el riñón sin cambios, y es metabolizado principalmente como *N*-metilpirrolidina (NMP) que se convierte rápidamente a *N*-óxido, y una proporción aún menor como el 5,7-epímero de cefepime [1].

En un estudio *in vitro* con células polimorfonucleares se ha mostrado que el cefepime tiene la capacidad de ingresar en células fagocíticas, lo que potencia la actividad intracelular frente a *E coli* pero no frente a *S aureus* [4].

## 2.4. Penetración en tejidos

Se ha estudiado la penetración del cefepime en una serie de tejidos con el fin de determinar si tiene utilidad en diversos tipos de infecciones.

Se han realizado estudios de penetración en ampollas para estimar la cinética del cefepime durante infecciones de tejidos blandos y abscesos pequeños [5]. Un estudio con la formación de una ampolla inflamatoria (por aplicación de cantarida) ha mostrado que el cefepime tiene una penetración del 80.4% [6], mientras que otro con una ampolla formada de manera mecánica “no inflamatoria” ha mostrado una penetración de 79.3 % [5].

Se considera que el pulmón es un órgano que cuenta con un equilibrio rápido con el compartimento central. El porcentaje de penetración media de cefepime en la mucosa bronquial es 59.8 % (RSD 20.9 %) tras la administración de una dosis de 2000mg en 20 pacientes que se sometían a una broncoscopia con fibra óptica [7]. Un estudio PKPOP con 16 pacientes que se sometían a una cirugía pulmonar por epiteloma bronquial encontró que el ratio de concentraciones entre pulmón y plasma se encontraba entre 0.94 a 1.12 [8].

Un estudio en 20 pacientes adultos con neumonía bacteriana severa e intubados en UCI fue realizado para conocer las concentraciones de cefepime en el pulmón. A estos pacientes se les administró una dosis de 2g seguido de una infusión continua de 4g en 24 horas, y se les determinó la concentración de cefepime en plasma y fluido alveolar (BAL). Se observó que la penetración en el fluido que bordea el epitelio es cercana al 100 %, y se alcanzan concentraciones apropiadas para el tratamiento de Enterobacterias, que pueden ser insuficientes para el tratamiento de *P aeruginosa* [9].

La penetración en el SNC es moderada, en un estudio con 7 pacientes con drenajes ventriculares externos [10] se observó que la penetración en el SNC fue  $\sim 8.0$  % (4-34 %) medido por AUC, o 23 % (5-58 %) medido por  $C_{min}$  en plasma y fluido cerebrospinal.

En un grupo de pacientes que recibían una colecistectomía se realizó una medición de la concentración de cefepime en sitios como plasma, fluido peritoneal, fluido biliar y tejido apendicular [11]. Se determinaron ratios entre fluido peritoneal/plasma de  $2.10 \pm 2.33$ , fluido biliar/plasma de  $14.44 \pm 31.99$ , y tejido vesicular/plasma de  $1.44 \pm 1.82$ . Los autores concluyeron que el cefepime puede ser utilizado para el tratamiento de infecciones en el tracto biliar ya que alcanza concentraciones apropiadas en este sitio [11]. Otro estudio con 30 pacientes sometidos a cirugía en vías biliares, observó que el ratio entre plasma y tejido de vesiculobiliar era  $2.6 \pm 2.4$  [12]. Otro estudio en 4 pacientes muestra concentraciones adecuadas en fluidos pancreáticos [13], con un grado de penetración de  $\sim 37\%$ .

El cefepime cuenta con buena penetración en el tejido prostático (51 % - 1h, 42.8 % - 9h, 138.4 % - 18h) la cual puede aumentar con el tiempo (acumulación) [14].

En un estudio con 10 pacientes que se sometían a una cirugía de reemplazo de cadera, se realizó una medición de cefepime en plasma, hueso esponjoso, y hueso cortical. Se encontró una penetración excelente en el hueso esponjoso  $1.06 \pm 0.23$ , y el hueso cortical  $0.87 \pm 0.37$  [15].

Un estudio que comparaba la penetración de cefepime y ácido fusídico en diversos tejidos del corazón (válvulas, miocardio, pericardio, mediastino, y esternón) encontró una penetración adecuada en estos tejidos por parte del cefepime [16].

Un estudio en pacientes que se sometían a una cirugía vítrea, mostró que la penetración en el humor vítreo para cefepime es 2 %. Las concentraciones alcanzadas son útiles para el tratamiento de endoftalmitis causadas por Enterobacterias pero no para las causada por otros microorganismos más frecuentes (p.ej. Gram-positivos).

Un estudio en pacientes con infecciones de pie diabético mostró que la penetración en el tejido es casi completa 0.9 (0.6 - 1.1) [17].

## 2.5. Modelos farmacocinéticos

### 2.5.1. Aclaramiento CL

En el parámetro de aclaramiento de cefepime CL se observa una heterogeneidad importante ( $I^2 = 89.2\%$ ) en los estudios para los voluntarios sanos (ver Figura 2a). En esta población se tiene un CL agregado de 7.66 (IC95 % [7.29, 8.04]) L/h. Los estudios en voluntarios sanos muestran una similitud importante con diferencia particular en el caso del estudio de Burgess and Waldrep [18], el cual presentó una estimación alta en este parámetro. Por otra parte, en estudios con pacientes se encontró un CL agregado de 7.53 (IC95 % [6.91, 8.16]) L/h, el cual no difiere de manera significativa con la estimación en voluntarios sanos.

Una comparación de pacientes con neutropenia febril (8.03 (IC95 % [6.05, 10.02]) L/h) y pacientes críticos en UCI 7.04 (IC95 % [6.29, 8.16]) L/h, no muestra una diferencia significativa entre estas poblaciones (ver Figura 2b). En ambas subpoblaciones, se puede observar una alta variabilidad en la estimación de los parámetros, al comparar frente estudios de voluntarios sanos. La presencia de altos niveles de CL en algunos estudios podría deberse a la presencia de individuos con aclaramiento renal elevado [19]. En el análisis de estudios en pacientes con disfunción renal se observa una disminución consistente y progresiva de CL con la disminución del aclaramiento renal de creatinina CrCL. Este comportamiento se debe a que el cefepime se elimina principalmente a través de los riñones sin modificaciones y por medio de filtración glomerular [1].

Un análisis de metaregresión muestra una relación directamente proporcional entre CrCL de creatinina y CL de cefepime, con una pendiente de  $0.865 \pm 0.084$ , e intercepto de  $0.463 \pm 0.298$  L/h<sup>1</sup> (ver Figura 4). Estos resultados muestran que CrCL debe ser escogida como un covariable de ajuste de CL en las fase

<sup>1</sup>El CrCL estimado para subgrupo fue tomado como el valor medio reportado en la mayoría de los estudios, en el caso de no estar reportado se tomo como valor medio el promedio entre los límites del rango promedio, y para pacientes anúricos se tomo como 0 a CrCL

tempranas de modelamiento de la farmacocinética poblacional de cefepime. Este resultado fue confirmado por el estudio de Jonckheere et al. [53] en donde se probaron diversos métodos de evaluación de la función renal como factores predictivos de CL de cefepime.

Un estudio en pacientes ancianos [27] de ambos sexos con edades entre  $67 \pm 2$  años (hombres) y  $69 \pm 5$  años (mujeres) muestra que el valor de CL en este grupo es menor (4.85 (IC95 % [4.41, 5.30]) L/h) que el promedio en estudios de voluntarios sanos, y esto puede deberse a un menor CrCL en esta población. Los pacientes con fibrosis quística tienen la tendencia a valores altos de CL en comparación con voluntarios sanos 9.09 (IC95 % [7.60, 10.59]) L/h. Los estudios en pacientes hospitalizados y quirúrgicos muestran valores menores de CL 5.69 (IC95 % [4.55, 6.83]) L/h. Un estudio en pacientes obesos muestra una tendencia a valores altos de CL [32]. Los estudios en pacientes quemados muestra que los mismos presentan niveles similares 8.08 (IC95 % [7.18, 8.99]) L/h a los presentados por voluntarios sanos.

### 2.5.2. Volumen de distribución de compartimento central $V_1$

En estudios con voluntarios sanos se observaron valores agregados de  $V_1$  de 17.52 (IC95 % [16.45, 18.60]) L. Mientras que en estudios con pacientes se encontraron valores mayores de 20.08 (IC95 % [18.24, 21.92]) L (ver Figura 6). En estudios en pacientes críticos (UCI) se observó una mayor variabilidad en los valores de  $V_1$  estimados 21.8 (IC95 % [17.06, 26.54]) L, y en muchos de los estudios se encontró una tendencia a valores altos de  $V_1$ . De manera similar al caso anterior, se mostró un aumento en el valor de  $V_1$  para pacientes con neutropenia febril (ver Figura 2b).

A diferencia de CL, no se encontró una relación significativa de  $V_1$  con el grado de función renal estimada por CrCL, en pacientes con disfunción renal, pero si se encuentra un mayor grado de variabilidad en la estimación en comparación con individuos sanos, sobretudo en el estudio de Tam et al. [55]. En el análisis de subpoblaciones se muestra que los pacientes con obesidad 24.59 (IC95 % [20.38, 28.80]) L [32] o quemaduras 23.69 (IC95 % [19.13, 28.25]) L muestran valores altos de  $V_1$  en comparación con individuos sanos. Los pacientes con edad avanzada, fibrosis quística u hospitalización no muestran diferencias importantes en  $V_1$ , en comparación con voluntarios sanos.

### 2.5.3. Aclaramiento intercompartimental $Q$ y volumen de distribución periférico $V_2$

Los parámetros  $Q$  y  $V_2$  son específicos de modelos de varios compartimentos, y estos no fueron obtenidos en voluntarios sanos debido a la metodología de estimación en esos estudios se basaba en análisis no compartimentales. El aclaramiento intercompartimental  $Q$  tiene un valor agregado de 11.84 (IC95 % [3.10, 20.57]) L/h en los estudios en los que se reportó (ver Figura 7). Este valor agregado que se observa es influenciado por el estudio de Roos et al. [45] realizado en pacientes en UCI, que tiene un valor de  $Q$  alto, el resto de los estudios tiene un valor concordante.

Los valores de  $V_2$  reportados por los estudios fueron concordantes, y en muchos casos menores a los reportados para  $V_1$ . El valor agregado para  $V_2$  en los estudios fue 11.12 (IC95 % [9.47, 12.76]) L (ver Figura 8). Sólo en el estudio de Sprauten [60] se reportaron valores de  $V_2$  mayores al resto de los estudios.

## 3. Discusión

Se identificaron 69 estudios con resultados de farmacocinética reportada en las poblaciones de interés. De estos, se encontraron 20 estudios que reportaban aspectos sobre la distribución de cefepime en varios tejidos, y 49 estudios con parámetros PK reportados para cefepime mediante estrategias de modelamiento. Los resultados permiten conocer estimaciones *a priori* de los parámetros farmacocinéticos de cefepime en diversas subpoblaciones, lo cual es útil en el trabajo de modelamiento actual. Para estudios en pacientes se encontraron valores agregados de  $V_1$  y  $V_2$  de 20.08 (IC95 % [18.24, 21.92]) L y 11.12 (IC95 % [9.47, 12.76]) L de manera respectiva.

Para CL y Q se encontraron valores agregados de 7.53 (IC95 % [6.91, 8.16]) L/h y 11.84 (IC95 % [3.10, 20.57]) L/h de manera respectiva, en estudios en pacientes. Este estudio permite confirmar la relación que existe entre el aclaramiento de creatinina (que mide el estado de filtración glomerular) con el aclaramiento CL de cefepime, y esto permite considerarla como una covariable relevante en su modelamiento. Este hallazgo es similar al encontrado en estudios con determinación simultánea en plasma y orina para cefepime, donde se ha encontrado que el aclaramiento no renal es muy bajo para este fármaco [20, 21, 22, 27, 51].

Esta revisión tiene como fortaleza que utilizó una estrategia de búsqueda sistemática, aunque no se pudo acceder a otras bases como EMBASE y Cochrane Database que se utilizan de manera amplia, en análisis secundarios de literatura. Otra fortaleza radica en la gran cantidad de estudios encontrados en las poblaciones de interés ( $n = 49$ ) lo que permite obtener un panorama sobre la farmacocinética de cefepime en seres humanos y en varias subpoblaciones.

La principal limitación de este estudio es que no se pudo evaluar la calidad de cada estudio, debido a que no existen estrategias para ello en el campo farmacocinético. Otra limitación importante es que en algunos estudios no se tenía un reporte en el error estándar de estimación de los parámetros, por lo cual fue necesario obtenerlo a partir de los intervalos de confianza reportados en cada estudio. Otra limitación es que los estudios reportados no fueron reportados mediante farmacocinética poblacional con un método estándar y en algunos casos se utilizaron métodos no compartimentales (NCA). El análisis NCA puede generar un sesgo en la estimación del valor medio de los parámetros y su error estándar de estimación. Los pacientes en los diversos estudios pudieron contener covariables que alteraran o explicaran a los parámetros y esto pudo generar una variabilidad alta en algunos estudios.

Se identificó que en algunas poblaciones (p.ej. pacientes obesos y edad avanzada) no existe suficiente documentación de la farmacocinética de cefepime, por lo cual sigue siendo un campo de investigación abierto para la obtención de modelos de farmacocinética poblacional bien validados, y posteriores estudios farmacodinámicos para conocer si se requiere ajustes de dosis.

En conclusión, se muestra que los parámetros farmacocinéticos son similares en estudios en voluntarios sanos, y en algunas subpoblaciones se observan diferencias significativas en este comportamiento que podrían requerir ajustes de dosificación. Se confirma la presencia de una relación intrínseca entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de cefepime, lo cual hace a CrCL una covariable importante en los modelos PK de cefepime.

## 4. Referencias

- [1] Andrea Endimiani, Federico Perez, and Robert A. Bonomo. Cefepime: A reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 6(6):805–824, 2008.
- [2] Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Trámites en Línea - Consulta Datos de Productos, 2016. URL [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
- [3] Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst. Rev.*, 5(1):5:210, 2016.
- [4] H. Pruul and P. J. McDonald. Uptake of cefepime by phagocytosing polymorphonuclear neutrophils and subsequent intracellular killing. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40(8):1870–1874, 1996.
- [5] D. Kalman, S. L. Barriere, and B. L. Johnson. Pharmacokinetic disposition and bactericidal activities of cefepime, ceftazidime, and cefoperazone in serum and blister fluid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36(2):453–457, 1992.
- [6] K. J. Nye, Y. G. Shi, J. M. Andrews, and R. Wise. Pharmacokinetics and tissue penetration of cefepime. *J. Antimicrob. Chemother.*, 24(1):23–28, 1989.

- [7] D. Chadha, R. Wise, D. R. Baldwin, J. M. Andrews, J. P. Ashby, and D. Honeybourne. Cefepime concentrations in bronchial mucosa and serum following a single 2 gram intravenous dose. *J. Antimicrob. Chemother.*, 25(6):959–963, 1990.
- [8] D. Breilh, M. C. Saux, C. Delaisement, A. Fratta, D. Ducint, J. F. Velly, and L. Couraud. Pharmacokinetic population study to describe cefepime lung concentrations. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 14(2): 69–74, 2001.
- [9] Emmanuel Boselli, Dominique Breilh, Frédéric Duflo, Marie Claude Saux, Richard Debon, Dominique Chassard, and Bernard Allaouchiche. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of cefepime administered in continuous infusion in critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Crit. Care Med.*, 31(8):2102–2106, 2003.
- [10] Denise H. Rhoney, Vincent H. Tam, Dennis Parker, Peggy S. McKinnon, and William M. Coplin. Disposition of cefepime in the central nervous system of patients with external ventricular drains. *Pharmacotherapy*, 23(3):310–314, 2003.
- [11] Mark P. Okamoto, Mark A. Gill, Randall K. Nakahiro, Alfred Chin, Albert E. Yellin, Thomas V. Berne, David A. Sclar, Catherine A. Knupp, Peter N.R. Heseltine, and Maria D. Appleman. Tissue concentrations of cefepime in acute cholecystitis patients. *Ther. Drug Monit.*, 14(3):220–225, 1992.
- [12] George Petrikos, Miltiadis Kastanakis, Antonios Markogiannakis, Seraphim Kastanakis, Elias Bastounis, Papachristodoulou Antonios, George L. Daikos, and Nicholas Katsilambros. Pharmacokinetics of cefepime in bile and gall bladder tissue after prophylactic administration in patients with extrahepatic biliary diseases. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 27(4):331–334, 2006.
- [13] R. Dencserie, M. P. Dellion-Lozingue, T. Yzet, B. Lepointe, L. Hary, R. Badoui, P. Verhaeghe, M. Andrejak, and J. L. Dupas. Pancreatic concentrations of cefepime. *J. Antimicrob. Chemother.*, 47(5): 711–713, 2001.
- [14] D. Arkell, M. Ashrap, J. M. Andrews, and R. Wise. An evaluation of the penetration of cefepime into prostate tissue in patients undergoing elective prostatectomy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 29(4): 473–474, 1992.
- [15] Dominique Breilh, E. Boselli, J. C. Bel, D. Chassard, M. C. Saux, and B. Allaouchiche. Diffusion of cefepime into cancellous and cortical bone tissue. *J. Chemother.*, 15(2):134–138, 2003.
- [16] K. Kanellakopoulou, D. Tselikos, E. Giannitsioti, E. J. Giamarellos-Bourboulis, E. Apostolakis, C. Lolas, and H. Giamarellou. Pharmacokinetics of fusidic acid and cefepime in heart tissues: Implications for a role in surgical prophylaxis. *J. Chemother.*, 20(4):468–471, 2008.
- [17] Wonhee So, Joseph L. Kuti, Ashley Shepard, James Nugent, and David P. Nicolau. Tissue penetration and exposure of cefepime in patients with diabetic foot infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 47(3): 247–248, 2016.
- [18] David S. Burgess and Travis Waldrep. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin. Ther.*, 24(7): 1090–1104, 2002.
- [19] Andrew A. Udy, Jason A. Roberts, and Jeffrey Lipman. *Antibiotic Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Considerations in the Critically Ill*. Springer Nature Singapore, Melbourne, Australia, 1 edition, 2018.
- [20] R. H. Barbhaiya, S. T. Fogue, C. R. Gleason, C. A. Knupp, K. A. Pittman, D. J. Weidler, and R. R. Martin. Safety, tolerance, and pharmacokinetic evaluation of cefepime after administration of single intravenous doses. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34(6):1118–1122, 1990.
- [21] R. H. Barbhaiya, S. T. Fogue, C. R. Gleason, C. A. Knupp, K. A. Pittman, D. J. Weidler, H. Movahhed, J. Tenney, and R. R. Martin. Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administrations in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36(3):552–557, 1992.
- [22] R. H. Barbhaiya, C. A. Knupp, and K. A. Pittman. Effects of age and gender on pharmacokinetics of cefepime. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36(6):1181–1185, 1992.

- [23] James C. Garrelts and David J. Wagner. The pharmacokinetics, safety, and tolerance of cefepime administered as an intravenous bolus or as a rapid infusion. *Ann. Pharmacother.*, 33(12):1258–1261, 1999.
- [24] Paul Walker, Melinda N. Neuhauser, Vincent H. Tam, Jie S. Willey, J. Lynn Palmer, Eduardo Bruera, and Randall A. Prince. Subcutaneous administration of cefepime. *J. Pain Symptom Manage.*, 30(2): 170–174, 2005.
- [25] K. Bächer, M. Schaeffer, H. Lode, C. E. Nord, K. Borner, and P. Koeppe. Multiple dose pharmacokinetics, safety, and effects on faecal microflora, of cefepime in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.*, 30(3):365–375, 1992.
- [26] Monchana Nawakitangsarn, Sutep Jaruratanasirikul, Athiphat Banjongjit, Wibul Wongpoowarak, and Maseetoh Samaeng. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics analysis to optimize dosing regimens of cefepime. *Lat. Am. J. Pharm.*, 37(4):753–758, 2018.
- [27] Rashmi H. Barbhuiya, Catherine A. Knupp, James Tenney, R. Russell Martin, Donald J. Weidler, and Kenneth A. Pittman. Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of Cefepime Administered Intramuscularly to Healthy Subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 30(10):900–910, 1990.
- [28] Thomas P. Lodise, Denise H. Rhoney, Vincent H. Tam, Peggy S. McKinnon, and George L. Drusano. Pharmacodynamic profiling of cefepime in plasma and cerebrospinal fluid of hospitalized patients with external ventriculostomies. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 54(3):223–230, 2006.
- [29] S. Christian Cheatham, Katherine M. Shea, Daniel P. Healy, Melissa L. Humphrey, Megan R. Fleming, Matthew F. Wack, David W. Smith, Kevin M. Sowinski, and Michael B. Kays. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by prolonged infusion in hospitalised patients. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 37(1):46–50, 2011.
- [30] Kazuko Higuchi, Kazuro Ikawa, Kayo Ikeda, Hiroki Ohge, Taijiro Sueda, Hitoshi Houchi, and Norifumi Morikawa. Peritoneal pharmacokinetics of cefepime in laparotomy patients with inflammatory bowel disease, and dosage considerations for surgical intra-abdominal infections based on pharmacodynamic assessment. *J. Infect. Chemother.*, 14(2):110–116, 2008.
- [31] J M Kovarik, J C ter Maaten, C M Rademaker, M Deenstra, I M Hoepelman, H C Hart, G R Matzke, and J Verhoef. Pharmacokinetics of cefepime in patients with respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34(10):1885–1888, oct 1990.
- [32] Barrie S. Rich, Rebecca Keel, Vanessa P. Ho, Harma Turbendian, Cheguevara I. Afaneh, Gregory F. Dakin, Alfons Pomp, David P. Nicolau, and Philip S. Barie. Cefepime dosing in the morbidly obese patient population. *Obes. Surg.*, 22(3):465–471, 2012.
- [33] E. Sampol, Alexis Jacquet, Marc Viggiano, Victor Bernini, Jean-Claude Manelli, Bruno Lacarelle, and Allain Durand. Plasma, urine and skin pharmacokinetics of cefepime in burns patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 46(2):315–317, 2000.
- [34] Charles R. Bonapace, Roger L. White, Lawrence V. Friedrich, E. Douglas Norcross, and John A. Bosso. Pharmacokinetics of cefepime in patients with thermal burn injury. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43(12):2848–2854, 1999.
- [35] J. M. Conil, B. Georges, M. Lavit, T. Seguin, I. Tack, K. Samii, G. Chabanon, G. Houin, and S. Saivin. Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: The importance of age and creatinine clearance. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 45(10):529–538, 2007.
- [36] Karin Vera López. *Monitoramento terapeutico e modelagem farmacocinetica de antimicrobiano em pacientes queimados da unidades de terapia intensiva*. Thesis, Universidade de São Paulo, 2009.
- [37] Thomas M. Chapuis, Eric Giannoni, Paul A. Majcherczyk, René Chioléro, Marie Denise Schaller, Mette M. Berger, Saskia Bolay, Laurent A. Décosterd, Denis Bugnon, and Philippe Moreillon. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit. Care*, 14(2):1–10, 2010.



- [38] H. Kieft, A. I.M. Hoepelman, A. Struyvenberg, A. I.M. Hoepelman, A. I.M. Hoepelman, J. Verhoef, A. Van Dijk, C. A. Knupp, and J. M. Branger. Pharmacokinetics of cefepime in patients with the sepsis syndrome. *J. Antimicrob. Chemother.*, 32(1993):117–122, 1993.
- [39] Isabelle K. Delattre, Flora T. Musuamba, Philippe Jacqmin, Fabio S. Taccone, Pierre-François Laterre, Roger K. Verbeeck, Frédérique Jacobs, and Pierre Wallemacq. Population pharmacokinetics of four  $\beta$ -lactams in critically ill septic patients comedicated with amikacin. *Clin. Biochem.*, 45(10-11): 780–786, 2012.
- [40] C.R. Frei and David S. Burgess. Continuous infusion  $\beta$ -lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 11(5):418, 2005.
- [41] B. Georges, J. M. Conil, P. Cougot, J. F. Decun, M. Archambaud, T. Seguin, G. Chabanon, C. Virenque, G. Houin, and S. Saivin. Cefepime in critically ill patients: Continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 43(8):360–369, 2005.
- [42] Lynn E. Kassel, Edward T. Van Matre, Charles J. Foster, Douglas N. Fish, Scott W. Mueller, Deb S. Sherman, Michael F. Wempe, Robert MacLaren, Robert T. Neumann, and Tyree H. Kiser. A Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Every 8-Hour and 12-Hour Dosing Strategies of Vancomycin and Cefepime in Neurocritically ill Patients. *Pharmacotherapy*, 38(9):921–934, 2018.
- [43] J. Lipman, S. C. Wallis, and C. Rickard. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: Pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43(10):2559–2561, 1999.
- [44] R. S. Malone, D. N. Fish, E. Abraham, and I. Teitelbaum. Pharmacokinetics of cefepime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45(11): 3148–3155, 2001.
- [45] Juliana F. Roos, Jurgen Bulitta, Jeffrey Lipman, and Carl M J Kirkpatrick. Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units. *J. Antimicrob. Chemother.*, 58(5):987–993, 2006.
- [46] Anthony M. Nicasio, Robert E. Ariano, Sheryl A. Zelenitsky, Aryun Kim, Jared L. Crandon, Joseph L. Kuti, and David P. Nicolau. Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 53(4):1476–1481, 2009.
- [47] Jason A. Roberts, Steven A.R. Webb, and Jeffrey Lipman. Cefepime versus ceftazidime: considerations for empirical use in critically ill patients. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 29(2):117–128, 2007.
- [48] Jeffrey Lipman, Steven C. Wallis, and Robert J. Boots. Cefepime versus cefpirome: The importance of creatinine clearance. *Anesth. Analg.*, 97(4):1149–1154, 2003.
- [49] B. Georges, J.-M. Conil, T. Seguin, E. Dieye, P. Cougot, J.-F. Decun, M. Lavit, K. Samii, G. Houin, and S. Saivin. Cefepime in intensive care unit patients: Validation of a population pharmacokinetic approach and influence of covariables. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 46(04):157–164, apr 2008.
- [50] Fabio Silvio Taccone, Pierre-françois Laterre, Thierry Dugernier, Herbert Spapen, Isabelle Delattre, Xavier Wittebole, Daniel De Backer, Brice Layeux, Pierre Wallemacq, Jean-louis Vincent, and Frédérique Jacobs. Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care*, 14(R126):1–9, 2010.
- [51] Rashmi H. Barbhaiya, Catherine A. Knupp, S. Thomas Fogue, Gary R. Matzke, David R.P. Guay, and Kenneth A. Pittman. Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 48(3):268–276, 1990.
- [52] Evan Zasowski, Christopher M. Bland, Vincent H. Tam, and Thomas P. Lodise. Identification of optimal renal dosage adjustments for high-dose extended-infusion cefepime dosing regimens in hospitalized patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 70(3):877–881, 2015.

- [53] Stijn Jonckheere, Nikolaas De Neve, Hans De Beenhouwer, Mario Berth, An Vermeulen, Jan Van Bocxlaer, and Pieter Colin. A model-based analysis of the predictive performance of different renal function markers for cefepime clearance in the ICU. *J. Antimicrob. Chemother.*, 71(9):2538–2546, 2016.
- [54] J. Cronqvist, I. Nilsson-Ehle, B. Oqvist, and S. R. Norrby. Pharmacokinetics of cefepime dihydrochloride arginine in subjects with renal impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36(12):2676–2680, 1992.
- [55] Vincent H Tam, Peggy S Mckinnon, Ronda L Akins, George L Drusano, and Michael J Rybak. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime in Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother.*, 47(6):1853–1861, 2003.
- [56] Bettina A. Hamelin, Nathalie Moore, Catherine A. Knupp, Michel Ruel, François Vallée, and Marc LeBel. Cefepime Pharmacokinetics in Cystic Fibrosis. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, 13(5):465–470, 1993.
- [57] Adriano G. Arguedas, Harris R. Stutman, Margaret Zaleska, Catherine A. Knupp, Melvin I. Marks, and Eliezer Nussbaum. Cefepime: Pharmacokinetics and Clinical Response in Patients With Cystic Fibrosis. *Am. J. Dis. Child.*, 146(7):797–802, 1992.
- [58] C. E. Huls, R. A. Prince, D. K. Seilheimer, and J. A. Bosso. Pharmacokinetics of cefepime in cystic fibrosis patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37(7):1414–1416, 1993.
- [59] Emily E. Han, Paul M. Beringer, Pål Falch, Stan Louie, Purush Rao, Bertrand Shapiro, and Mark Gill. Pilot study of continuous infusion cefepime in adult patients with cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 57(5):1017–1019, 2006.
- [60] Pål Falck Sprauten. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous infusion of cefepime in cystic fibrosis patients, and stability of cefepime during simulated continuous infusion administration.* PhD thesis, University of Southern California USA, 2002.
- [61] Nathaniel J. Rhodes, Meagan E. Grove, Patrick J. Kiel, J. Nicholas O'Donnell, Laura K. Whited, Dusten T. Rose, David R. Jones, and Marc H. Scheetz. Population pharmacokinetics of cefepime in febrile neutropenia: implications for dose-dependent susceptibility and contemporary dosing regimens. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 50(3):482–486, 2017.
- [62] Laura Whited, Meagan Grove, Dusten Rose, Nathaniel J. Rhodes, Marc H. Scheetz, J. Nicholas O'Donnell, Jessica Neeb, Kelli Thoele, David R. Jones, Christopher Lowe, Dawn Moore, and Patrick J. Kiel. Pharmacokinetics of Cefepime in Patients with Cancer and Febrile Neutropenia in the Setting of Hematologic Malignancies or Hematopoietic Cell Transplantation. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, 36(9):1003–1010, sep 2016.
- [63] Fekade Bruck Sime, Michael S. Roberts, Ing Soo Tiong, Julia H. Gardner, Sheila Lehman, Sandra L. Peake, Uwe Hahn, Morgyn S. Warner, and Jason A. Roberts. Adequacy of High-Dose Cefepime Regimen in Febrile Neutropenic Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 59(9):5463–5469, 2015.
- [64] Yoshiko Yamashita, Hidekazu Kamiyama, Asuka Yamamoto, Hiroki Kanoh, Yoshimitsu Yuhki, Akira Ueda, Yukari Kawamoto, Yoshikazu Gotoh, and Satoshi Yamamoto. Relationship between PK/PD of Cefepime and Clinical Outcome in Febrile Neutropenic Patients with Normal Renal Function. *Yakugaku Zasshi*, 136(12):1641–1649, 2016.
- [65] Dong Gun Lee, Su Mi Choi, Jin Hong Yoo, Dong Seok Yim, Kyun Seop Bae, Wan Shik Shin, and Chun Choo Kim. Population pharmacokinetics of cefepime in febrile neutropenic patients. *J. Korean Soc. Clin. Pharmacol. Ther.*, 11(1):23–29, 2003.
- [66] Mark P. Okamoto, Alfred Chin, Mark A. Gill, Albert E. Yellin, Thomas V. Berne, Peter N.R. Heseltine, Maria D. Appleman, Catherine A. Knupp, and David A. Sclar. Analysis of Cefepime Tissue Penetration Into Human Appendix. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, 11(5):353S–358S, 1991.

- [67] Qiaoqiao Zhu, Xin Gao, Mark D. Brown, Frank Eismont, and Weiyong Gu. Transport of Vancomycin and Cefepime into Human Intervertebral Discs: Quantitative Analyses. *Spine (Phila. Pa. 1976).*, 44 (17):E992–E999, 2019.
- [68] Cengiz Aras, Akif Ozdamar, Recep Ozturk, Murat Karacorlu, and Sehirbay Ozkan. Intravitreal penetration of cefepime after systemic administration to humans. *Ophthalmologica*, 216(4):261–264, 2002.

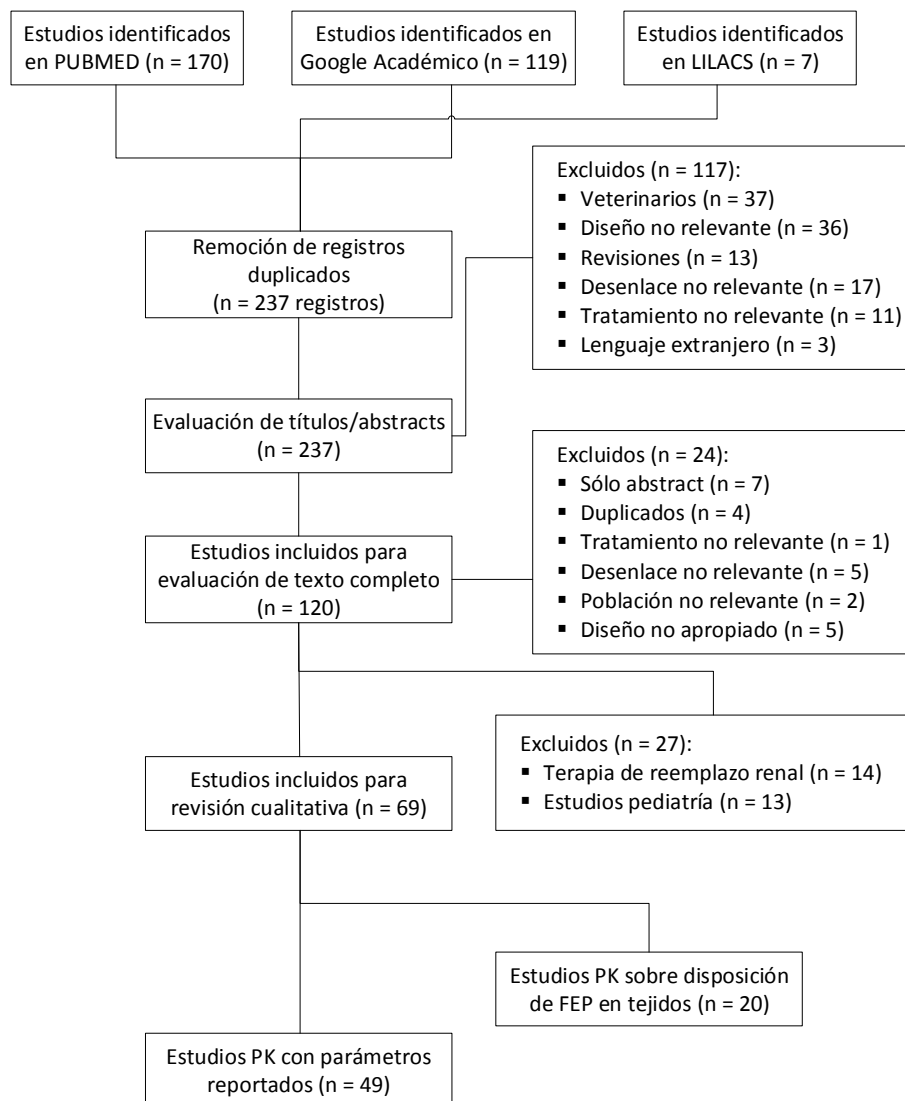
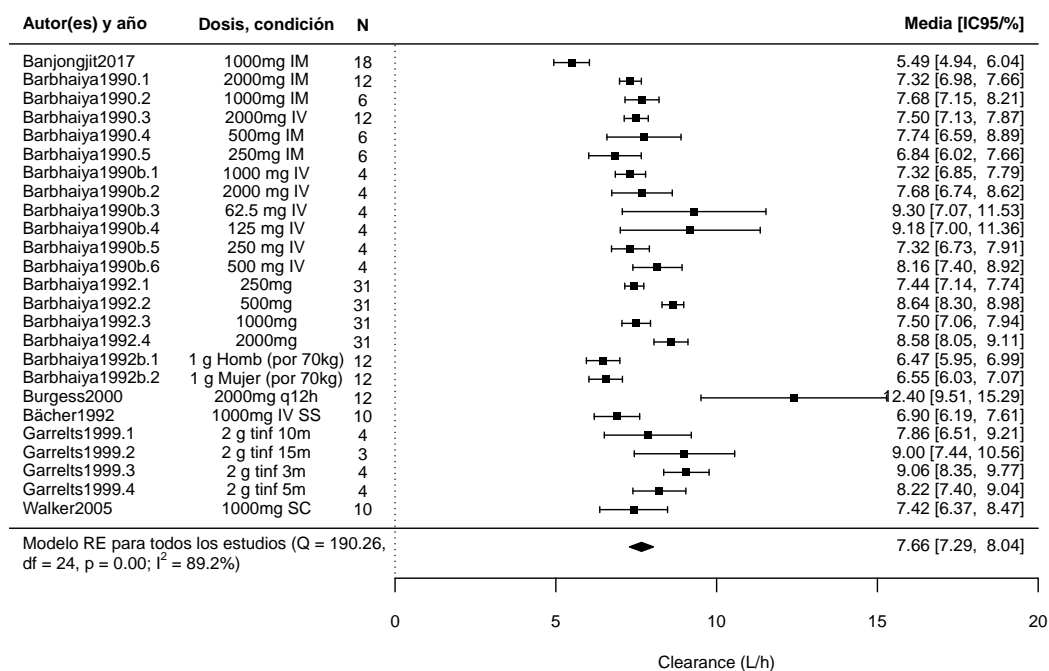
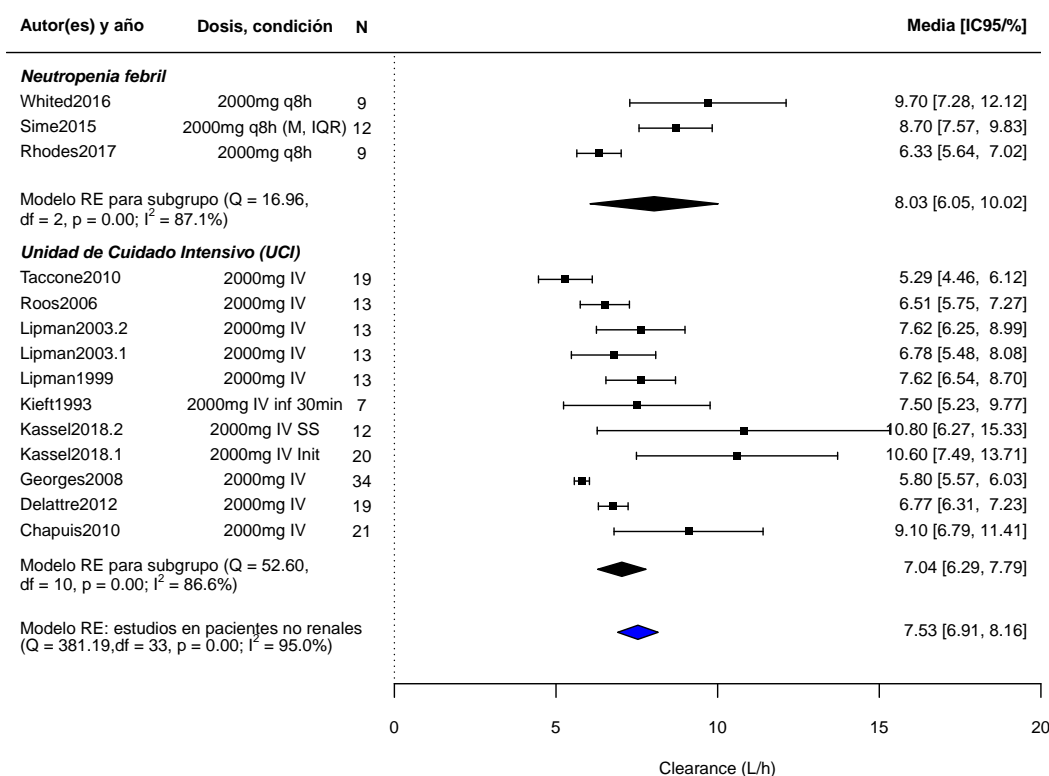


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios

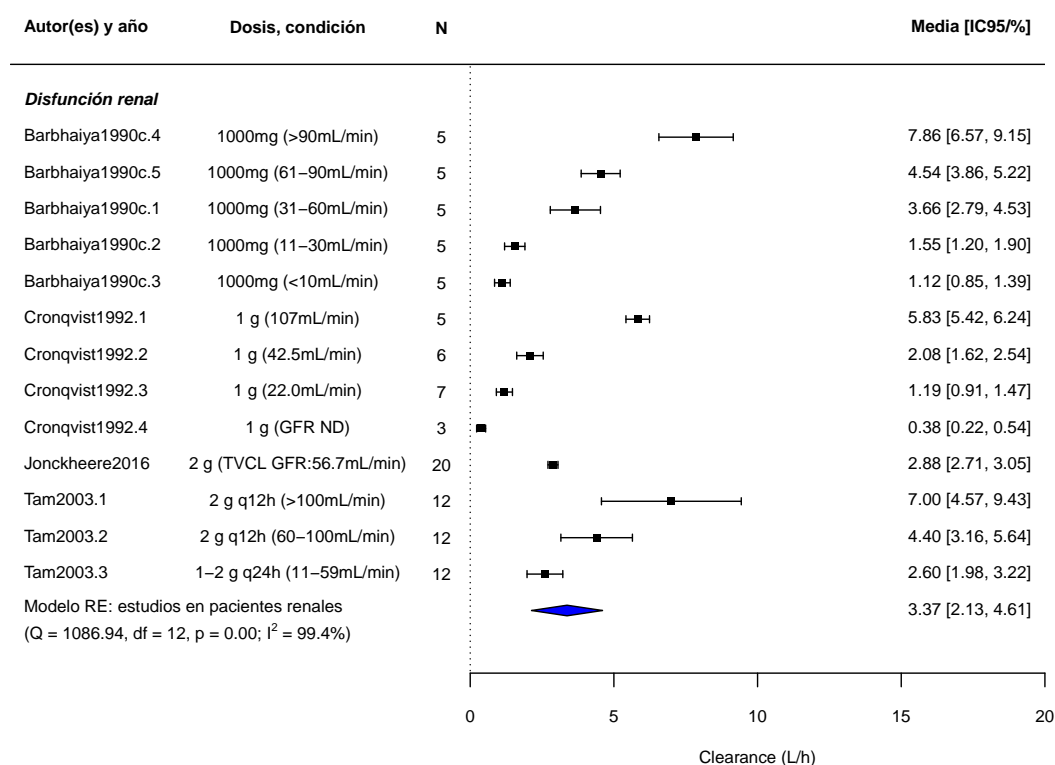


(a) Voluntarios sanos.

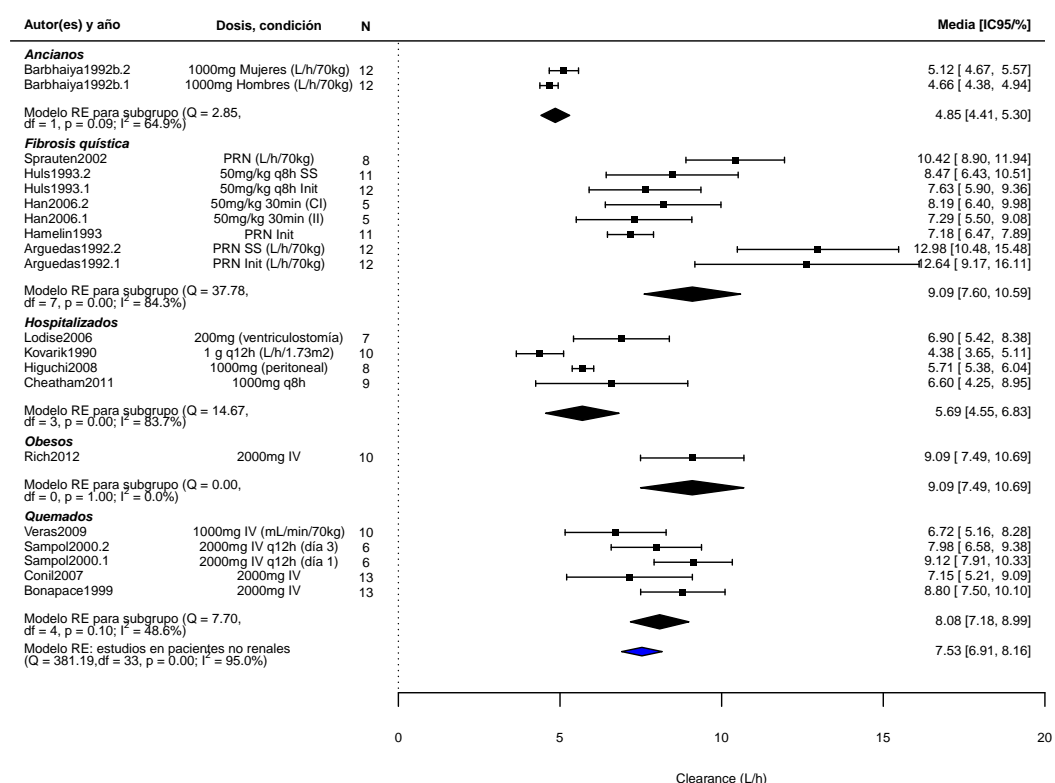


(b) Pacientes de UCI o con NF.

Figura 2: Diagrama de bosque de CL en estudios de cefepime en voluntarios sanos, pacientes críticos, y con Neutropenia Febril.



(a) Pacientes con disfunción renal.



(b) Otras poblaciones.

Figura 3: Diagrama de bosque de CL en estudios de cefepime en pacientes con disfunción renal y otras poblacionales especiales.

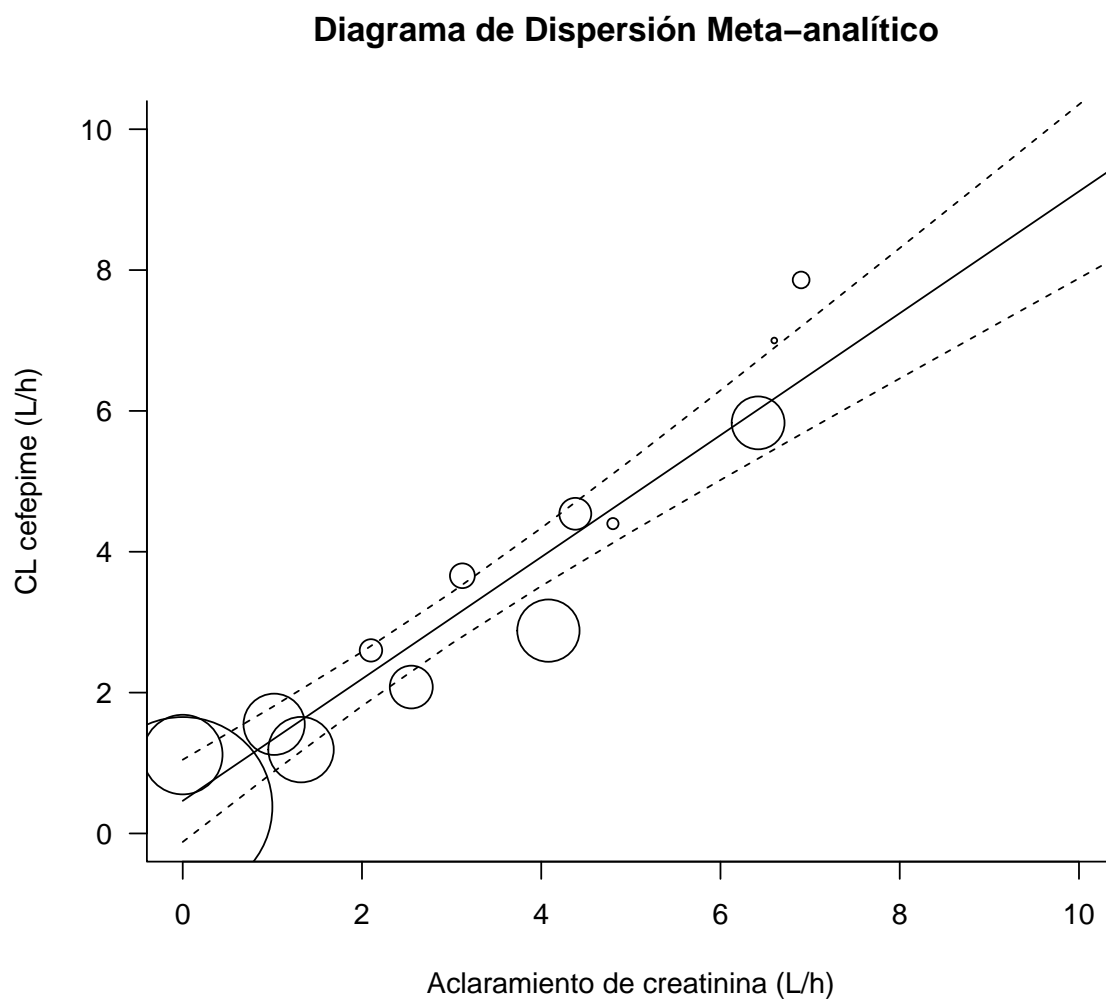


Figura 4: Análisis de meta-regresión que usa el aclaramiento renal como moderador. Los diámetros de los círculos son inversamente proporcionales a la error estándar de estimación en cada estudio.

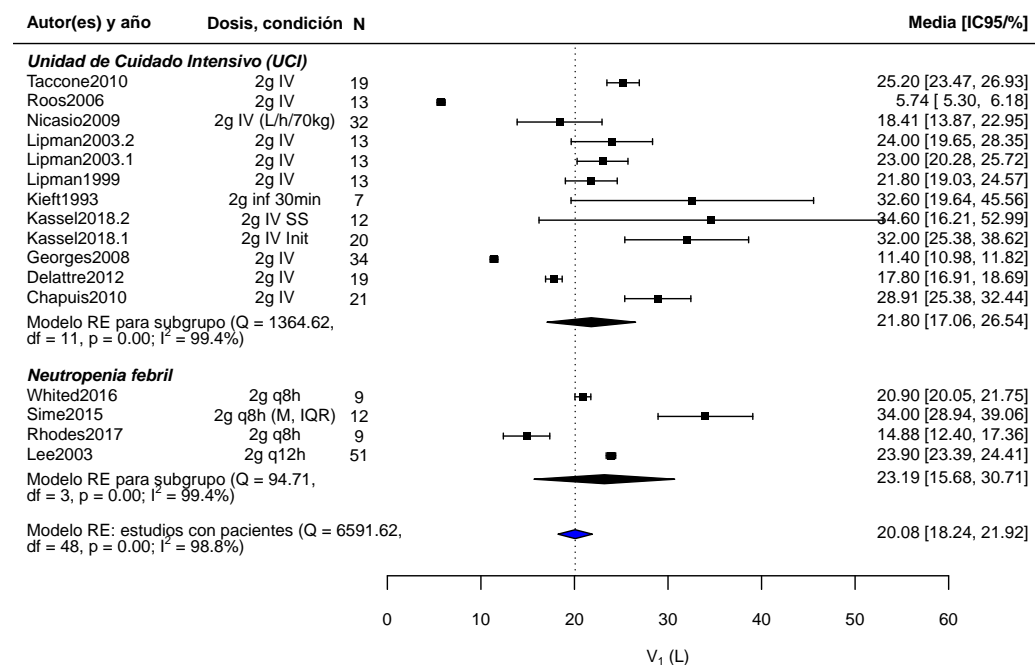
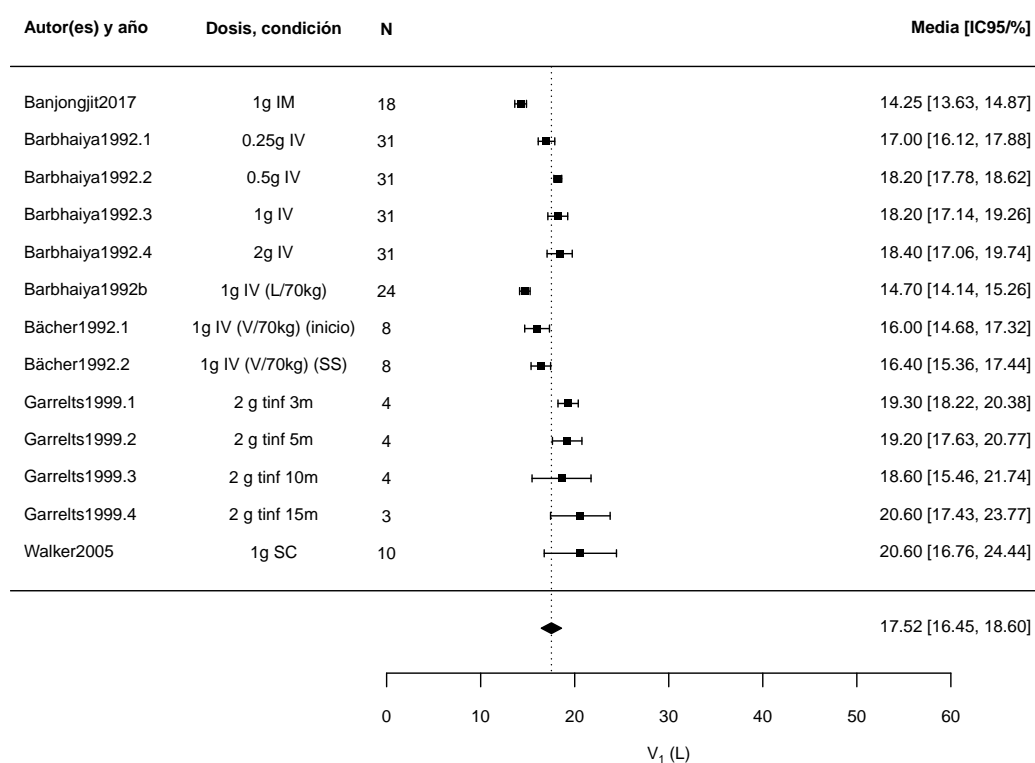
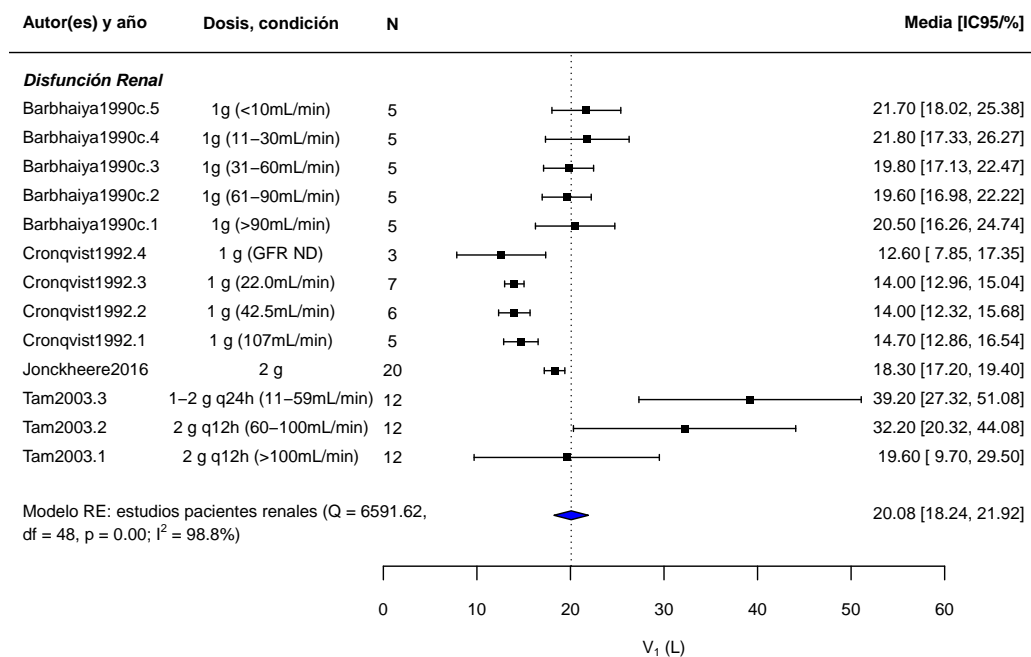
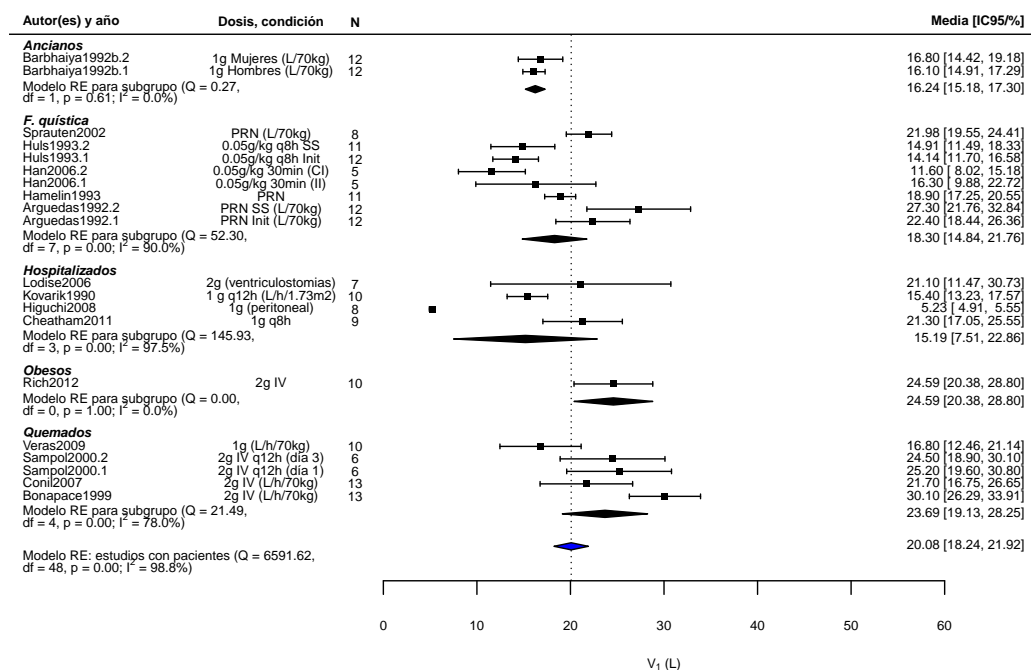


Figura 5: Diagrama de bosque de  $V_1$  en estudios de cefepime en voluntarios sanos, pacientes críticos, y con Neutropenia Febril.





(a) Disfunción renal.



(b) Otras poblaciones.

Figura 6: Diagrama de bosque de  $V_1$  en estudios de cefepime en pacientes con disfunción renal y otras poblacionales especiales.

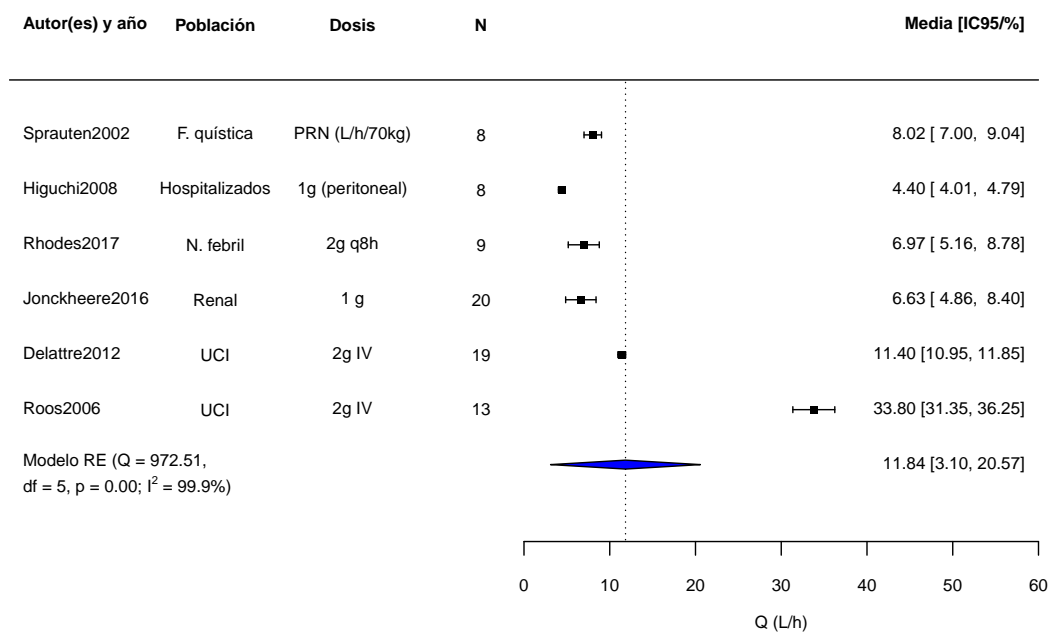


Figura 7: Diagrama de bosque de Q estudio de cefepime.

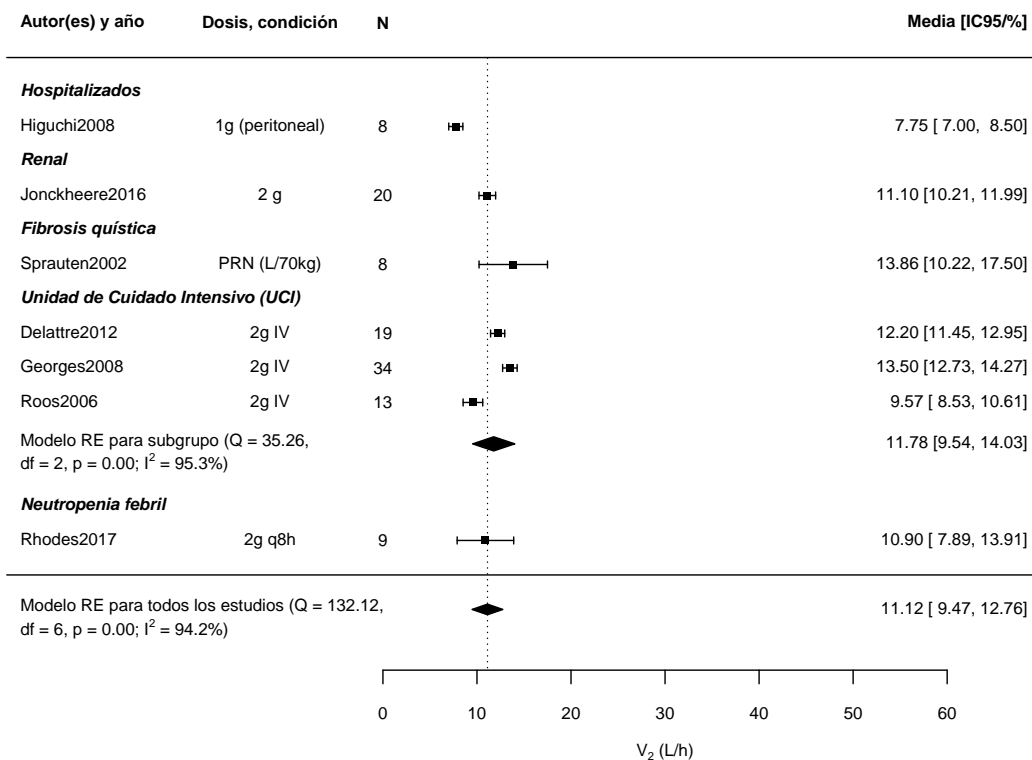


Figura 8: Diagrama de bosque de V<sub>2</sub> estudio de cefepime.