

**1er PROA Summit 2023**  
**19 y 20 de octubre**  
**Santiago, Chile**

# PK/PD

## Como Herramienta de Gestión

**Ruth Rosales Chacón**  
**Especialista en Farmacia Clínica**  
**Hospital Barros Luco Trudeau**

## Disclaimer

- El presente material médico-científico tiene fines educativos, y está dirigido exclusivamente a profesionales de la salud.
- Los conceptos emitidos aquí son responsabilidad del autor y no necesariamente representan las opiniones y recomendaciones de Pfizer.
- Presentación patrocinada por Pfizer.

# Gestión de PROA: PK/PD



Introducción



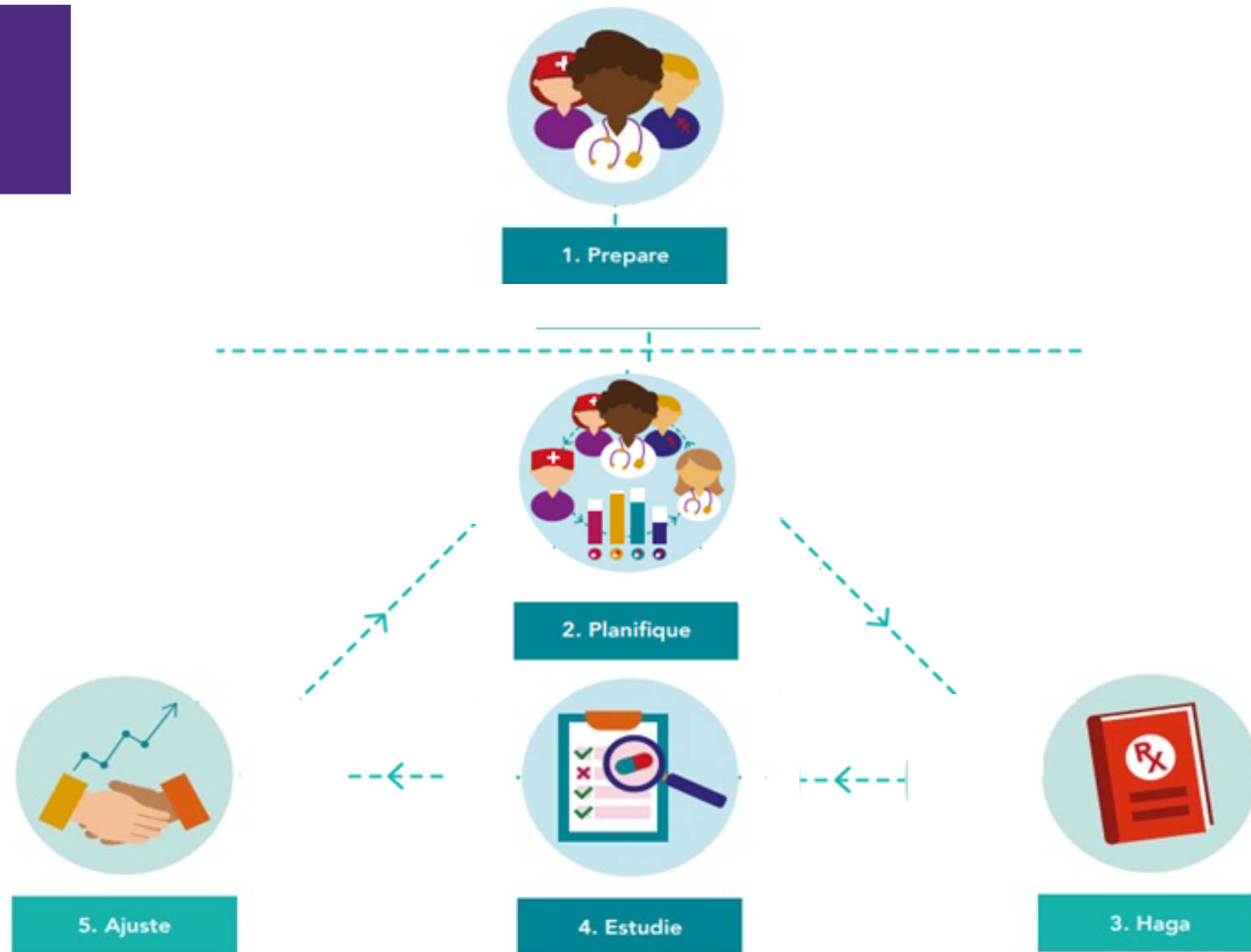
Puntos de Corte



5. Ajuste

Aplicación

# Gestión de PROA: PK/PD



# Nueve áreas donde mejorar la prescripción

PRESCRIPCIONES	QUÉ SE PUEDE MEJORAR
<b>1. Prescripción excesiva</b>	Los antibióticos se recetan cuando no son necesarios; por ejemplo, un cuadro febril sin manifestaciones de infección, colonización asintomática de las vías urinarias, infecciones víricas, paludismo, afecciones inflamatorias.
<b>2. Espectro demasiado amplio</b>	Se recetan más antibióticos de amplio espectro (de los grupos WATCH (Precaución) y RESERVE (Último recurso)) de lo necesario (por ejemplo, profilaxis quirúrgica).

## Dosis Intervalo de dosificación

<b>7. Vía de administración errónea</b>	Los antibióticos se prescriben por la vía errónea (por ejemplo, intravenosa en vez de oral).
<b>8. Duración incorrecta</b>	Se debe optimizar la duración de la antibióticoterapia (por ejemplo, los antibióticos se prescriben para un periodo muy prolongado, profilaxis quirúrgica prolongada).
<b>9. Administración demorada</b>	La administración se demora con respecto al momento en que se recetan. Las dosis siguientes no se administran puntualmente, lo cual es decisivo en el caso del choque séptico y otras infecciones graves.



# Estrategias de Optimización de ATM

Directrices  
del Centro



Evaluación  
Paciente

Establecer  
Objetivo  
PK/PD

Empírico

Guías

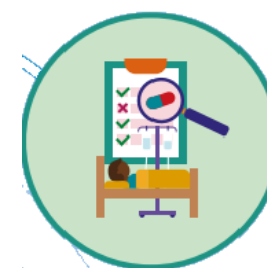


Elección del ATM

Ajuste  
Objetivo  
PK/PD

Microbiología

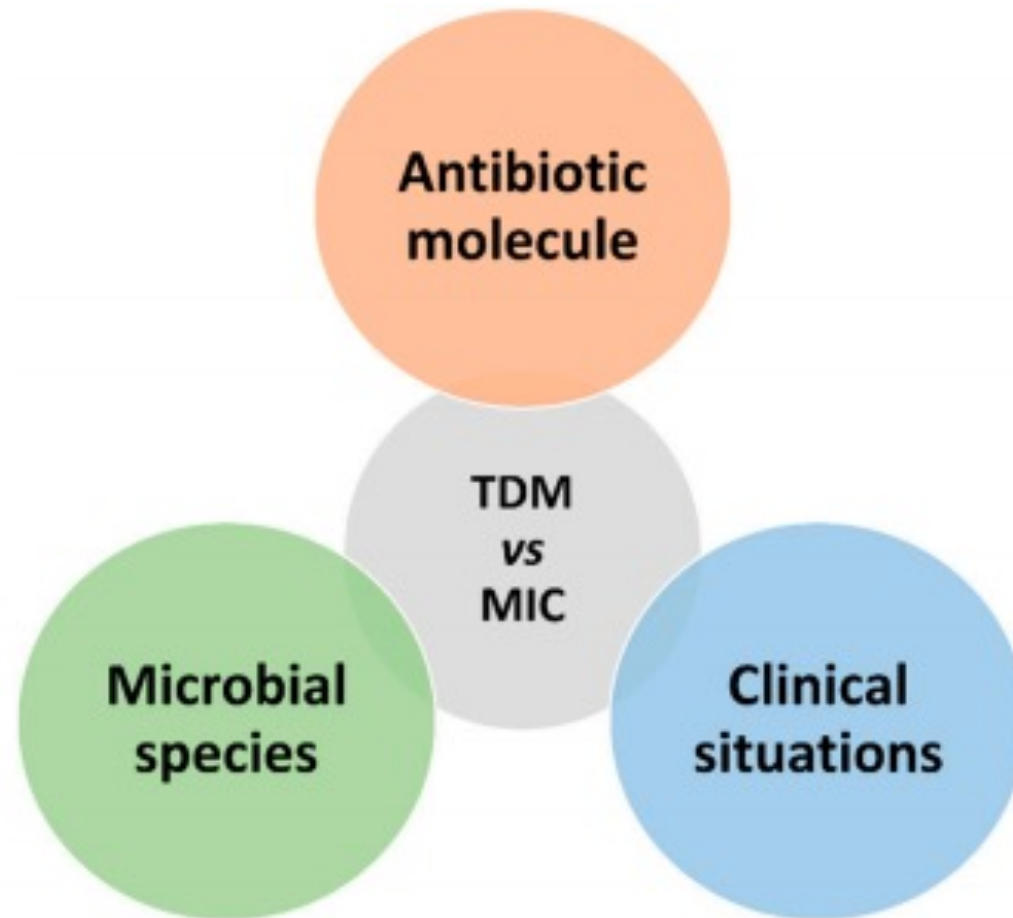
Auditoria  
Feedback



Monitorización

Ajuste  
Objetivo  
PK/PD

TRR-MR



# Puntos de Corte

## Clínicos: Clasifica en Sensible y Resistente EUCAST y CLSI

- No tienen en cuenta todas las posibles pautas de dosificación
- Se ajustan a las autorizadas por las agencias reguladoras (FDA, EMA)
- Presentan un único punto de corte para clasificar a los microorganismos en sensibles y resistentes



# Antecedentes a considerar

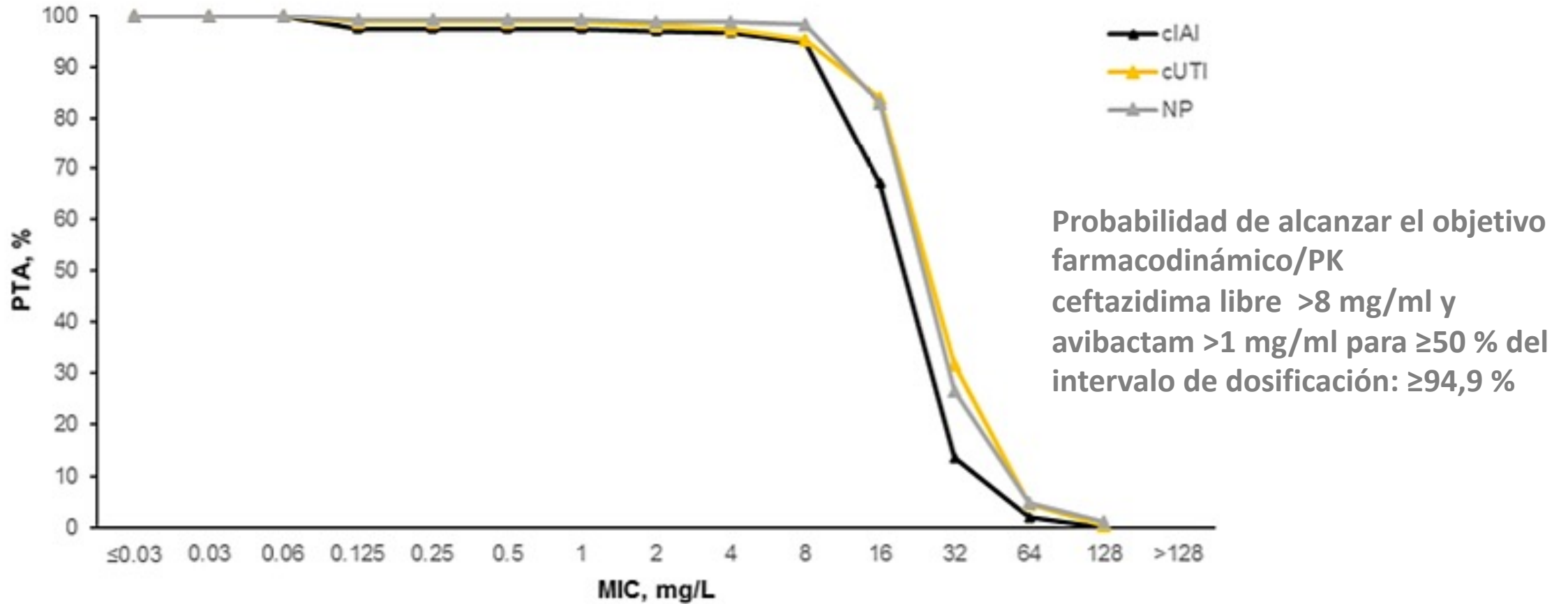
## Optimización de ATM: Puntos de Corte

**PK/PD:** Probabilidad de alcanzar el objetivo Farmacocinético  
Farmacodinámico

Es el valor de CMI que permite alcanzar  
un valor de PTA > 90% con un determinado régimen de dosificación

Predictor de Eficacia

# Punto de Corte PK/PD



# Antecedentes a considerar

## Infecciones con alta carga bacteriana (NAVM):

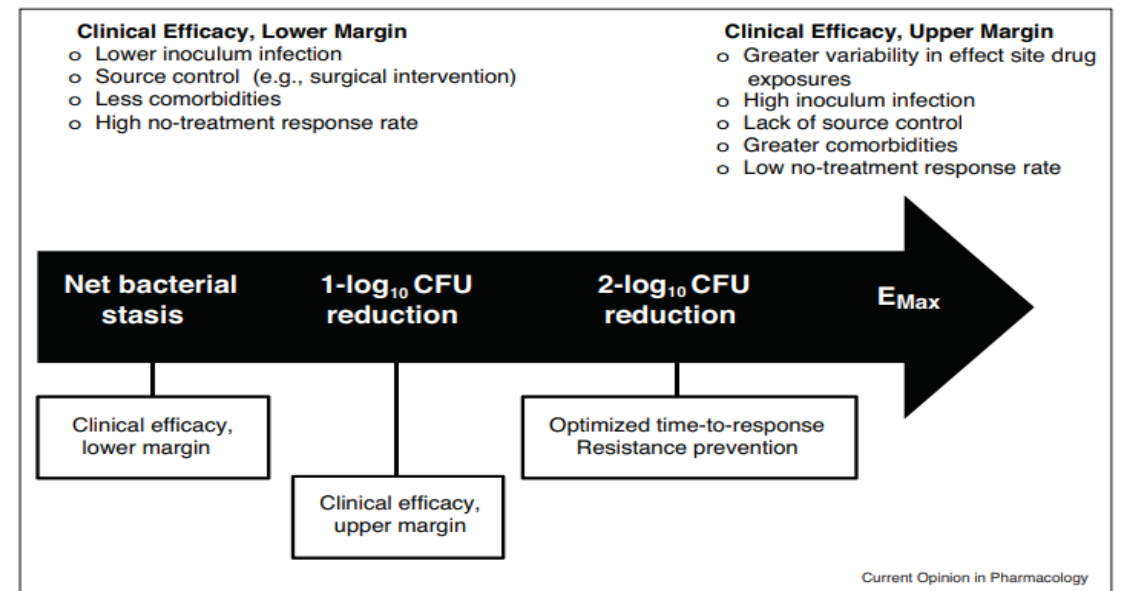
PK/PD: Reducción  $\geq 1 \log_{10}$  de UFC

Recomienda estudiar  $2 \log_{10}$  UFC

## Infecciones con baja carga bacteriana asociado a control de foco:

(piel, intraabdominales)

Puede considerarse estasis



Clinical construct for selecting bacterial reduction endpoints for non-clinical PK-PD targets based on neutropenic murine infection models. Adapted from reference [14] with permission from Dr. Paul G. Ambrose.

# PK/PD in drug development

## FDA- EMA: 2002 Directrices Para Ensayos Fase III

**Farmacometría:** Eficacia de los fármacos  
Progresión de la enfermedad  
Adherencia al tratamiento  
Crecimiento bacteriano

### **Objetivo:**

proporcionar orientación en el diseño de ensayos  
comparaciones de eficacia  
optimización de dosis en una población de pacientes específica

# PK/PD in drug development

**EMA: 2016**

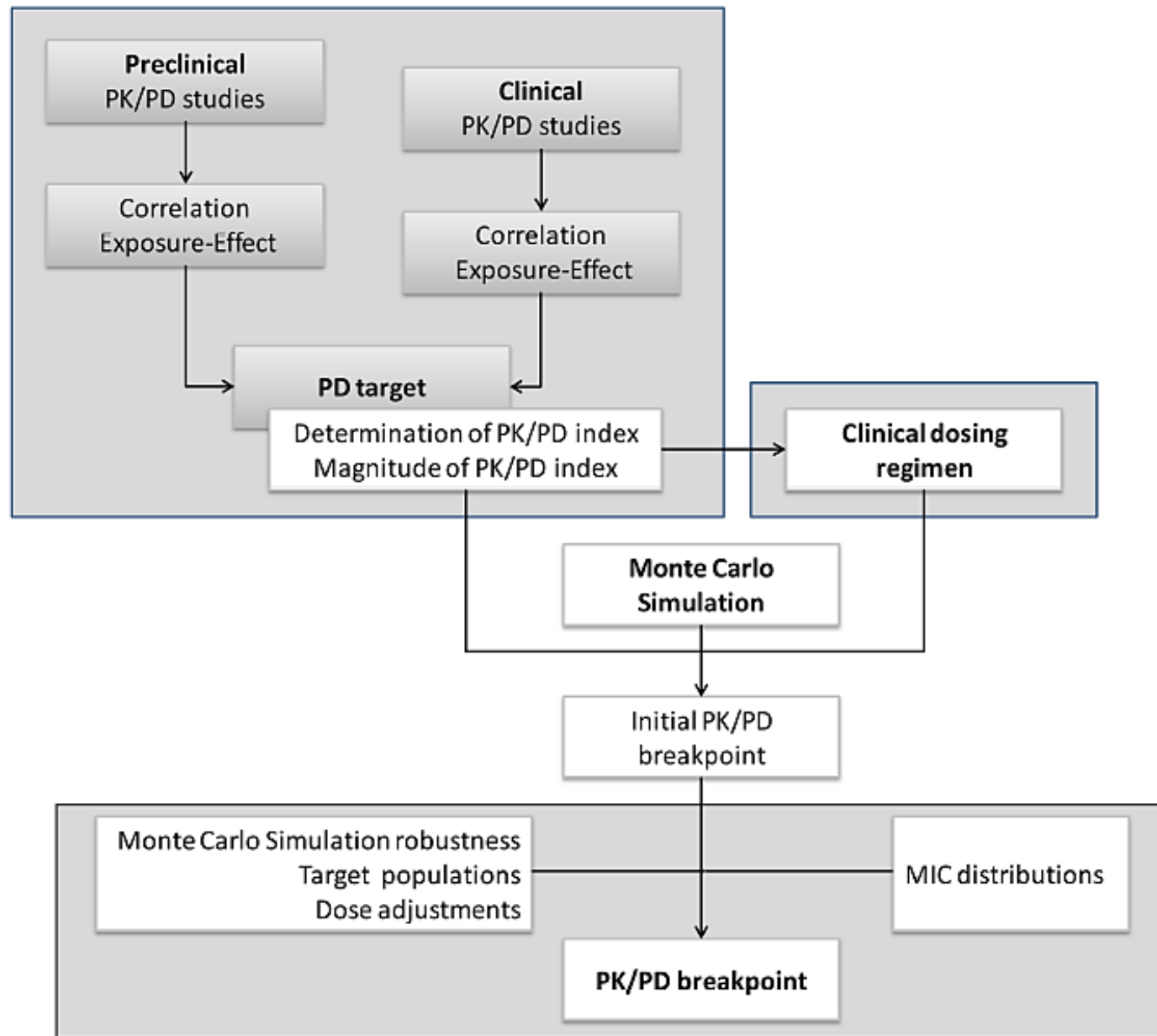
Redujo costos  
tiempo de aprobación



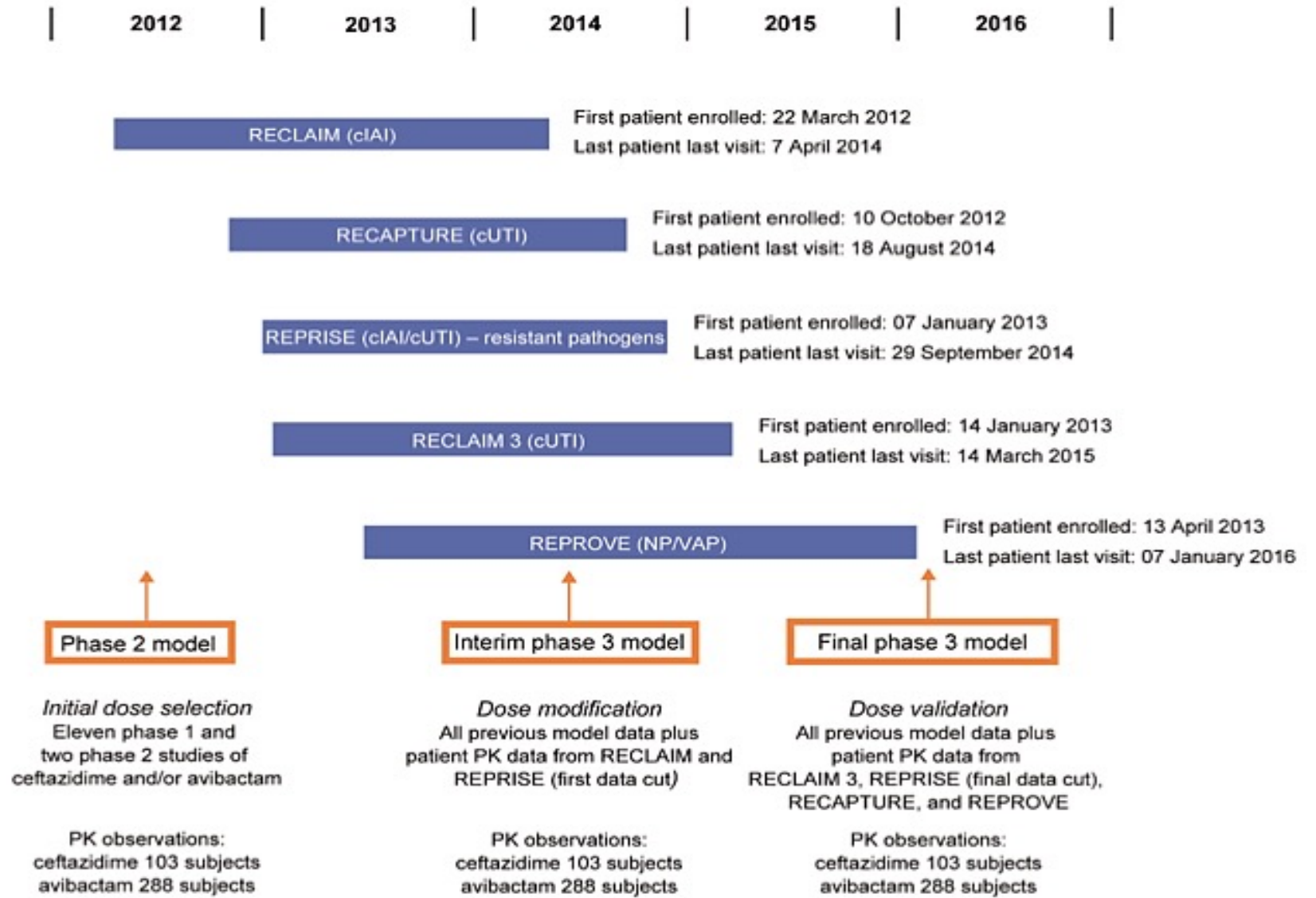
EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 July 2016  
EMA/CHMP/594085/2015  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

**Guideline on the use of pharmacokinetics and  
pharmacodynamics in the development of antimicrobial  
medicinal products**



**Fase 3:**  
 farmacocinética poblacional  
 1.975 adultos  
 696 (ITUc)  
 781 (IAIc)  
 412 (PN)  
 9.155 observaciones



# Colistin CLSI: Guía debe recomendar asociación de ATB

**Table 2A. Enterobacterales (Continued)**

Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm				Interpretive Categories and MIC Breakpoints, µg/mL				Comments
		S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
<b>LIPOPEPTIDES</b>										
<p>(48) <b>WARNING:</b> Clinical and PK/PD data demonstrate colistin and polymyxin B have limited clinical efficacy, even if an intermediate result is obtained. Alternative agents are strongly preferred. Colistin and polymyxin B should be used in combination with one or more active antimicrobial agents. Consultation with an infectious diseases specialist is recommended.</p> <p>(49) Several species are intrinsically resistant to the lipopeptides (colistin and polymyxin B). Refer to Appendix B.</p>										
Colistin or polymyxin B*		-	-	-	-	-	-	≤2	≥4	<p>(50) Colistin (methanesulfonate) should be given with a loading dose and maximum renally adjusted doses (see International Consensus Guidelines<sup>9</sup>).</p> <p>(51) Polymyxin B should be given with a loading dose and maximum recommended doses (see International Consensus Guidelines<sup>9</sup>).</p> <p>(52) When colistin or polymyxin B is given systemically, neither is likely to be effective for pneumonia.</p> <p>(53) For colistin, broth microdilution, CBDE, and CAT MIC methods are acceptable. For polymyxin B, broth microdilution is the only approved method. Disk diffusion and gradient diffusion methods should not be performed (see Table 3D).</p>

<sup>9</sup> Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-Infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39.



# Aminoglicósidos CLSI: asociación de ATB

Sólo para Foco Urinario

Table 2A. Enterobacterales (Continued)

Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm				Interpretive Categories and MIC Breakpoints, µg/mL				Comments
		S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
<b>AMINOGLYCOSIDES</b>										
(54) <b>WARNING:</b> For <i>Salmonella</i> spp. and <i>Shigella</i> spp., aminoglycosides may appear active <i>in vitro</i> but are not effective clinically and should not be reported as susceptible.										
(55) Breakpoints for gentamicin, tobramycin, and amikacin are based on population distributions of various species, PK/PD target attainment analyses with an end point of net bacterial stasis and limited clinical data. Clinical outcomes data for aminoglycosides as monotherapy for systemic infections are limited and have resulted in worse treatment outcomes (for infections outside of the urinary tract) compared with other therapies. Combination therapy for most indications other than UTIs should be considered. Consultation with an infectious diseases specialist is recommended.										
Gentamicin	10 µg	≥ 18	-	15-17 <sup>^</sup>	≤ 14	≤ 2	-	4 <sup>^</sup>	≥ 8	(56) Breakpoints are based on a dosage regimen of 7 mg/kg parenterally administered every 24 h.
Tobramycin	10 µg	≥ 17	-	13-16 <sup>^</sup>	≤ 12	≤ 2	-	4 <sup>^</sup>	≥ 8	(57) Breakpoints are based on a dosage regimen of 7 mg/kg parenterally administered every 24 h.
Amikacin	30 µg	≥ 20	-	17-19 <sup>^</sup>	≤ 16	≤ 4	-	8 <sup>^</sup>	≥ 16	(58) Breakpoints are based on a dosage regimen of 15 mg/kg parenterally administered every 24 h.
Plazomicin	30 µg	≥ 18	-	15-17 <sup>^</sup>	≤ 14	≤ 2	-	4 <sup>^</sup>	≥ 8	(59) Breakpoints are based on a dosage regimen of 15 mg/kg every 24 h over 30 minutes.  See comment (20).
Kanamycin*	30 µg	≥ 18	-	14-17 <sup>^</sup>	≤ 13	≤ 16	-	32 <sup>^</sup>	≥ 64	
Netilmicin*	30 µg	≥ 15	-	13-14 <sup>^</sup>	≤ 12	≤ 8	-	16 <sup>^</sup>	≥ 32	
Streptomycin*	10 µg	≥ 15	-	12-14 <sup>^</sup>	≤ 11	-	-	-	-	

# Aminoglicósidos:

## Probabilidad alcanzar objetivo PK/PD *Enterobacteriaceae*

MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	Porcentaje de probabilidades de alcanzar el objetivo PK-PD por MIC <sup>a</sup>					
	Tradicional		Intervalo prolongado con 20 mg/kg		Intervalo prolongado con 30 mg/kg	
	Estasis bacteriana neta (30,7)	Reducción de 1 log <sub>10</sub> UFC con respecto al valor de referencia (84.3)	Estasis bacteriana neta (30,7)	Reducción de 1 log <sub>10</sub> UFC con respecto al valor de referencia (84.3)	Estasis bacteriana neta (30,7)	Reducción de 1 log <sub>10</sub> UFC desde el inicio (84,3)
2	100	67.5	100	92.0	100	99.2
4	95.4	5.20	98.7	20.8	100	63.3
8	23.1	0.30	52.2	1.50	93.0	5.70
16	1.00	0	3.90	0	22.7	0.50

a. Se muestran las probabilidades porcentuales de consecución del objetivo PK-PD por CMI para cada criterio de valoración de reducción bacteriana. La magnitud asociada del objetivo no clínico de la relación AUC:MIC del fármaco total en plasma para cada criterio de valoración basado en un modelo de Hill desarrollado utilizando datos agrupados de un modelo de infección murina neutropénica del muslo se muestra entre paréntesis en el encabezado de cada columna.

# Estrategia de OA

Directrices del Centro



Evaluación Paciente

Establecer  
PK/PD  
Objetivo  
Empírico

## Manejo antibiótico empírico para ITU Servicio de Urgencias HBLT

### \* SIGNOS/SÍNTOMAS DE ITU:

- Disuria.
  - Polaquiurea.
- Puede venir acompañado de:
- Urgencia urinaria.
  - Sensibilidad suprapúbica.
  - Fiebre ( $T^{\circ} \geq 37.5^{\circ}C$ ).
  - Dolor en fosa lumbar.
  - Otros: orinas turbias o de mal olor, CEG (astenia/adinamia/fatiga), vómitos, tenesmo, urgencia miccional.

Paciente ingresa al SU con signos/síntomas de ITU \*

Tomar OC + UC ± HC si sospecha de sepsis o shock séptico

ITU baja no complicada (cistitis)

Nitrofurantoína 100 mg cada 8 horas por 5 días VO.  
Tratamiento alternativo:  
• Amoxicilina/ácido clavulánico (875/125 mg) 1 comprimido cada 12 horas por 3 días VO.  
• Cefadroxilo 500 mg cada 12 horas por 3 días VO.

PNA NO complicada (sin criterios de hospitalización)

Amikacina 1 gr EV (en infusión 30 min) por una vez.  
Luego, completar con ATB VO:  
• Amoxicilina/ácido clavulánico (875/125 mg) 1 comprimido cada 12 horas por 5-7 días VO.  
• Cefadroxilo 1 gr cada 12 horas por 5-7 días VO.

PNA complicada:

- Sepsis
- Absceso/colección renal
- Uso de pigtail
- PNA enfisematosa

SIN SHOCK

• Ampicilina/sulbactam 3 gr cada 8 horas EV (en infusión de 1 hora).

CON SHOCK

• Ampicilina/sulbactam 3 gr cada 8 horas EV (en infusión de 1 hora) + Amikacina (dosis según tabla shock séptico) y tomar nivel plasmático.\*\*

### \*\* Monitorización de niveles plasmáticos de Amikacina:

- 1° Muestra (nivel peak o  $C_{máx}$ ): 30 minutos después de finalizada la infusión.
- 2° Muestra (nivel basal o  $C_{min}$ ): 8 horas después de finalizada la infusión.

Las muestras deben tomarse con la primera dosis. Enviarlas al Laboratorio del HBLT en tubo tapa roja o amarilla.

ATB: antibiótico; CEG: compromiso del estado general; EV: endovenoso; HBLT: Hospital Barros Luco Trudeau; HC: hemocultivo; ITU: infección del tracto urinario; OC: orina completa; PNA: pielonefritis; SU: Servicio de Urgencia; UC: urocultivo; VO: vía oral.

# Optimizando el foco infeccioso y las características del paciente

Monitorización  
Seguimiento



Monitoreo y  
vigilancia

# Optimizando el foco infeccioso y las características del paciente: UCI

## Meropenem: UCI target:

**PTA:** 50% fT > MIC y  $\geq$  100% fT > MIC . fT > 4xMIC

## ESBL-E or AmpC-E: 1-2g IV q8h

## En ARC: Pax. Hemato-oncológicos

30,1 % de los pacientes requirieron un ajuste de dosis.

La mortalidad se asoció con ARC (OR 10.846, IC 95% 1.534–76.672, P = 0.017)

# Monitoreo terapéutico de meropenem intravenoso en pacientes de una unidad de paciente crítico UPC Barros Luco

**Estudio retrospectivo y descriptivo. marzo 2021 a julio 2022**

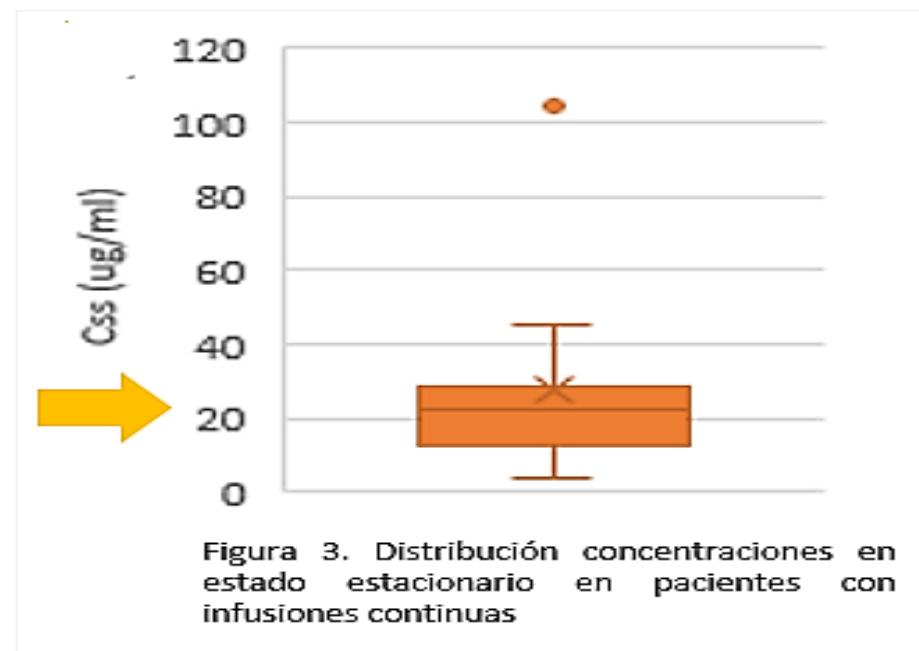
**Inclusión:** registro de pacientes que tuvieron monitorización de niveles plasmáticos de meropenem

**Exclusión:** TRR

**% Cumplimiento:** objetivos PK/PD

**Clearance:** recolección orina

**Meropenem:** 31 pacientes/ 46 niveles plasmáticos



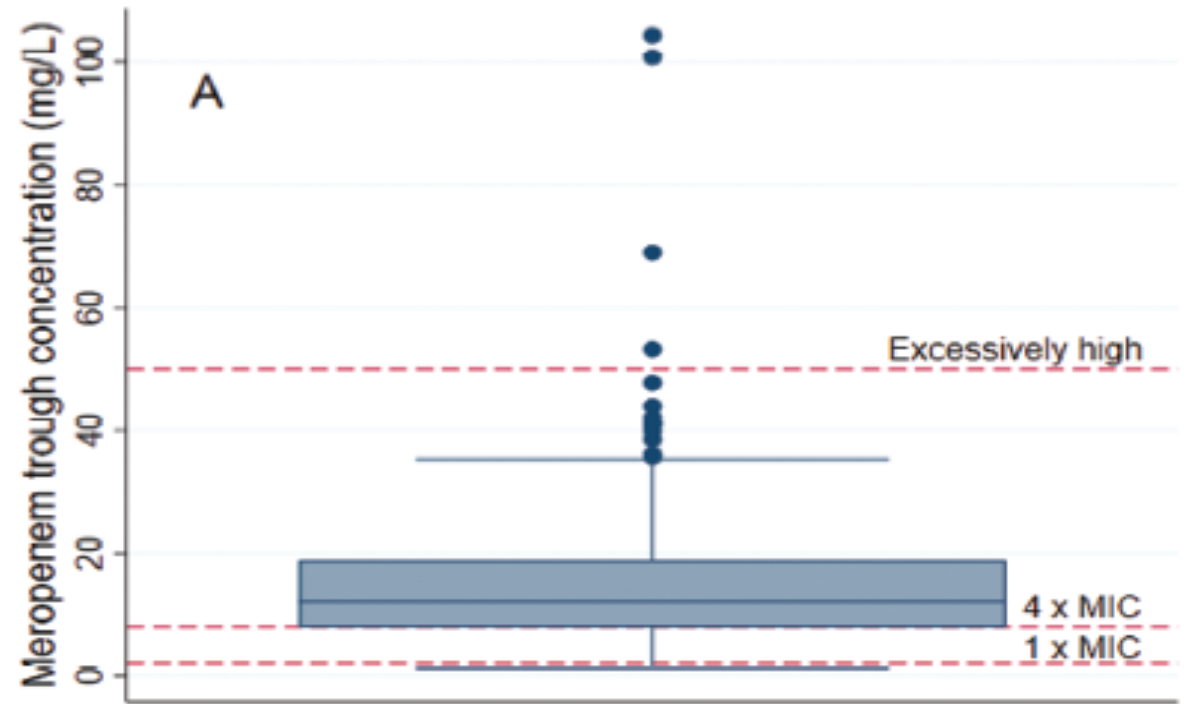
	Aclaramiento renal creatinina (ml/min)			
Target/ Clcr	>130	60-130	30-59,9	<30
	n=14	n=10	n=4	n=3
<b>100%</b>	71,4%	<b>90,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>
<b>4xCIM</b>	28,6%	20,0%	25,0%	66,7%

Cumplimiento de target según función renal

# Optimizando el foco infeccioso y las características del paciente: Diálisis

Meropenem:  
Variabilidad en TRRC  
(8 veces)

Datos del Muestreo Multinacional  
14 países 29 UCI, 381 pax. 508 niveles basales



# Optimizando el foco infeccioso: Tratamiento MR

## Estrategias de OA

- Elaborar protocolos de procesos internos para las estrategias y OA.
- Estrategia de control coordinada con farmacia
- Estandarizar la revisión de solicitud ATM.
- Generar alertas: dispensación, quiebres de stock
- Validación en la dispensación ATM
- No despachar ATB RESERVA, sin autorización del equipo PROA.
- Sugerir optimización de dosis BMR.
- Asesoría farmacodinámica y farmacocinéticas.
- Asesorar en el uso de niveles plasmáticos

## Reserva

- Aztreonam
- Cefalosporinas de 4<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> G
- (Ceftarolina).
- Polimixinas
- Linezolid
- Tigeciclina
- Daptomicina
- Antiviral EV
- Antifungico EV.
- Fosfomicina EV
- Ceftazidima/avibactam
- Ceftolozano/tazobactam

**sin otra opción**



# Algunas evidencias a considerar

**Table 3.** Dosing adjustments of novel BL and/or BL/BLIs in renal patients retrieved from summary of product characteristics and pivotal trials.

BL and/or BL/BLIs	PK/PD target adopted in pivotal trials	Dosing adjustments in patients with various classes of renal function (CLCr in mL/min)	Preservation of more refracted dosing regimens in renal impairment	Scheduled prolonged infusion	Scheduled dose adjustment for IHD	Scheduled dose adjustment for CRRT	Scheduled dose adjustment for ARC
<b>Cefiderocol</b>	75% $fT_{>MIC}$	CLCr $\geq$ 120: 2 g every 6 h CLCr 60–120: 2 g every 8 h CLCr 30–59: 1.5 g every 8 h CLCr 15–29: 1 g every 8 h CLCr < 15/IHD: 0.75 g every 12 h	✓ Maintained frequency of administration every 8 h except for severe AKI/IHD	✓ Extended infusion in 3 h	✓	✓ 1 g every 12 h (CVVH) 1.5 g every 12 h (CVVHD/CVVDHF)**	✓ 2 g every 6 h
<b>Ceftazidime-Avibactam</b>	50% $fT_{>MIC}$	CLCr > 50: 2.5 g every 8 h CLCr 31–50: 1.25 g every 8 h CLCr 16–30: 0.9375 g every 12 h CLCr 6–15: 0.9375 g every 24 h CLCr $\leq$ 5/IHD: 0.9375 g every 48 h	✗	✓ Extended infusion in 2 h	✓	✗	✗
<b>Ceftolozane-Tazobactam</b>	30% $fT_{>MIC}$	CLCr > 50: 3.0*/1.5 g every 8 h CLCr 30–50: 1.5*/0.75 g every 8 h CLCr 15–29: 0.75*/0.375 g every 8 h CLCr < 15/IHD: LD 1.5*/0.75 g → MD 0.30*/0.15 g every 8 h	✓ Maintained frequency of administration every 8 h	✗ Intermittent infusion in 1 h	✓	✗	✗
<b>Imipenem-Relebactam</b>	40% $fT_{>MIC}$	CLCr 90–150: 1.25 g every 6 h CLCr 60–89: 1 g every 6 h CLCr 30–59: 750 mg every 6 h CLCr 15–29: 500 mg every 6 h IHD: 500 mg every 6 h CLCr < 15 and not IHD: should not be administered	✓ Maintained frequency of administration every 6 h	✗ Intermittent infusion in 0.5 h	✓	✗	✓ Scheduled dose may be inadequate for CLCr $\geq$ 150 (consider higher dosage)
<b>Meropenem-Vaborbactam</b>	45% $fT_{>MIC}$	sCLCr $\geq$ 40: 4 g every 8 h CLCr 20–39: 2 g every 8 h CLCr 10–19: 2 g every 12 h CLCr < 10: 1 g every 12 h	✓ Maintained frequency of administration every 8 h except for severe AKI/IHD	✓ Extended infusion in 3 h	✓	✗	✗

\* The doubled dose is indicated for nosocomial pneumonia including ventilator-associated pneumonia

\*\* Dosing schedule predicted on the basis of the  $CL_{CRRT}$  of cefepime, according to the principle of similar PK features shared by cefepime and cefiderocol in terms of molecular weight and protein binding

ARC: augmented renal clearance; CVVH: continuous veno-venous haemofiltration; CVVHD: continuous veno-venous haemodialysis; CVVDHF: continuous veno-venous haemodiafiltration; CRRT: continuous renal replacement therapy; IHD: intermittent hemodialysis LD: loading dose; MD: maintenance dose; PK/PD: pharmacokinetic/pharmacodynamic.

# Algunas evidencias a considerar

Table 4. Proposed PK/PD targets and dosing regimens in different renal scenarios for novel beta-lactams. ①

Beta-lactam	Beta-lactam aggressive PK/PD target	Beta-lactamase inhibitor aggressive PK/PD target	Suggested dosing regimen in patients with normal renal function	Suggested dosing regimen in renal scenarios			MIC distribution
				AKI	CRRT	ARC	
Ceftazidime-avibactam	100% <i>fT</i> <sub>&gt;4 x MIC</sub>	100% <i>fT</i> > 4 mg/L	LD 2 g/0.5 g MD 2 g/0.5 g q8h CI	No renal dosing reduction in the first 48 h Dosing reduction after 48 h if persistent AKI	2 g/0.5 g q8h (2h infusion) allowed attainment of aggressive PK/PD targets only in 55% of patients	LD 2 g/0.5 g MD 2 g/0.5 g q6h CI	MIC <sub>50</sub> 1 mg/L MIC <sub>90</sub> 128 mg/L ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )
* Meropenem-vaborbactam	100% <i>fT</i> <sub>&gt;4 x MIC</sub>	<i>fAUC</i> /MIC > 38*	LD 2 g/2 g MD 2 g/2 g q8h CI	No renal dosing reduction in the first 48 h Dosing reduction after 48 h if persistent AKI	1 g/1 g q8h (EI 3 h) allowed attainment of aggressive PK/PD targets only for MICs up to 2 mg/L Full-dose and/or CI administration suggested for covering isolates up to clinical breakpoint	No available data CI administration suggested	MIC <sub>50</sub> 0.06 mg/L MIC <sub>90</sub> 1 mg/L ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )
* Imipenem-relebactam	100% <i>fT</i> <sub>&gt;4 x MIC</sub>	<i>fAUC</i> /MIC > 18**	LD 0.5 g/0.25 g MD 0.5 g/0.25 g q6h (EI 3 h)	No renal dosing reduction in the first 48 h Dosing reduction after 48 h if persistent AKI	No available data	0.5 g/0.25 g q6h II allowed attainment of conservative PK/PD targets for MICs up to clinical breakpoint EI over 3 h suggested for attaining aggressive PK/PD targets	MIC <sub>50</sub> 0.25 mg/L MIC <sub>90</sub> 1 mg/L ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )
Ceftolozane-tazobactam	100% <i>fT</i> <sub>&gt;4 x MIC</sub>	100% <i>fT</i> > 4 mg/L	LD 2 g/1 g MD 2 g/1 g q8h CI	No renal dosing reduction in the first 48 h Dosing reduction after 48 h if persistent AKI	LD 2 g/1 g MD 2 g/1 g q8h CI	LD 2 g/1 g MD 2 g/1 g q6h CI	MIC <sub>50</sub> 1 mg/L MIC <sub>90</sub> 32 mg/L ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )
* Cefiderocol	100% <i>fT</i> <sub>&gt;4 x MIC</sub>	NA	LD 2 g MD 2 g q8h CI	No renal dosing reduction in the first 48 h Dosing reduction after 48 h if persistent AKI	2 g q8h (EI 3 h) allowed attainment of conservative PK/PD targets for MICs up to 8–16 mg/L according to residual renal function CI administration suggested for attaining aggressive PK/PD targets	LD 2 g MD 2 g q6h CI	MIC <sub>50</sub> 0.06 mg/L MIC <sub>90</sub> 1 mg/L ( <i>Acinetobacter baumannii</i> )

\* Vaborbactam MIC equal to 8 mg/L

\*\* Relebactam MIC equal to 2 mg/L

AKI: acute kidney injury; ARC: augmented renal clearance; AUC: area under concentration-time curve; CI: continuous infusion; CRRT: continuous renal replacement therapy; EI: extended infusion; II: intermittent infusion; LD: loading dose; MD: maintenance dose; MIC: minimum inhibitory concentration; NA: not assessed; PK/PD: pharmacokinetic-pharmacodynamic

EXPERT REVIEW OF ANTI-INFECTION

# Gestión de Riesgo

Revisión literatura - 1980 a 2021



Monitoreo y  
vigilancia

- Neurotoxicidad UCI  
10–15% PAC ICU
- Asociado a uso de altas dosis
- Css de betalactámicos
- PK/PD (Cmin/MIC) >8 incidencia de deterioro neurológico 60%

Convulsing activity of beta-lactams compared to penicillin G [14,24].

Beta-Lactam	Relative Pro-Convulsive Activity (Reference: Penicillin G = 100)
Cefazolin	294
Cefepime	160
<i>Penicillin G</i>	100
Imipenem	71
Aztreonam	42
Ampicillin	21
Ceftazidime	17
Meropenem	16
Ceftriaxone	12
Piperacillin	11
Cefotaxime	8.8
Cefoxitine	1.8

# Gestión de Riesgo

Revisión literatura - 1980 a 2021



Monitoreo y  
vigilancia

**Table 2.** Summary of PK/PD indices associated with efficacy and PK threshold for toxicity for most commonly used antibiotics.

	PK/PD Index	PK/PD Threshold for Efficacy	PK Threshold for Toxicity	
$\beta$ -Lactams	$\%fT_{>MIC}$	100% $fT_{>4x MIC}$	<b>Neurotoxicity:</b> Cefepim: $C_{min} > 22$ mg/L $C_{ss} > 35$ mg/L Meropenem: $C_{min} > 64$ mg/L Piperacillin: $C_{ss} > 157$ mg/L <sup>§</sup> $C_{ss} > 360$ mg/L <b>Nephrotoxicity:</b> Meropenem: $C_{min} > 44.5$ mg/L Piperacillin: $C_{min} > 453$ mg/L	[6,44–47]
Fluoroquinolones	$fAUC_{0-24}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC > 125$ $C_{max}/MIC > 10-12$		[48,49]
Aminoglycosides	$C_{max}/MIC$	$C_{max}/MIC > 8-10$	<b>Oto- and Nephrotoxicity:</b> Gentamicin, tobramycin: $C_{min} > 1$ mg/L Amikacin: $C_{min} > 5$ mg/L	[50–52]
Vancomycin	$fAUC_{0-24}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC > 400$	<b>Nephrotoxicity:</b> $C_{min} > 20$ mg/L $C_{ss} > 25$ mg/L	[20,21,53,54]
Linezolid	$fAUC_{0-24}/MIC$ $\%fT_{>MIC}$	$AUC_{0-24}/MIC > 100$ $85\% fT > MIC$	<b>Hematotoxicity:</b> $C_{min} > 6$ mg/L	[55]
Daptomycin	$fAUC_{0-24}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC > 666$	<b>Myotoxicity:</b> $C_{min} > 24$ mg/L	[56]
Colistin	$fAUC_{0-24}/MIC$	Unclear	<b>Nephrotoxicity:</b> $C_{min} > 2.4$ mg/L	[57]

$C_{max}$ : peak concentration;  $C_{min}$ : trough concentration;  $C_{ss}$ : steady-state concentration (when the antibiotic is administered by continuous infusion). <sup>§</sup> when used with tazobactam.

# Gestión de Riesgo

Revisión literatura - 1980 a 2021



Monitoreo y  
vigilancia

*Microorganisms* 2021, 9, 1505

Table 2. Suggested beta-lactam toxicity thresholds and main clinical manifestations of neurotoxicity according to the beta-lactam agent considered.

Beta-Lactam	Toxicity Threshold	Clinical Signs
Flucloxacillin [6]	$C_{min} > 125.1 \text{ mg/L}$	Seizures Confusion Myoclonia
Amoxicillin [46]	$C_{ss} < 8 \times \text{MIC}$	Psychotic symptoms
Ceftazidime [46]	$C_{ss} < 8 \times \text{MIC}$	Encephalopathy Confusion, disturbed vigilance
Cefepime [45]	$C_{min} > 20 \text{ mg/L}$	Encephalopathy Confusion, disturbed vigilance
Piperacillin tazobactam [6,20,33]	$C_{ss} > 157.2 \text{ mg/L}$ (pip taz CI) $C_{min} > 64$ (pip taz)–361(pip alone) mg/L	Seizures Hallucinations
Imipenem [46]	$C_{ss} < 8 \times \text{MIC}$	Seizures Confusion Myoclonia
Meropenem [6]	$C_{min} > 64 \text{ mg/L}$	Seizures

# Gestión de Riesgo

## Eventos adversos serios FDA /EMA

Revisión literatura - 1980 a 2021



Monitoreo y  
vigilancia

654 C/T  
506 C/A

**Table 1** Designated medical events (DMEs) and selected neurological adverse events (AEs) reported with ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam showing statistically significant disproportionality. Main clinical features after deduplication are also showed

DMEs or neurological AEs	No. of cases	ROR (95% CI)	Predictability	No. of cases after deduplication	Proportion of potential confounders*
<b>Ceftolozane-tazobactam – DMEs</b>					
Acute kidney injury	24	5.50 (3.66–8.27)	Expected Disease-related	10	5 (50.0%)
Agranulocytosis	12	21.96 (12.40–38.87)	Unexpected	4	1 (25.0%)
Pancytopenia	14	10.50 (6.18–17.82)	Unexpected	2	1 (50.0%)
Renal failure	27	7.88 (5.36–11.58)	Expected Disease-related	12	6 (50.0%)
<b>Ceftazidime-avibactam – DMEs</b>					
Acute kidney injury	16	4.71 (2.86–7.76)	Expected Disease-related	9	4 (44.4%)
Anaphylactic shock	3	6.85 (2.20–21.33)	Expected	2	0 (0.0%)
Haemolytic anaemia	3	11.56 (3.72–35.98)	Expected	3	0 (0.0%)
Hepatic failure	4	5.74 (2.15–15.36)	Disease-related	3	0 (0.0%)
Pancreatitis acute	7	18.19 (8.63–38.36)	Unexpected	2	2 (100.0%)
Renal failure	13	4.82 (2.78–8.37)	Expected Disease-related	8	6 (75.0%)
<b>Ceftolozane-tazobactam – selected neurological AEs</b>					
Encephalopathy	19	2.63 (1.66–4.19)	Expected	3	1 (33.3%)
Epilepsy	11	3.61 (1.96–6.65)	Expected	1	0 (0.0%)
Generalized tonic-clonic seizure	10	6.60 (3.43–12.70)	Expected	2	0 (0.0%)
Status epilepticus	10	1.93 (1.03–3.65)	Expected	1	0 (0.0%)
<b>Ceftazidime-avibactam – selected neurological AEs</b>					
Encephalopathy	18	3.25 (2.01–5.24)	Expected	10	3 (30.0%)
Mental status changes	8	4.04 (1.98–8.26)	Expected	7	3 (42.9%)
Tonic convulsion	4	14.42 (4.99–41.71)	Expected	1	0 (0.0%)

AEs adverse events; DMEs designated medical events; ROR reporting odds ratio; CI confidence interval

\*Concomitant drugs or underlying conditions potentially implicated in the specific adverse event

# Estrategia de Optimización de ATM

Directrices  
del Centro



Evaluación  
Paciente

Establecer  
Objetivo  
PK/PD

Empírico

Guías

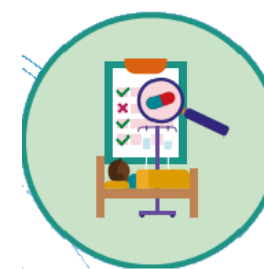


Elección del ATM

Ajuste  
Objetivo  
PK/PD

Dirigido

Auditoria  
Feedback



Monitorización

Ajuste  
Objetivo  
PK/PD

TRR-MR

*¡Muchas Gracias!*

[rurosalesch@gmail.com](mailto:rurosalesch@gmail.com)