



# EVIDENCIA CLÍNICA DE LOS NUEVOS BETALACTÁMICOS EN LAS INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

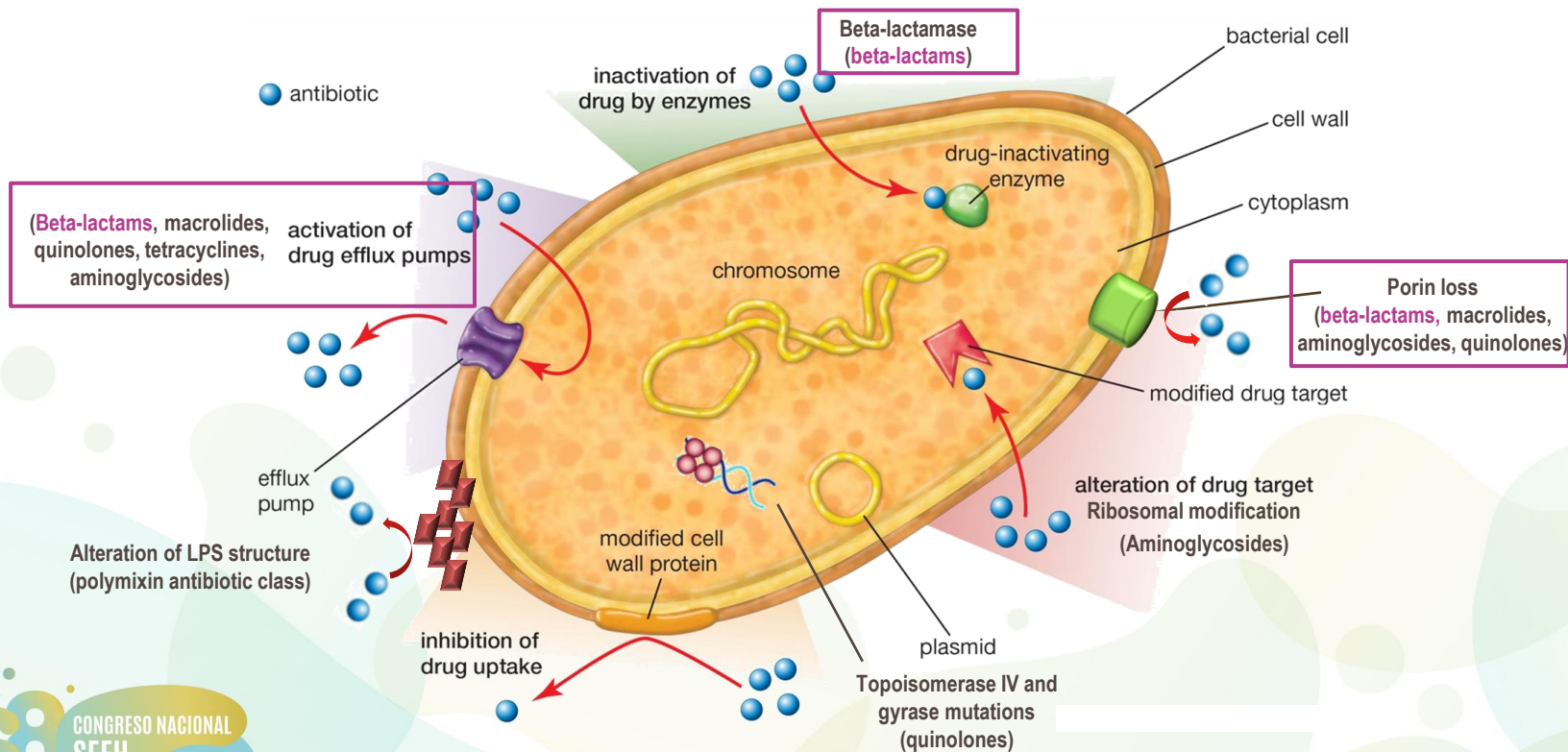
## Argumentos a favor

MARÍA EUGENIA MARTÍNEZ NÚÑEZ

*Hospital Universitario de Getafe*

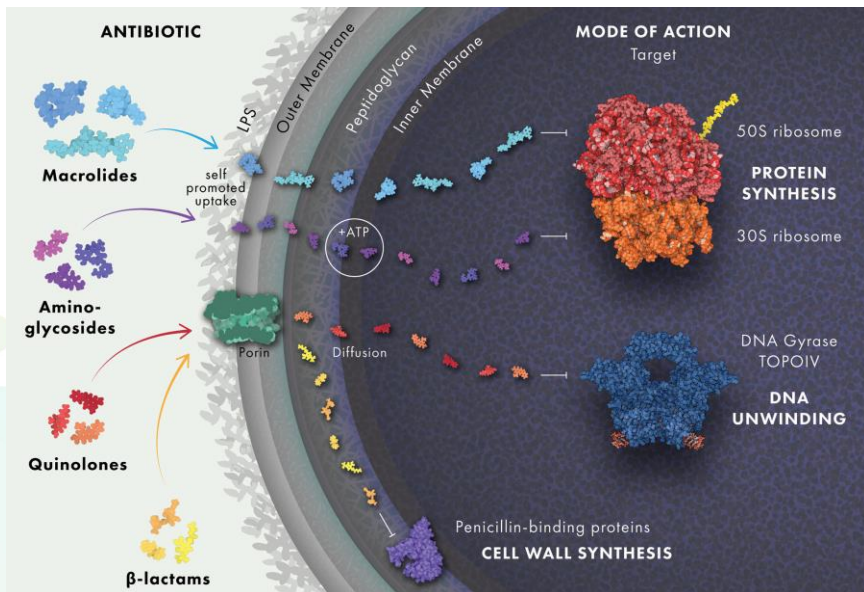
*Grupo AFInf*

# Principales mecanismos de resistencia BGN

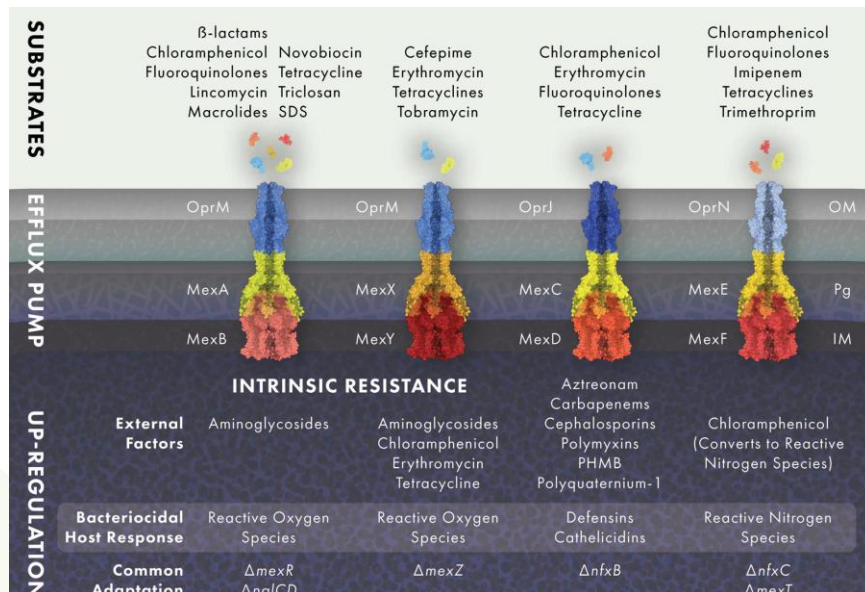


# Principales mecanismos de resistencia *P. aeruginosa*

## PÉRDIDA DE PORINAS

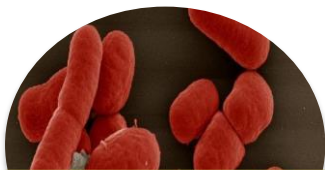


## BOMBAS DE EXPULSIÓN



# Principales mecanismos de resistencia

## *Acinetobacter baumannii*



- **Betalactamasas:** AmpC cromosómica baja expresión (cef 1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup>g, penicilinas). Secuencia ISAba1: sobre-expresión (cefalosporinas 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup>g, P/T); **BLEE, carbapenemasas (clase B, C y D)**
- **Bombas de expulsión:** tigeciclina

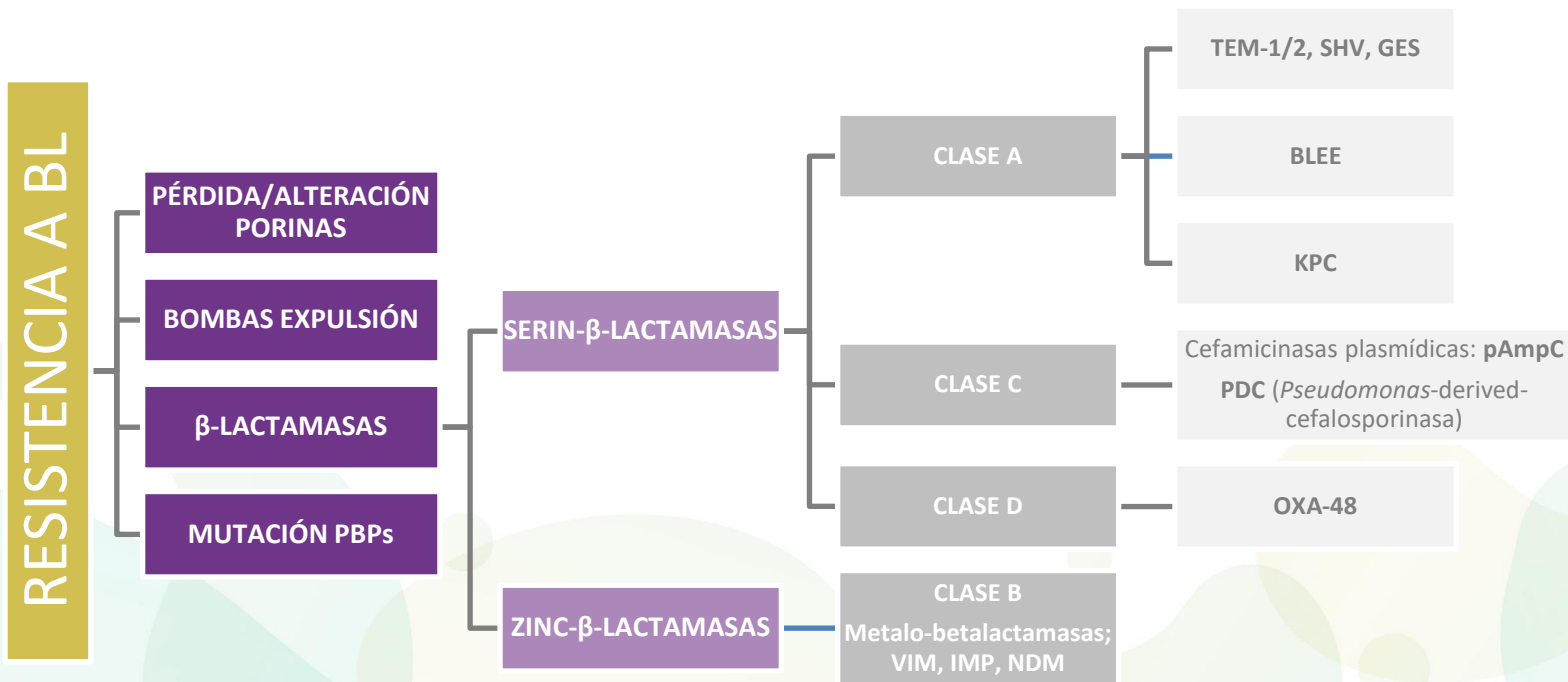
Imprescindible que Microbiología pueda distinguir entre la resistencia a carbapenemes producida por carbapenemasas del resto de mecanismos



capacidad inductora beta-lactamasa y P/T, elevada capacidad imipenem. cepas **desreprimidas** (alteración gen regulador ampD): resistencia a aztreonam, cef 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup>g y P/T. **BLEE (GES, OXA-10), carbapenemasas (MBL)**

- **Bombas de expulsión:** intrínseca (FQ, aminoglucósidos, betalactámicos)
- **Enzimas modificadoras de aminoglucósidos**
- **Alteración permeabilidad:** porinas (imipenem)
- **Alteraciones diana: PBP** (excepcional), topoisomerasas (FQ)

# Principales mecanismos de resistencia BL



# ¿Qué aportan los nuevos BL?

Antimicrobial agent	Carbapenemase-producing <i>Enterobacterales</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	KPC	MBL	OXA-48			
Aztreonam–avibactam	Green	Green	Green	Yellow	Red	Green
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ceftazidime–avibactam	Green	Red	Green	Yellow	Red	Red
Ceftolozane–tazobactam	Red	Red	Red	Yellow	Red	Yellow
Colistin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Eravacycline	Green	Green	Green	Red	Green	Green
Fosfomycin	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red
Imipenem–relebactam	Green	Red	Yellow	Green	Red	Red
Meropenem–vaborbactam	Green	Red	Yellow	Red	Red	Red
Plazomicin	Green	Yellow	Green	Yellow	Red	Red
Tigecycline	Green	Green	Green	Red	Yellow	Green

# Nuevos Inhibidores de betalactamasas

Inhibidor	A		C	D		B
	BLEE	KPC	AMPc	OXA-48	OXA-23, OXA-24, OXA-58	VIM, IMP, NDM
Clavulánico	✓	X	X	X	X	X
Tazobactam	✓	X	✓*	X	X	X
Avibactam	✓	✓	✓*	✓	X	X
Vaborbactam	✓	✓	✓	X	X	X
Relebactam	✓	✓	✓	X	X	X
Taniborbactam	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zidebactam	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Nacubactam	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Enmetazobactam	✓	✓	✓	✓	✓	X

# Posicionamiento nuevos BL

EMPÍRICO

DIRIGIDO/FR

No superioridad, ↓%  
MDR

cITU/cIIA (no graves)

Selección resistencias

Mecanismo  
resistencia implicado

Antibiograma

Colonización previa

Brotos

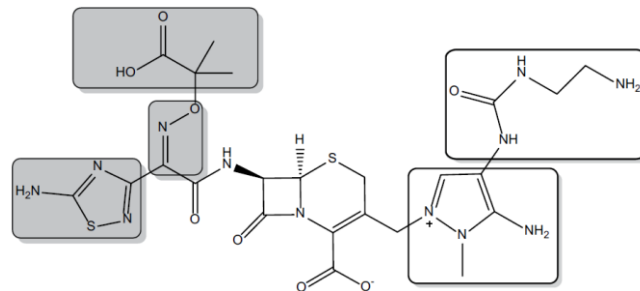


# Ensayos clínicos BGN MDR

ESTUDIO	N	NUEVO BL	COMPARADOR	INFECCIÓN BGN	VARIABLES DESENLACE			CONCLUSIÓN
					Curación	Mortalidad	Seguridad	
REPRISE	302	CZA (n=154)	BAT	ITUc-IIAc BGN R ceftazidima	91% VS 91%	X	No dif	<b>NO INFERIOR</b>
TANGO-II	77	MVB (n=105)	BAT	Infecciones por enterob- R-carbap	59,4% vs 26,7% (p<0,05)	15,6% vs 33,3% (p=0,31)	31,3% vs 80% (p<0,05)	<b>MAYOR CURACIÓN Y MENOR FRA</b>
RESTORE IMI-1	47	REL (n=31)	IMI+COL	Infecciones BGN R-imip	71% vs 70%	10% vs 30% (p>0,05)	FRA: 10% vs 56% (p<0,05)	<b>NO INFERIOR</b>
CREDIBLE- CR	150	CDL	BAT	Infecciones BGN, BGNFR R-carbap	Neumonía: 50% vs 53% BSI sepsis: 43% vs 43% ITU: 77% vs 60%	<b>50% vs 18%</b> <b>(Subgr. A.baumannii)</b>	No dif	<b>MAYOR MORTALIDAD (A.baumannii)</b>

# Ceftolozano/tazobactam: puntos fuertes

Agent	KPC-producer	NDM-producer	OXA-48-like-producer	Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Ceftolozane-tazobactam <sup>1</sup>						
	A		C		D	B
Inhibidor	BLEE	KPC	AMPc	OXA-48	VIM, IMP, NDM	
Tazobactam	✓	-	-	-	-	

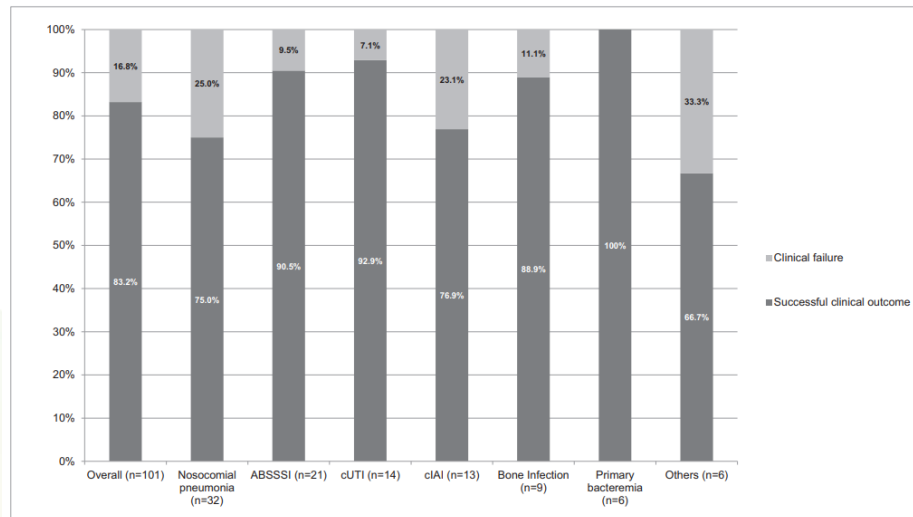


- **Elevada afinidad por PBPs de *P. aeruginosa*:** doble afinidad por las PBPs de PSA que ceftazidima
- **Ceftolozano estable frente a AmpC:** cadena lateral voluminosa que, por impedimento estérico, confiere estabilidad frente a la hidrólisis de la AmpC
- **Ventajas frente a *P. aeruginosa* MDR (FQ, Carbapenemes):** no afectado por pérdida de porinas (OprD) y sobreexpresión de bombas de expulsión -> **Mayor permeabilidad** de la membrana externa de los Gramnegativos (ASPECT-NP no desarrollo de resistencias intra-tratamiento vs 22,4% en brazo meropenem)

## Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Multicenter Study

- Estudios observacionales, retrospectivos y multicéntricos
- Elevado porcentaje de pacientes comórbidos y críticos
- **Porcentaje sensibilidad: 90%**
- *P. aeruginosa* MDR/XDR: resistencia a carbapenemes (80-97%)
- **Curación clínica 70-85%; Mortalidad ≈20%**
- Foco infeccioso: mayoritariamente **neumonía**

## Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience

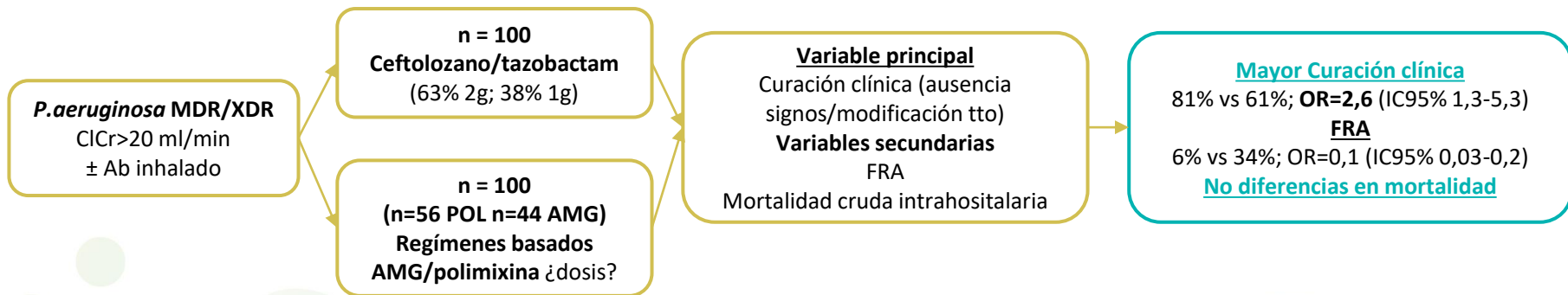


## Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

- Estudio **observacional**, retrospectivo y multicéntrico (2010-2018)
- Múltiples focos (>60% NAVM/NIH)
- **Pacientes críticos** ≈ 70% **graves** (SOFA 8)
- Elevado porcentaje **pacientes sépticos** (86% vs 89%), ≈50% sepsis severa/shock séptico
- Mayor porcentaje **terapia combinada** en AMG/COL: 15 % CTZ (Ab inhalados) vs 72% (BL)
- **Heterogeneidad** en pautas dosificación (38% CTZ 1g; colistina?); 43% combinaciones con COL/AMG resistentes
- **Retraso en inicio de tratamiento** activo (Mediana 55,5h vs 63,5h)

Covariate	Ceftolozane/ Tazobactam (N = 100)	Polymyxin/ Aminoglycoside (N = 100)	PValue
<b>Severity of illness and infection-related variables</b>			
Intensive care unit at infection onset	70	68	.76
No sepsis	14	11	.67
Sepsis	48	43	.57
Severe sepsis	15	23	.21
Septic shock	23	23	1.00
Severe sepsis or septic shock	38	46	.22
Vasopressors during therapy	30	34	.54
SOFA (sequential organ failure assessment) score <sup>a</sup>	8 (6–10) (n = 54) <sup>b</sup>	8 (5–10) (n = 63) <sup>b</sup>	.48
Polymicrobial infection	40	46	.39
<b>Site of infection</b>			
Ventilator-associated pneumonia	52	51	1
Hospital-acquired pneumonia	12	24	.04
Urinary tract	16	11	.41
Wound	13	8	.36
Other	7	6	
Presence of bacteremia	6	8	.58
<b>Treatment-related variables</b>			
Infectious diseases consult	100	92	.004
Time to active therapy (hours) <sup>a</sup>	55.5 (23–80.25)	43.5 (4.2–72.3)	.10
Time to study drug (hours) <sup>a</sup>	63.5 (45.3–92)	53.3 (5–93)	.08
Combination therapy	15	72	<.001
<b>In vitro activity of combination agent</b>			
Susceptible	15	24	
Intermediate	0	17	
Resistant	0	31	

# Ceftolozano/tazobactam en PSA DTR

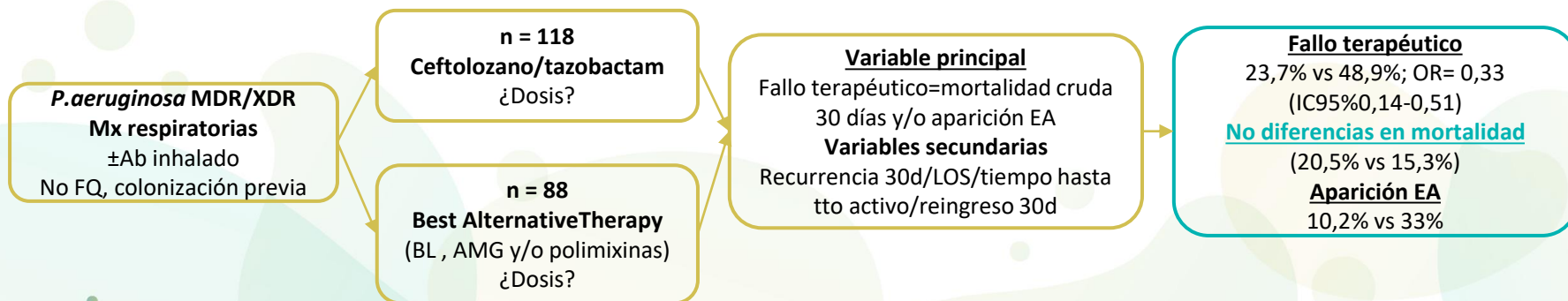


- CTZ se asoció a **20% incremento curación clínica** (NNT=5) y **reducción del riesgo de nefrotoxicidad en un 28%** (NNH=4)
- No diferencias en mortalidad cruda (potencia estadística insuficiente; > tamaño muestral)
- Terapia combinada con COL/AMG (43% resistencia; BL sin optimización PK/PD; dosis de colistina sin especificar)

ORIGINAL RESEARCH

Impact of Ceftolozane–Tazobactam vs. Best Alternative Therapy on Clinical Outcomes in Patients with Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Lower Respiratory Tract Infections

- Estudio **observacional**, retrospectivo y multicéntrico (2014-2019)
- **Infección respiratoria vías bajas** (esputo, BAL, Líquido pleural, BAS, AT)
- **No información respecto pautas dosificación**
- **79,6% aislados resistentes a carbapenem (CMI $\geq$  8)**
- **> % *A.baumannii* y *S.maltophilia* y pacientes neutropénicos en BAT**



## Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance

Pranita D. Tamma,<sup>1</sup> Stephan Beisenken,<sup>2</sup> Yehudit Bergman,<sup>3</sup> Andreas E. Posch,<sup>4</sup> Edina Avdic,<sup>5</sup> Sima L. Sharara,<sup>6</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>7</sup> and Patricia J. Simmer<sup>8</sup>

- Estudio caso-control unicéntrico 2018-2019
- Aislados PSA R-carbapenem: previo al tto con C/T (7 días previos) y tras tto (durante tto y hasta 30 día después del tto)
- Secuenciación genómica para identificación mecanismo R

n = 28  
Infecciones por PSA R a carbapenem y S a CTZ  
Duración ≥ 72h  
Aislados antes/después tto



n = 14  
Aislados sin ↑ CMI CTZ

n = 14  
Aislados con ↑ 4 x CMI CTZ

n = 14  
S a CZA

n = 6 ↑ 4 x  
CMI CZA

Falta control foco: 29% vs 0% ( $p=0,04$ )  
Infusión 3h: 0% vs 29% ( $p=0,04$ )

Por cada día adicional de tto el riesgo de aparición de R aumentaba 3%

**RESISTENCIA CRUZADA CEFTO/TAZO - CEFTA/AVI (86%)**

**Mutaciones bucle- $\Omega$  de AmpC (sitio unión CTZ y CZA), PBP3 y DNA-polimerasa**  
No MBL



Selection of AmpC  $\beta$ -Lactamase Variants and Metallo- $\beta$ -Lactamases Leading to Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam Resistance during Treatment of MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* Infections

n = 15  
Aislados de *P. aeruginosa* R a CTZ y CZA



n = 7  
Mutaciones AmpC (PDC)

n = 8  
Desarrollo de MBL  
(IMP-28, IMP-13, VIM-2)

HIPERPRODUCCIÓN PDC

RESISTENCIA CRUZADA ENTRE CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM Y  
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM

Tratamiento previo con CZA o CTZ (80%)  
n = 3 CZA  
n = 9 CTZ  
Muestras respiratorias (53,3%)



# Ceftazidima/avibactam: puntos fuertes

Agent	KPC- producer	NDM- producer	OXA-48-like- producer	Carbapenem- resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem- resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	A		C	D	B	
							Inhibidor	BLEE	KPC	AMPc	OXA-48	VIM, IMP, NDM
Ceftazidime-avibactam <sup>1</sup>							Avibactam	✓	✓	✓	✓	-

- Avibactam activo frente BLEE, AMPc, carbapenemasas (KPC, OXA-48)
- **No activo frente a MBL**
- Avibactam **no mejora** espectro de ceftazidima frente a *S. maltophilia* ni *A. baumannii*
- **Ceftazidima/avibactam + aztreonam**: avibactam restaura actividad de aztreonam frente a BGN productores de **MBL+BLEE/AmpC** (mecanismos no enzimáticos como **bombas expulsión** pueden condicionar la sensibilidad a aztreonam)
- Principal mecanismo de resistencia de *P.aeruginosa*: **bombas de expulsión y mutaciones AmpC**
- Riesgo de aparición de resistencias tras exposición a ceftolozano/tazobactam

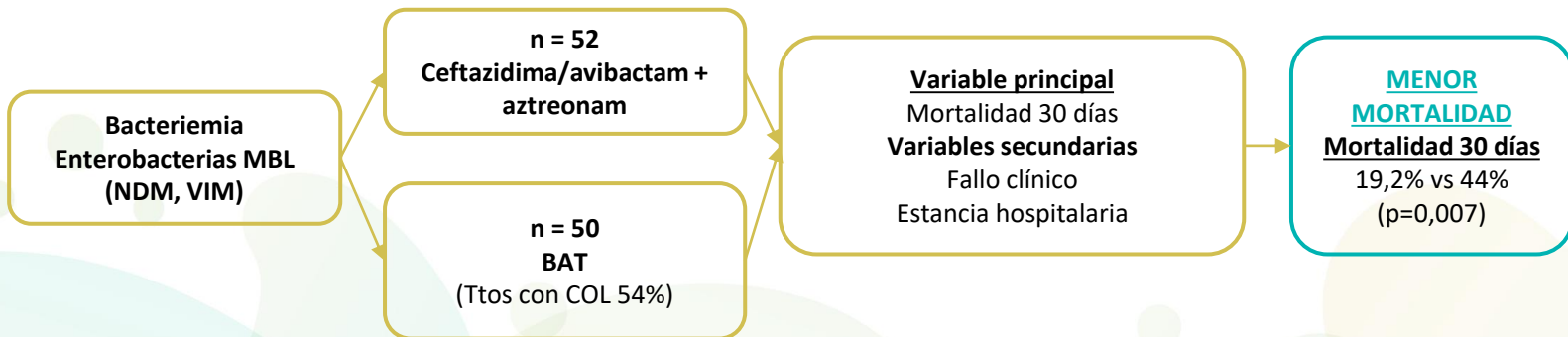
# Ceftazidima/avibactam en BGN R carbapenem

## Estudios observacionales

ESTUDIO	N	POBLACIÓN	NUEVO BL	COMPARADOR	INFECCIÓN BGN	VARIABLES DESENLACE		
						Curación	Mortalidad	Seguridad
Shields 2017	109	Críticos (50%)	CZA (n=13)	BAT (CB+COL/AMG)	Bacteriemia <i>K.pneumoniae</i> (KPC)	85% vs 48%;37% (p<0,05)	90d: 8% vs 31%;45% (p<0,05)	FRA: 18% vs 44%;57% (p<0,05)
Van Duin 2018	137	Críticos (34%) (18% vs 40%)	CZA - 8n=38)	Regímenes COL	Varias Enterob-RC	X	30d: 9% vs 32% (p<0,05)	FRA: 4% vs 13% (p<0,05)

Estudios observacionales demuestran datos favorables de efectividad y seguridad (nefrotoxicidad) de CZA respecto regímenes con colistina

Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacteriales



**Table 4. Cox Regression Analysis of Factors Independently Associated With 30-Day Mortality**

Factor	HR (95% CI)	PValue
Cardiovascular disease	6.62 (2.77–15.78)	< .001
Solid organ transplantation	3.52 (1.42–8.69)	.006
SOFA score (1-point increment)	1.21 (1.1–1.32)	< .001
CAZ-AVI + ATM (vs OAs)	0.17 (.07–.41)	< .001

**CZA+ATM HR= 0.17** (IC95% 0.07– 0.41;  $p < 0,001$ )



- Estudio de cohortes, retrospectivo y multicéntricos
- **Pacientes críticos (56%), sepsis/shock séptico (66%)**
- Mayoritariamente **infección respiratoria** (28% NIH; 21% NAVM)
- Retraso en el inicio de tratamiento activo (mediana 47-55h)

Ceftolozane-Tazobactam Versus Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a Multicenter Cohort Study

## No diferencias en variables desenlace clínico

### CTZ

n = 100

20% dosis infraterapéuticas  
(45% NIH/NAVM)  
59% CMI en límite

### CZA

n = 100

25% CMI en límite

TABLE 2 Outcomes in patients receiving ceftolozane-tazobactam versus ceftazidime-avibactam

Outcome <sup>a</sup>	C-T (n = 100)	CAZ-AVI (n = 100)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds <sup>b</sup> Ratio (95% CI)
Clinical cure	61	66	0.463	0.81 (0.43 to 1.49)	0.92 (0.41 to 2.05)
In-hospital mortality	44	37	0.314	1.34 (0.76 to 2.36)	1.13 (0.52 to 2.48)
30-day mortality	27	23	0.514	1.24 (0.65 to 2.35)	1.20 (0.48 to 3.00)
Infection-related mortality	25	19	0.307	1.42 (0.72 to 2.79)	1.00 (0.40 to 2.52)
Microbiologic outcome <sup>c</sup>					
Eradication	46	43	0.843	0.94 (0.46 to 1.89)	
Persistence	32	28			
30-day readmission <sup>d</sup>	11	14	0.73		
30-day readmission due to infection <sup>d</sup>	5	8	0.511		
30-day recurrence <sup>d</sup>	8	13	0.364		
90-day recurrence <sup>d</sup>	14	16	0.96		
Length of hospital stay from onset of infection (days)	30 (20 to 75)	32 (17 to 66)	0.61		
Length of ICU stay from onset of infection (days) <sup>e</sup>	25 (9 to 44)	24 (14 to 40)	0.829		
Duration of mechanical ventilation (days) <sup>f</sup>	23 (7 to 45)	21 (8 to 42)	0.874		
Acute kidney injury	23	17	0.289	1.46 (0.69 to 3.14)	1.74 (0.66 to 4.59)

# Meropenem/vaborbactam

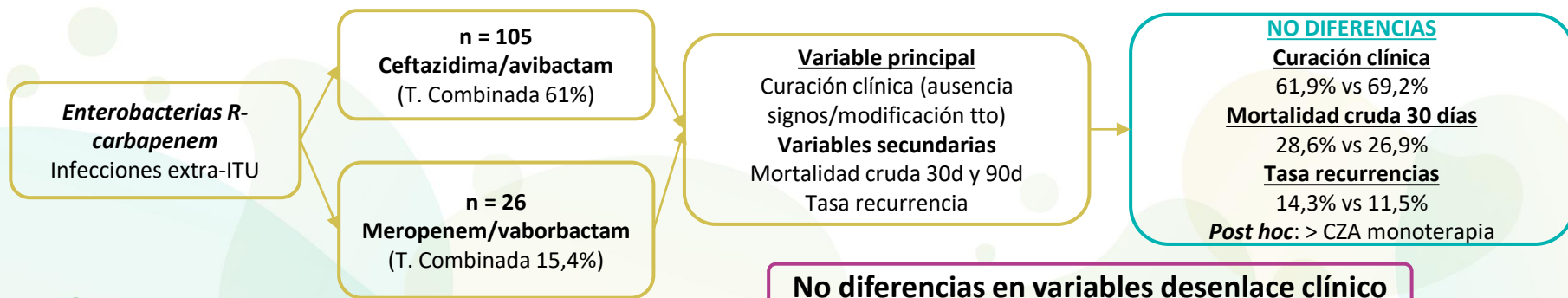
Agent	KPC- productor	NDM- productor	OXA-48-like- productor	Carbapenem- resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem- resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	A		C	D	B
							BLEE	KPC	AMPc	OXA-48	VIM, IMP, NDM
Meropenem-vaborbactam <sup>1</sup>											
Vaborbactam	✓	✓	✓	-	-						

- **No inhibe la PDC** de *P.aeruginosa* (a diferencia de relebactam): no mejora sensibilidad de meropenem ante *P. aeruginosa* resistente
- Carbapenemasas: **sólo activo frente a KPC**
- Vaborbactam no mejora la sensibilidad de meropenem frente a *A. baumannii*
- Activo frente a *S. marcescens*
- **ESPECTRO MÁS REDUCIDO** (Enterobacterias productoras KPC)



## Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

- Estudio cohortes, retrospectivo, multicéntrico 2015-2018
- Se excluyeron ITU localizadas (sin bacteriemia asociada) y retratamientos
- Elevado porcentaje pacientes críticos (55-65%)
- Bacteriemia primaria/secundaria (40%)
- Mayor porcentaje terapia combinada en CZA



¿CZA en monoterapia?

# Imipenem/cilastatina/relebactam

Agent	KPC- producer	NDM- producer	OXA-48-like- producer	Carbapenem- resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem- resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>					
							Inhibidor	A		C	D
Imipenem-relebactam <sup>3</sup>							BLEE	KPC	AMPc	OXA-48	VIM, IMP, NDM
Relebactam							✓	✓	✓	-	-

- Potente inhibidor de **PDC-3** (cefalosporinasa inducible más importante de *P.aeruginosa*)
- **Carbapenemasas**: solo activa frente a **KPC** (Clase A)
- Relebactam **no mejora espectro** de imipenem frente a ***S. maltophilia*** ni ***A. baumannii***
- Baja tasa de aparición espontánea de resistencias en *P.aeruginosa* y *K.pneumoniae* KPC

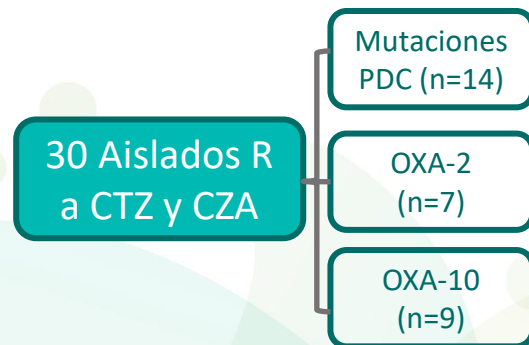
ALTERNATIVA ANTE  
RESISTENCIA A CZA/CTZ

Mutaciones AmpC  
(bucle-Ω)

Betalactamasa  
OXA-10

Voulgaris GL, *et al.* Expert Rev Anti Infect Ther. 2019 Jun;17(6):387-401  
Arca-Suárez J, *et al.* J Antimicrob Chemother. 2021; 76 (1): 91-100

Activity of cefiderocol, imipenem/relebactam, cefepime/taniborbactam and cefepime/zidebactam against ceftolozane/tazobactam- and ceftazidime/avibactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

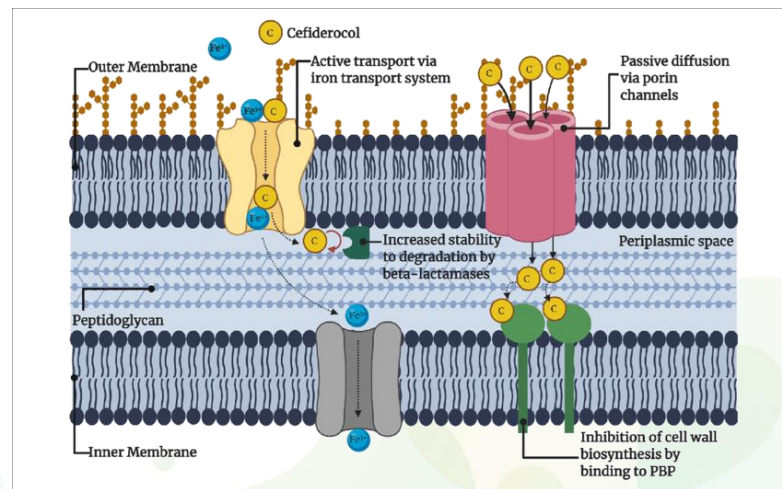


Antibiótico	Sensibilidad "in vitro"	Mecanismo Resistencia
CEFIDEROCOL	96,6% (29/30)	Sobreproducción PDC-221+bomba expulsión + modificación PBP-3
IMIPENEM/RELEBACTAM	93,3% (28/30)	VIM-20
CEFEPIME/ZIDEBACTAM	83,3% (25/30)	Bombas de expulsión + modificación PBP-3 + otras OXA
CEFEPIME/TANIBORBACTAM	73,3% (23/30)	



Agent	KPC- productor	NDM- productor	OXA-48-like- productor	Carbapenem- resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem- resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Cefiderocol						

- **Doble mecanismo de entrada:** evade resistencia por pérdida de porinas y bombas de expulsión
- **Activo frente a todas las carbapenemasas y PDC**
- **Menor riesgo de resistencia cruzada**
- Resistencia: mutaciones en transportador de Fe
- Mutaciones en **bucle- $\Omega$**  AmpC *P. aeruginosa* (R a CTZ y CZA) pueden **reducir sensibilidad a cefiderocol**





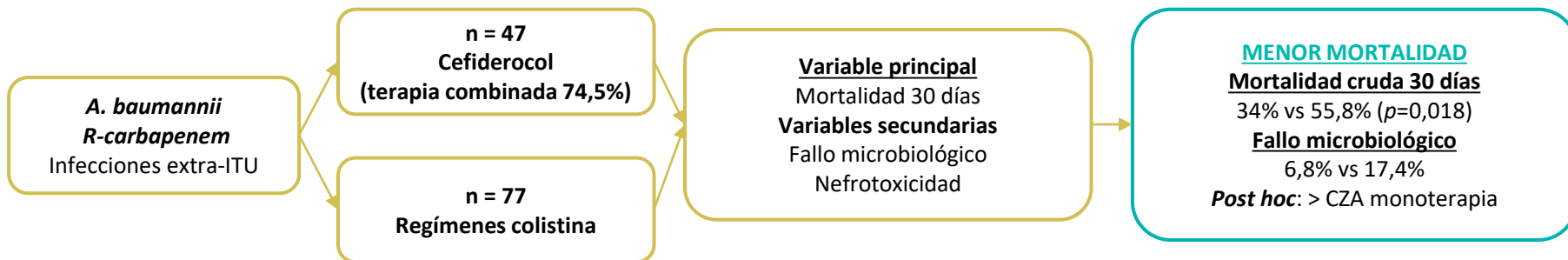
## Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

- Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico 2020-2021
- Infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenem
- Múltiples infecciones: bacteriemia (63,7%), NAVM (28,5%)
- Elevado porcentaje de pacientes con shock séptico en ambos grupos (63,8% vs 58,4%)
- Mayoritariamente cefiderocol combinado con tigeciclina/fosfomicina: importante diferencia con estudio CREDIBLE-CR

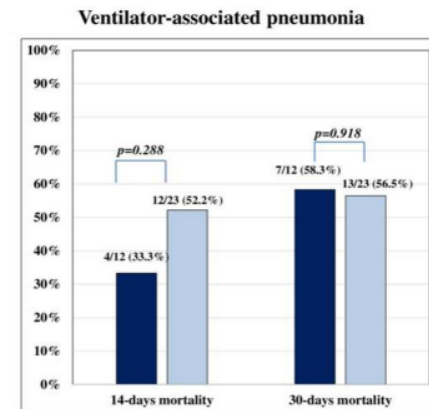
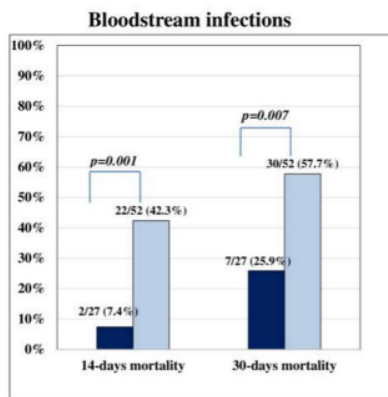
Análisis multivariante: HR 0.44 (IC95% 0.22– 0.66;  $p < 0.001$ )

Falcone M, *et al.* Antimicrob Agents Chemother. 2022; 66 (5): e0214221

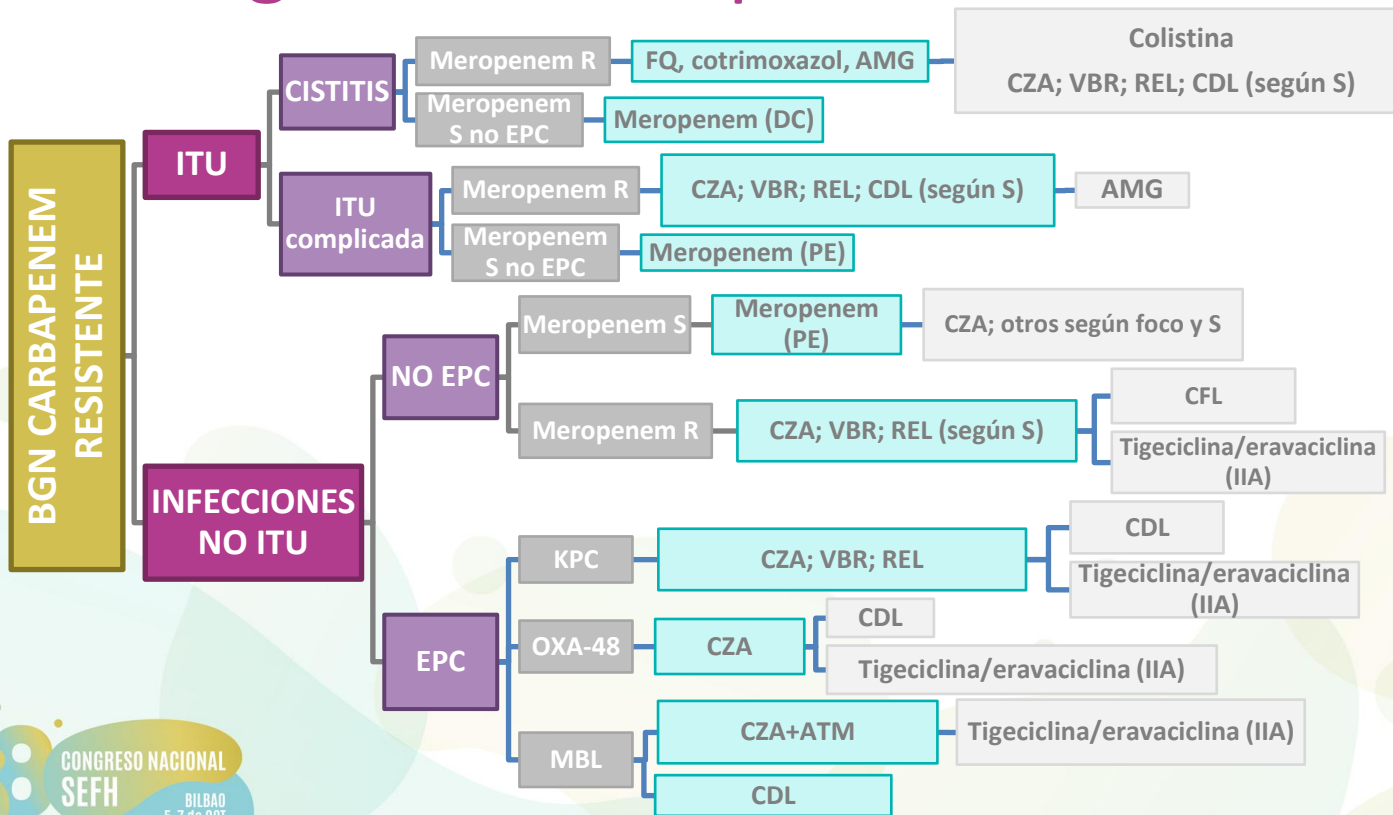
# Cefiderocol infecciones por *A. baumannii*

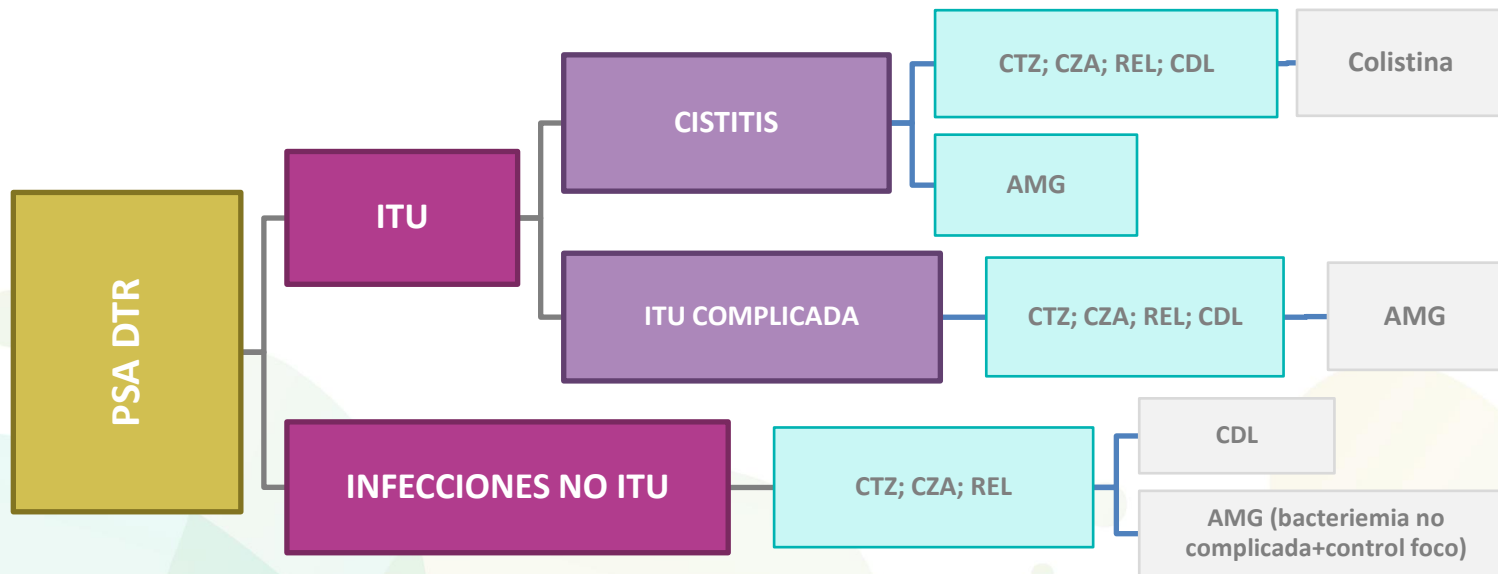


Cefiderocol: HR 0.44 (IC95% 0.22– 0.66;  $p < 0.001$ )



# Lugar en la terapéutica

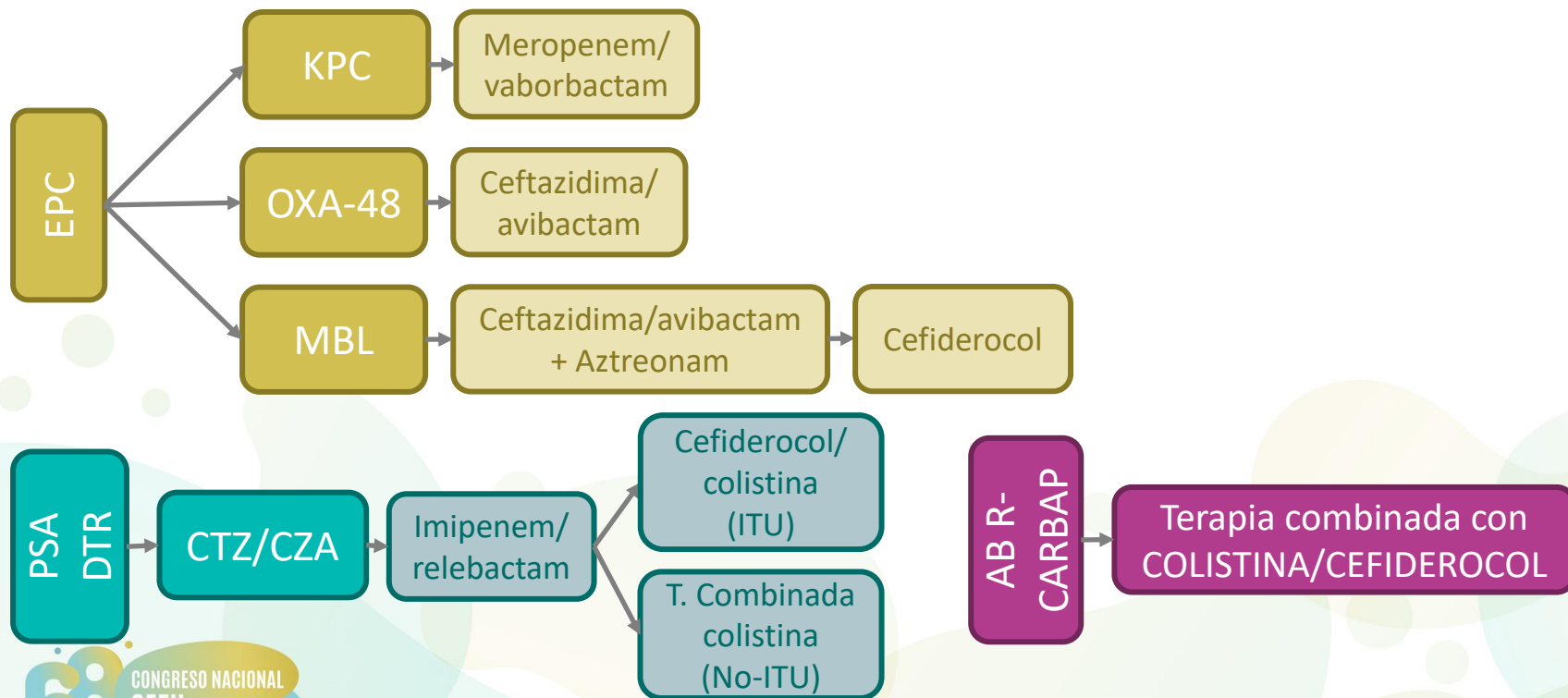




- **Principales mecanismos de resistencia a BL:**
  - Betalactamasas (enterobacterias)
  - Mutaciones AmpC con hiperproducción (PDC *P. aeruginosa*)
  - Alteraciones permeabilidad membrana (pérdida porina, bombas expulsión)
- **Imprescindible conocer mecanismo** de resistencia (carbapenemasa/resto): selección del tratamiento
- **No superioridad** de nuevos BL frente a BL “antiguos” en infecciones por **microorganismos sensibles**: tratamiento empírico muy cuestionado (brotes/colonización previa...)

- Ensayos clínicos con MDR: mayoría muestran mejores datos de respuesta/menor mortalidad
- Mejor efectividad y perfil de seguridad (nefrotoxicidad por colistina, aminoglucósidos) según estudios observacionales
- **Tratamientos preferentes** respecto a alternativas de rescate (colistina, AMG...)
- Aparición de resistencias tras exposición al nuevo BL (riesgo de **resistencia cruzada**)
- **Imipenem/relebactam**: alternativa ante **resistencia a CZA/CTZ**
- **Cefiderocol en *A. baumannii***: en **terapia combinada**

# Conclusiones (opinión personal)







**Gracias por su atención**  
**Eskerrik asko zure arretagatik**  
**Gràcies per la seva atenció**  
**Grazas pola súa atención**

[mariaeugenia.martinezn@salud.madrid.org](mailto:mariaeugenia.martinezn@salud.madrid.org)