

Tratamiento antibiótico de elección en sepsis urinaria asociada a litiasis ureteral en Chile. Estudio multicéntrico

GASTÓN ASTROZA¹, ALEJANDRO MIRANDA², SANTIAGO ESCOBAR-URREJOLA³, JOAQUÍN GARCÍA⁴, MARIO ORIO⁵, SEBASTIÁN URRUTIA⁵, NELSON MUÑOZ⁶, ROBERTO BERNATUIL⁶, BRUNO VIVALDI⁷, GONZALO RUBIO², EMILIO SÁNCHEZ¹, MAXIMILIANO NARVÁEZ⁸, FELIPE AGUILA⁸

Antibiotic treatment of choice for urinary sepsis associated with ureteral lithiasis in Chile. Multicenter study

Background: Inadequate antibiotic coverage in septic patients is associated with higher morbidity and mortality. This multicentric study reports antibiotic susceptibility in patients with ureterolithiasis-associated urosepsis, aiming to propose an optimal empirical therapy for this disease in the Chilean population. **Methods:** The prospective cohort study included patients from 7 Chilean hospitals who presented with ureterolithiasis and met sepsis criteria. We analyzed demographic data, vital signs at admission, and microbiological and radiological exams. We used descriptive statistics for the analysis of collected data. **Results:** Initially, the study included 119 patients; 52 met the inclusion criteria. 77% were female, with a mean age of 52. 100% of the cohort had a urine culture taken at admission, whereas 48,7% had blood cultures. *Escherichia Coli* was the most common microorganism (73%), followed by *Proteus Mirabilis* (9.6%) and *Klebsiella Pneumoniae* (3.9%). Only two patients presented gram-positive pathogens. 100% of gram-negative bacteria were sensible to amikacin. **Conclusion:** The microorganisms found in our cohort were similar to those in international reports. Since the highest level of susceptibility was for amikacin, we propose its use as empirical therapy for urosepsis associated with ureterolithiasis in Chile. It is always necessary to consider the potential nephrotoxic effects of amikacin. An association of beta-lactams and glycopeptides should be considered in patients with risk factors for enterococcal infections.

(Rev Med Chile 2023; 151: 1194-1200)

Key words: Anti-Bacterial Agents; Drug Resistance, Microbial; Sepsis; Ureterolithiasis.

RESUMEN

Introducción: El uso de un esquema antibiótico inadecuado en sepsis aumenta significativamente la morbimortalidad. Este estudio presenta un reporte multicéntrico de susceptibilidad antibiótica en urosepsis asociada a ureterolitiasis, buscando proponer un esquema empírico óptimo para el medio nacional. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo en 7 hospitales de 4 regiones

¹Departamento de Urología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Clínica Davila, Santiago, Chile.

³Servicio de Urgencias, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Puente Alto, Chile.

⁴Hospital Regional Coyhaique, Coyhaique, Chile.

⁵Hospital Regional Dr Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.

⁶Hospital de Linares, Linares, Chile.

⁷Hospital Militar, Santiago, Chile.

⁸Hospital San José, Santiago, Chile.

Fuentes de apoyo financiero: este estudio no contó con apoyo financiero directo ni indirecto de ninguna institución.

Recibido el 29 de abril de 2022, aceptado el 1 de diciembre de 2023.

Correspondencia a:

Gastón Astroza

Dirección Diagonal Paraguay 362, Santiago, Chile.
gaeulufi@gmail.com

del país. Se incluyeron pacientes con criterios de sepsis asociada a ureterolitiasis confirmada radiológicamente. Se registraron sus datos demográficos, signos vitales y laboratorio de ingreso, así como sus estudios microbiológicos y radiológicos, realizándose estadísticas descriptivas de los datos obtenidos. **Resultados:** Se ingresaron 119 pacientes, de los cuales 52 cumplieron criterios de inclusión. 77% eran mujeres, con una edad promedio de 52 años. Se tomaron hemocultivos en el 48,7% de los casos y urocultivos en el 100%. El microorganismo más común fue *Escherichia coli* (73%), seguido por *Proteus mirabilis* (9,6%) y *Klebsiella pneumoniae* (3,9%). Hubo dos casos de bacterias gram positivas. El 100% de las bacterias gram negativas fueron sensibles a amikacina. **Conclusión:** Los microorganismos encontrados en nuestra cohorte fueron similares a los de los estudios internacionales. Dado que el mayor nivel de susceptibilidad fue para amikacina, proponemos su uso como terapia empírica para la urosepsis asociada a ureterolitiasis en Chile. Siempre es necesario considerar los posibles efectos nefrotóxicos de la amikacina. Se debe considerar una asociación de betalactámicos y glicopéptidos en pacientes con factores de riesgo de infecciones enterocócicas.

Palabras clave: Antibacterianos; Farmacorresistencia Microbiana; Sepsis; Ureterolitiasis.

Introducción

La sepsis se asocia a una alta mortalidad, que va de 10% en pacientes respondedores a volumen a sobre 40% en pacientes con shock séptico¹. Reportes internacionales señalan que en torno a 18% de los pacientes con sepsis no reciben una antibioterapia adecuada^{2,3}, lo que se asocia a aumentos significativos en morbilidad^{2,4,5}. Esto hace imprescindible contar con evidencia que apoye una elección adecuada del antibiótico empírico, tomando en consideración el foco infeccioso sospechado, la microbiología local y los factores de riesgo del paciente para desarrollar una infección por organismos resistentes.

De las causas de sepsis, 30% corresponden a infecciones del tracto urinario (ITU), principalmente en relación a factores obstructivos como cálculos⁶. Además de la presencia de factores obstructivos, son factores de riesgo para la urosepsis, entre otros, la edad avanzada, malformaciones genitourinarias, diabetes mellitus y la inmunodepresión, incluyendo trasplante de órganos sólidos (particularmente riñón), además del uso de inmunodepresores, especialmente micofenolato^{7,8}.

En un estudio anterior se reportó la susceptibilidad a antibióticos en pacientes ingresados por urosepsis secundaria a ureterolitiasis en el Hospital Clínico de la Universidad Católica⁹. En este trabajo buscamos ampliar estos datos locales, con el objetivo de determinar los principales mi-

croorganismos productores de urosepsis asociada a ureterolitiasis en Chile y su susceptibilidad antibiótica, proponiendo en base a esto un tratamiento empírico ajustado a nuestro medio.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo multicéntrico en 7 centros hospitalarios de Chile durante el período de 14 meses comprendido entre 01 de febrero 2020 y el 31 de marzo 2021. Los centros incluidos fueron el Hospital Clínico de la Universidad Católica (HCUC), el Hospital San José (HSJ), el Hospital Militar de Santiago (HM) y la Clínica Dávila (CD) en la región metropolitana, junto al Hospital de Linares (HL), el Hospital Regional Dr. Henríquez Aravena de Temuco (HRT) y el Hospital Regional de Coyhaique (HRC).

Se registró la información de los pacientes ingresados con sospecha de urosepsis asociada a ureterolitiasis y sólo se consideraron para el análisis aquellos que cumplieron los criterios de inclusión. Estos eran: diagnóstico de ureterolitiasis demostrada mediante tomografía axial computada asociada a fiebre al ingreso (temperatura axilar mayor o igual a 37,8°C) o ureterolitiasis asociada a dos o más de los siguientes criterios en pacientes afebriles:

- Frecuencia cardíaca mayor a 90 por min.
- Frecuencia respiratoria mayor a 22 por min.

- Compromiso de conciencia.
- Glóbulos blancos mayores a 12.000 o menores a $4.000 \times 10^3/\text{mm}^3$.
- Presión arterial sistólica menor a 100 mmHg.

Además, todos los pacientes debían tener un hemocultivo aerobio de sangre periférica (HC) o urocultivo (UC) positivo al ingreso.

Los criterios de exclusión fueron el uso previo de antibióticos, pacientes con catéter ureteral doble J o nefrostomía instalados previo al cuadro clínico, pacientes embarazadas y menores de 18 años.

Se registraron antecedentes demográficos y clínicos, signos vitales, exámenes de laboratorio y microbiológicos de ingreso. Se registró también la lateralidad de la litiasis, el segmento ureteral comprometido, el tamaño medido en diámetro transversal y anteroposterior y las unidades de Hounsfield. Por último, se registró la vía de drenaje de la vía urinaria (endoscópica mediante catéter doble J o percutánea con nefrostomía), así como también la evolución y cirugía definitiva para resolución de la litiasis. Para el análisis de este trabajo que busca caracterizar la microbiología asociada a la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos, realizamos estadísticas descriptivas de los datos mencionados previamente, con énfasis en los hallazgos microbiológicos. Finalmente, en base a la susceptibilidad reportada se propone una terapia antibiótica de elección para la urosepsis asociada a ureterolitiasis. Dado que no todos los hospitales medían la respuesta a los mismos antibióticos, los porcentajes de susceptibilidad se informan incluyendo en el análisis solamente los cultivos que los consideraban en específico. No todos los centros informaban de manera rutinaria la susceptibilidad a carbapenémicos. Algunos centros lo informaban para todos los cultivos y otros solamente en gérmenes resistentes, y no necesariamente se informaba la susceptibilidad de todos los miembros de esta familia de antibióticos.

Se consideró como contaminados para el análisis a aquellos cultivos que dieron positivo para microorganismos típicamente saprófitos de piel o bien para cultivos polimicrobianos.

Este estudio se realizó previa aprobación del comité ético científico en cada uno de los centros participantes. Todas los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software StataMP 17®

(Collage Station, Texas, EE.UU). Para variables discretas se reportan porcentajes y valores absolutos. Para variables continuas se reportan medias en caso de distribución normal y medianas para datos "skewed", además de las desviaciones estándar (DE) y rango intercuartil respectivamente.

Resultados

Durante el período de estudio se hospitalizaron 119 pacientes con sospecha de ITU asociada a ureterolitiasis en los diferentes centros de atención, de los cuales 52 cumplieron con los criterios de inclusión. Sus centros de origen corresponden a:

- 16 pacientes (3,8%) HCUC.
- 3 pacientes (5,8%) HL.
- 8 pacientes (15,8) HSJ.
- 12 pacientes (23,1%) HRT.
- 2 pacientes (3,9%) HRC.
- 4 pacientes (7,7%) HM.
- 7 pacientes (13,5%) CD.

Los datos demográficos y características clínicas se resumen en la Tabla 1. Cabe destacar que en los casos de inmunosupresión uno fue por leucemia en tratamiento y otro por una disfunción mitocondrial tipo MELAS, que sin corresponder a un tipo clásico de inmunosupresión puede generar disfunción neutrofílica y compromiso inmune por vías no del todo estudiadas¹⁰. Las características de las litiasis se resumen en la Tabla 2.

Se tomaron HC en 25 pacientes (48,1%), mientras que se realizaron UC en 52 pacientes (100%). Del total de HC tomados, 16 resultaron positivos (64%) y 9 fueron negativos o contaminados (36%). De los UC tomados, 50 resultaron positivos (96,15%) y 2 negativos o contaminados (3,9%). En ambos casos el microorganismo más común fue *E. coli*, estando presente en 13 de los HC tomados (52%) y en 38 de los UC tomados (78,9%). El resto de los microorganismos encontrados se detallan en la Tabla 3.

En 25 pacientes se tomó tanto HC como UC al ingreso (48,1%). De ellos, en 15 (60%) obtuvo el mismo microorganismo en ambos cultivos, mientras que en 8 (32%) tuvieron un HC negativo con un UC positivo y 2 de ellos (8%) un UC negativo con un HC positivo. Ningún paciente obtuvo microorganismos distintos en ambos estudios.

Tabla 1. Datos demográficos y características clínicas de la muestra

Género	23% (12) masculino 77% (40) femenino
Edad Mediana (R.I)	50 años (Rango Intercuartil 45)
Comorbilidades	DM2 19% (10) Inmunosupresión 4% (2) Otra 13% (7)
Antecedentes de cólico renal previo	48% (24)
Frecuencia cardíaca media al ingreso	109 (DE 16,5)
Frecuencia respiratoria al ingreso (mediana)	20 (Rango Intercuartil 4)
Leucocitos al ingreso (mediana)	17.635 (Rango Intercuartil 9.875)

Tabla 2. Características de la litiasis

Lateralidad	Derecha 29 (56%)	Izquierda 22 (42%)	Bilateral 1 (2%)
Segmento ureteral comprometido.	Union pieloureteral 15 (28,9%)	Tercio proximal 18 (34,6%)	Tercio distal 19 (36,5%)
Tamaño de litiasis (media)	8 mm (DE 10,4) mm x 6 (DE 5) mm		
Unidades de Hounsfield promedio (DE)	830 (DE 286)		

Tabla 3. Microorganismos más Frecuentes

Microorganismo	Urocultivo (n = 52)	Hemocultivo (n = 25)
<i>Escherichia coli</i>	73,08% (38)	52% (13)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,85% (2)	8% (2)
<i>Proteus mirabilis</i>	9,62% (5)	4% (1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,92% (1)	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,92% (1)	0
<i>Escherichia coli</i> BLEE	5,77% (3)	0
Negativo/contaminado	3,85% (2)	36% (9)

Tabla 4. Bacterias Identificadas en Cultivos y su Sensibilidad a Antibióticos

Pacientes (n = 52)	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Amikacina	100%	100%	100%
Ampicilina	62,86%	0%	75%
Cefazolina	74,29%	100%	100%
Cefuroximo	88,89%	100%	100%
Cefotaximo	86,84%	100%	100%
Ciprofloxacino	67,5%	100%	100%
Cotrimoxazol	82,05%	100%	100%
Gentamicina	100%	100%	100%
Nitrofurantoina	87,5%	NI	50%
Cefepime	95,0%	NI	100%
Imipenem	85,7%	NI	NI
Meropenem	100%	NI	NI
Eratpenem	71,43%	NI	NI
Piperacilina/ tazobactam	97,4%	100%	100%

Los antibiogramas de las bacterias identificadas en los cultivos (UC y/o HC) se detallan en la Tabla 4.

Respecto al manejo de la vía urinaria, el tiempo promedio para el drenaje fue de 1,1 días (DE 2,05), realizándose en el 100% de los casos mediante la instalación de un catéter doble J ureteral.

Discusión

Un esquema antimicrobiano inicial inadecuado aumenta hasta en 5 veces el riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis¹¹. En este contexto, resulta fundamental considerar cuidadosamente los posibles microorganismos involucrados y su patrón de susceptibilidad al momento de elegir una terapia antibiótica específica. Respecto a la urosepsis secundaria a ureterolitiasis, existía en Chile solamente un estudio centrado en patógenos locales⁹, realizado en pacientes de un único centro privado, lo que limita su validez externa.

Este estudio buscó ampliar los datos existentes, recogiendo información de centros públicos y privados de 4 regiones del país. Además, consideró la susceptibilidad a antibióticos ampliamente disponibles en los servicios hospitalarios.

La muestra obtenida tuvo una predominancia de pacientes de sexo femenino, lo que se condice con otros datos publicados^{12,13}, posiblemente en relación a factores anatómicos¹⁴. La edad media de la muestra fue más joven que la reportada internacionalmente, que se sitúa cerca de los 70 años^{12,13}. Esto puede ser importante al momento de analizar los resultados de susceptibilidad antibiótica, pues tiende a haber una mayor presencia de patógenos resistentes en pacientes de mayor edad.

Respecto a la evaluación inicial del paciente séptico, si bien todos los pacientes contaron con UC al ingreso, en menos de la mitad de los casos se tomaron HC. Guías nacionales e internacionales^{4,11} recomiendan la toma de HC previo al inicio de antibióticos en sepsis, pues aumentarían la posibilidad de aislar un microorganismo y de realizar un tratamiento ajustado. En los datos presentados, en 3,9% de los pacientes se pudo aislar un microorganismo gracias al HC, dado que el UC se contaminó o fue negativo, lo que refuerza la necesidad de tomar HC al ingreso.

En términos del patógeno encontrado en los cultivos estudiados, la *E. coli* fue la más frecuente con 78,9% de los casos, seguido por *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. Microorganismos gram positivos fueron encontrados solamente en 2,8% de los casos. Estos datos son similares a los reportados previamente en la literatura nacional e internacional y posiblemente se explican porque la mayor parte de las ITU comunitarias se producen por infecciones ascendentes de bacterias provenientes de patógenos locales intestinales y vaginales^{6,9,14}.

Respecto a la susceptibilidad antibiótica, el 100% de las bacterias gram negativas encontradas, incluyendo las productoras de betalactamasas, fueron sensibles a la amikacina, así como también la única cepa de *S. aureus* aislada. La amikacina ya había sido planteada en el estudio nacional anterior como manejo empírico estándar de la sepsis de foco urinario asociada a ureterolitiasis⁹, recomendación que parece razonable mantener dado los resultados de nuestro estudio. Se debe considerar que este antimicrobiano no debe utilizarse frente a sospecha de prostatitis, por la mala llegada a este tejido.

También es importante considerar la posibilidad de infección por enterococos. Si bien esta bacteria es responsable de una pequeña proporción de las ITU comunitarias, como familia produce del 15 a 30% de las ITU asociadas a catéter vesical y configura la tercera causa de ITU asociada a atención en salud¹⁵. Los enterococos poseen mecanismos moleculares adquiridos que dificultan la entrada de aminoglucósidos a la célula, disminuyendo su efectividad como monoterapia¹⁶. Esta resistencia adquirida puede paliarse con la adición de un betalactámico o glucopéptido al tratamiento, que facilita el transporte de la amikacina a través de la pared celular¹⁶. En este sentido, parecería razonable iniciar un tratamiento antibiótico biasociado en pacientes con urosepsis que presenten factores de riesgo para infección por enterococos, como edad avanzada, uso de catéter intravesical, ITU asociada a atención en salud o instrumentalización reciente de la vía urinaria^{15,17}.

En forma anexa debemos considerar que la amikacina genera efectos nefrotóxicos y ototóxicos hasta en 25% de los casos¹⁸. Por lo mismo, es fundamental la evaluación inicial de antecedentes y creatinina de los pacientes previo a su inicio, así como la medición de niveles durante la duración del tratamiento y su ajuste por peso (15 mg/kg/día, con un máximo de 1,5 g). Hay que considerar que los efectos adversos de la amikacina son de aparición más tardía que en otros aminoglicósidos como la gentamicina. Esto apoyaría su uso empírico, considerando que podría modificarse rápidamente el tratamiento antibiótico una vez que se reciban los cultivos definitivos.

Es de gran importancia considerar los antecedentes personales de cada paciente para la elección de antibióticos. Las comorbilidades, antecedentes de hospitalización previa y la colonización o

infección conocida por cepas resistentes pueden influir en la susceptibilidad a aminoglicosidos, y deben ser vistos caso a caso. Dependiendo de esta información, guías internacionales también sugieren el uso de cefalosporinas de tercera generación y de antibióticos de amplio espectro, como los carbapenémicos¹⁹.

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones. En primer lugar, pese a ser un estudio multicéntrico consideró hospitales de solo 4 regiones del país, todos de Santiago al sur y con una distribución desigual de pacientes. Esto se debe a que ninguno de los centros invitados de la zona norte manifestó interés por participar. Pese a la limitación de las 4 regiones consideramos importante poder establecer la susceptibilidad antibiótica en diferentes lugares de nuestro país para poder establecer esquemas antibióticos recomendados y mejorar la validez externa de esta recomendación. En segundo lugar, contó con un tamaño muestral de tamaño moderado, lo que podría subestimar la presencia de resistencia a amikacina. Pese a que los pacientes ingresados y manejados como sepsis urinaria asociada a ureterolitiasis durante el período de estudio correspondieron a 119 pacientes, sólo 52 cumplieron los criterios de inclusión. Una de las causas que pudiera influir es la baja realización de HC en algunos centros, lo que pudo haber disminuido el número de pacientes que cumplía con el criterio de ingreso de presentar al menos un cultivo positivo.

Respecto a los criterios de inclusión debemos mencionar que no se utilizó el consenso Sepsis 3 sino más bien realizamos una selección basada en pacientes que acudieran febriles a urgencia o con al menos 2 criterios de SIRS o de SOFA, todos ellos asociados a un cultivo positivo y presencia confirmada mediante tomografía axial computada de ureterolitiasis. Lo anterior se decidió dado lo práctico de realizar criterios SOFA en servicios de urgencia a pacientes con sospecha ureterolitiasis asociada a infección.

Finalmente debemos considerar que la toma de muestra de cultivos y las técnicas microbiológicas de estudio no fueron estandarizadas para todos los centros, por lo que no todos los antibiogramas medían ni informaban resistencia a los mismos microorganismos y no podemos estimar la posibilidad de errores de laboratorio. En particular, había diferencias importantes en el informe de susceptibilidad a carbapenémicos. Posiblemente

esta es la mayor limitación del estudio, pues impidió un análisis más profundo de la microbiología encontrada y dificultó el aunar los datos recopilados bajo los mismos criterios.

Conclusiones

La sepsis asociada a ureterolitiasis es una patología de alta mortalidad en la que es fundamental un tratamiento antibiótico óptimo. En nuestro estudio, la amikacina demostró una susceptibilidad de 100% para los agentes infecciosos encontrados, con excepción de *Enterococo*. Por lo anterior, se plantea su uso como tratamiento antibiótico empírico, previa consideración de características del paciente y riesgo de infección por enterococo, en cuyo caso podría asociarse el uso de betalactámicos o glucopéptidos.

Referencias

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. PubMed PMID: 26903338. PMID: PMC4968574. eng.
2. Capp R, Chang Y, Brown DF. Effective antibiotic treatment prescribed by emergency physicians in patients admitted to the intensive care unit with severe sepsis or septic shock: where is the gap? *J Emerg Med*. 2011;41(6):573-80. PubMed PMID: 21371846. Epub 20110303. eng.
3. Phungoen P, Krairattana A, Apiratwarakul K, Wonglakorn L, Sawanyawisuth K. Predictors of Appropriate Antibiotic Use in Bacteremia Patients Presenting at the Emergency Department. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(3). PubMed PMID: 31505779. PMID: PMC6783907. Epub 20190909. eng.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. PubMed PMID: 28101605. Epub 20170118. eng.
5. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749-55. PubMed PMID: 24717459. eng.

6. Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W, Naber KG. Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. *Microbiol Spectr*. 2015 Oct;3(5). PubMed PMID: 26542042. eng.
7. Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis*. 2009;1(1):57-63. PubMed PMID: 20300389. PMCID: PMC2840933. eng.
8. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Armiñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):679.e1-.e21. PubMed PMID: 25976754. Epub 20150512. eng.
9. Catalán M, Cerón I, Astroza G. [Antimicrobial susceptibility of bacteria causing urosepsis]. *Rev Med Chil*. 2017;145(6):755-9. PubMed PMID: 29171624. spa.
10. McKee DH, Cooper PN, Denning DW. Invasive aspergillosis in a patient with MELAS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(6):765-7. PubMed PMID: 10811702. PMCID: PMC1736981. eng.
11. Romero C, Luengo C, Regueira T, Cariqueo M, Castro R, Rosales R, et al. Recomendaciones SOCHIMI para el Manejo Inicial de la Sepsis. *Revista Chilena de Medicina Intensiva* 2017;31:107-26.
12. Kakinoki H, Tobu S, Kakinoki Y, Udo K, Uozumi J, Noguchi M. Risk Factors for Uroseptic Shock in Patients with Urolithiasis-Related Acute Pyelonephritis. *Urol Int*. 2018;100(1):37-42. PubMed PMID: 29065405. Epub 20171024. eng.
13. Ryan J, McLornan L, O'Neill E. The impact of increasing antimicrobial resistance in the treatment of urosepsis. *Ir J Med Sci*. 2020;189(2):611-5. PubMed PMID: 31691887. Epub 20191106. eng.
14. Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J*. 2021;97(1154):803-12. PubMed PMID: 33234708. Epub 20201124. eng.
15. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr*. 2016 04;4(2). PubMed PMID: 27227294. PMCID: PMC4888879. eng.
16. Cercenado E. Enterococcus: Resistencias Fenotípicas y Genotípicas y Epidemiología en España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011;29:59-65.
17. Madrazo M, Esparcia A, Alberola J, Ferrer A, Eiros JM, Nogueira JM, et al. Predictive factors for Enterococcus faecalis in complicated community-acquired urinary tract infections in older patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(3):183-6. PubMed PMID: 31876112. Epub 20191225. eng.
18. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AL, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011;79(1):33-45. PubMed PMID: 20861826. Epub 20100922. eng.
19. Bonkat G. EAU Guidelines on Urological Infections. Edición. presentada en el Congreso Anual de la AEU, Milan, Italy 2023. ISBN 978-94-92671-19-62023.