

Universidad Miguel Hernández

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



TESIS DOCTORAL

*Neumonía: factores clínicos y biomarcadores pronósticos
en pacientes octogenarios y nonagenarios
y análisis de la producción científica mundial*

Héctor H. Pinargote Celorio
Doctorando

José M. Ramos Rincón
Director

Gregorio González Alcaide
Codirector

Año 2020



**Programa de Doctorado en Salud Pública,
Ciencias Médicas y Quirúrgicas**

TESIS DOCTORAL

**Neumonía: factores clínicos y biomarcadores
pronósticos en pacientes octogenarios y nonagenarios
y análisis de la producción científica mundial**

Doctorando:

Héctor Hugo Pinargote Celorio

Director:

Dr. José Manuel Ramos Rincón

Codirector

Dr. Gregorio González Alcaide

Año 2020



Universidad Miguel Hernández de Elche

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Esta Tesis Doctoral titulada “*Neumonía: factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes octogenarios y nonagenarios y análisis de la producción científica mundial*”, ha sido realizada bajo la modalidad de compendio de publicaciones:

PUBLICACIÓN 1:

Pinargote-Celorio H, Miralles G, Cano M, Caparros E, Portilla J, González-Alcaide G, Ramos-Rincón, José M. **Cytokine levels predict 30-day mortality in octogenarians and nonagenarians with community-acquired pneumonia: a retrospective observational study.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Nov 2;39(2):299-307. doi: 10.1007/s10096-019-03725-6. PMID: 31758443

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ISSN; 1435-4373). JCR Factor de impacto (2019) 2,837. Posición 45 de 93 (48% - Q2/T2) en la categoría *Infectious Diseases* y posición 73 de 135 (54% - Q3/T2) en la categoría *Microbiology* (SCIE).

PUBLICACIÓN 2:

Ramos-Rincón JM, Pinargote-Celorio H, Belinchón-Romero I, González-Alcaide G. **A snapshot of pneumonia research activity and collaboration patterns (2001–2015): a global bibliometric analysis.** *BMC Med Res Methodol.* 2019 5;19:184. doi: 10.1186/s12874-019-0819-4. PubMed PMID: 31488065.

BMC Medical Research Methodology (ISSN; 1471-2288), JCR Factor de Impacto (2019) 3,031. Posición 24/102 (23,5% - Q1/T1) en la Categoría *Health Care Science & Service* (SCIE).

Para la publicación de los artículos se siguieron las normas éticas correspondientes a cada centro donde se desarrollaron los trabajos, y en ningún caso el autor ni los coautores tuvieron conflicto de intereses en la elaboración de los mismos.

D. José Manuel Ramos Rincón, director y D. Gregorio González-Alcaide, codirector de la tesis doctoral titulada **“Neumonía: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes octogenarios y nonagenarios y análisis de la producción científica”**

CERTIFICAN

Que D. Héctor Hugo Pinargote Celorio ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Neumonía: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes octogenarios y nonagenarios y análisis de la producción científica”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo en Sant Joan d'Alacant, a veintiuno de septiembre de dos mil veinte.

JOSE
MANUEL|
RAMOS|
RINCON

Firmado
digitalmente por
JOSE MANUEL|
RAMOS|RINCON
Fecha: 2020.10.19
22:37:53 +02'00'

Fdo. D. José Manuel Ramos Rincón

Director de tesis

GONZALEZ
ALCAIDE
GREGORIO -
29184710X

Firmado digitalmente
por GONZALEZ ALCAIDE
GREGORIO - 29184710X
Fecha: 2020.11.14
19:37:57 +01'00'

Fdo. D. Gregorio González-Alcaide

Codirector de tesis



D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo **“Neumonía: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes octogenarios y nonagenarios y análisis de la producción científica”** realizado por D. Héctor Hugo Pinargote Celorio bajo la dirección del Dr. D. José Manuel Ramos Rincón y la codirección del Dr. D. Gregorio González- Alcaide.

De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d’ Alacant, a veintiuno de septiembre de 2020

Firmado: Prof. Vicente Francisco Gil Guillén

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



A mi esposa Vaneza,

y a mis hijas Sofía y Amanda

“A vuestro lado, la vida es una maravillosa aventura”

En el imperio de la verdad no cabe ninguna autoridad humana. El que allí intente hacer valer su autoridad, se estrellará contra las carcajadas de los dioses

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

La materialización de la presente Tesis Doctoral ha sido posible por la colaboración directa e indirecta de varias personas a las que en las siguientes líneas quiero expresar mi eterno y sincero agradecimiento.

A mis directores de tesis, Dr. José Manuel Ramos Rincón y Dr. Gregorio González Alcaide, quienes, con sus vastos conocimientos e incalculable ayuda, más allá de su papel docente/académico, han sido los pilares fundamentales y el motor principal para llevar adelante este proyecto; personas como ellos son ejemplo e inspiración para quienes damos nuestros primeros pasos en el arduo campo de la investigación.

Al Dr. Joaquín Portilla Sogorb, jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante, quien, con su gran calidad profesional, académica e intelectual, ha contribuido con acertadas aportaciones para llevar este trabajo a buen puerto.

A todos los compañeros adjuntos y residentes de la Sección de Medicina Interna del Hospital general Universitario de Alicante, cuya comprometida e intachable labor ha sido fundamental para la recopilación de los datos.

A Gemma Miralles, Miguel Cano y Esther Caparrós del Departamento de Inmunología de la Universidad Miguel Hernández y al personal de biobanco del Hospital General Universitario de Alicante por su vital colaboración para los estudios inmunológicos.

A los pacientes que han colaborado en el estudio, porque son el aliciente para ser cada día mejores profesionales.

Por último y de forma muy especial a mi esposa Vaneza y a mis hijas Sofía y Amanda porque su amor y paciencia superan el tiempo confiscado para llevar adelante este trabajo y a mis padres Héctor y Alida, que con su incansable sacrificio y su educación ejemplar forjaron los cimientos de mi vida; gracias a su incalculable ayuda he alcanzado los logros profesionales que han sido la puerta y el camino a esta Tesis Doctoral.

La presente Tesis Doctoral se ha realizado conforme a las directrices de la normativa aprobada por el Real Decreto 99/2011 de la Universidad Miguel Hernández (UMH) bajo la modalidad de Tesis Doctoral por compendio de publicaciones, para optar a la mención de Doctor por la UMH a través del programa de Doctorado de Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

La investigación realizada ha dado como resultado la publicación de dos artículos científicos en sendas revistas de habla inglesa de difusión internacional bajo un proceso de revisión por pares. Estas revistas están indexadas en el *Journal Citation Reports* (JCR) e incluidas en el primer y segundo cuartil de sus categorías (año 2019); cumpliendo así con los criterios establecidos por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA).

Ya que esta tesis abarca dos aspectos de investigación en la línea de neumonía, por un lado, un estudio de cohorte retrospectivo realizado en un entorno clínico hospitalario para determinar los factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes octogenarios y nonagenarios con especial interés en las citoquinas y por el otro un estudio bibliométrico para analizar la producción científica mundial en un período de 15 años; con el fin de organizar y sistematizar la información a lo largo del documento, dentro de cada uno de los apartados (objetivos, hipótesis, metodología, resultados, discusión, limitaciones y fortalezas, conclusiones) el contenido está distribuido en dos subapartados:

- Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía
- Análisis de la producción científica mundial en neumonía.

A partir de nuestra investigación sobre estos dos aspectos, hemos generado sendas publicaciones en revistas científicas:

PUBLICACIÓN 1:

- **Título:** Cytokine levels predict 30-day mortality in octogenarians and nonagenarians with community-acquired pneumonia: a retrospective observational study

- **Autores:** Héctor Pinargote Celorio, Gemma Miralles, Miguel Cano, Esther Caparros, Joaquín Portilla, Gregorio González Alcaide, José Manuel Ramos Rincón.
- **Revista:** European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2019 Nov 2;39(2):299-307. doi: 10.1007/s10096-019-03725-6.
- **JRC 2019:** Factor de impacto: 2,837; cuartil 2 en la categoría SCIE *Infectious Diseases* (45/93) y cuartil 3 en la categoría SCIE *Microbiology* (73/135).

PUBLICACIÓN 2:

- **Título:** A snapshot of pneumonia research activity and collaboration patterns (2001–2015): a global bibliometric analysis.
- **Autores:** José Manuel Ramos Rincón, Héctor Pinargote Celorio, Isabel Belinchón Romero, Gregorio González Alcaide
- **Revista:** BMC Medical Research Methodology, 2019 5;19:184. doi: 10.1186/s12874-019-0819-4
- **JRC 2019:** Factor de impacto: 3,031; cuartil 1 en la categoría SCIE *Health Care Sciences & Services* (24/102).

Parte de la investigación realizada en este trabajo ha sido posible gracias a la financiación obtenida a través de una beca de la Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario de Alicante (NI-13/2012) y otra de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO-Alicante - N° UGP-14-272).

La labor de los profesionales sanitarios debe ir más allá de la tarea asistencial, pues si bien esta debe ser la prioridad en todo momento, resulta indispensable fomentar y desarrollar estrategias de investigación desde el ámbito de la práctica clínica, para que la asistencia sanitaria de los problemas cotidianos se vea respaldada en la evidencia científica y a la vez sea fuente de nuevo conocimiento no solo en el campo de la investigación aplicada sino que a través de la medicina traslacional sirva de base para líneas de investigación en las ciencias básicas, estableciéndose así un circuito bidireccional que contribuya al crecimiento del conocimiento para beneficio de los pacientes.

La neumonía en general ha sido clásicamente uno de estos problemas clínicos cotidianos que por su impacto en el sistema sanitario despierta mucho interés en la investigación biomédica y así lo avala el creciente volumen de publicaciones científicas en este campo; sin embargo no es menos cierto que por diversas circunstancias como los cambios demográficos, la evolución de la antibioticoterapia o la vacunación, se ha ido modificando el panorama epidemiológico de esta patología con el devenir de los años y con esta dinámica ha ido también cambiando la relevancia de cada una de las temáticas, así en las últimas décadas la neumonía en la población geriátrica y en concreto en personas con edad mayor de 80 años, se ha ido posicionando como un área de investigación emergente, sobre todo en los países desarrollados, donde el aumento de la esperanza de vida ha derivado en un fenómeno de transición epidemiológica.

En concreto, la neumonía en los mayores de 80 años que precisan hospitalización tiene un importante impacto en el sistema sanitario, siendo un problema asistencial con incidencia ascendente, en particular en los servicios de Medicina Interna, donde ingresan cada vez con más frecuencia por la necesidad de un abordaje integral.

La atención a estos pacientes plantea complejos desafíos clínicos, con muchas lagunas del conocimiento, siendo uno de estas la valoración pronóstica que adquiere un interés particular en estas circunstancias porque va más allá de la gravedad del proceso infeccioso y parece involucrar otras variables clínicas y probablemente analíticas que es necesario estudiar con mayor profundidad.

Con estos antecedentes y como iniciativa del Dr. José Manuel Ramos, surgió en nuestro entorno laboral en la sección de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante, la propuesta de desarrollar una línea de investigación sobre neumonía en pacientes de edad avanzada y en esta tesitura una investigación con enfoque a los factores pronósticos en octogenarios y nonagenarios hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad dentro del proyecto de una Tesis Doctoral.

En el proceso de revisión bibliográfica y como era esperable, objetivamos que los estudios sobre esta temática son escasos, heterogéneos y muy pocos han sido realizados específicamente en un servicio de Medicina Interna; sin embargo nos sorprendió el hecho de que siendo abundante la producción científica sobre neumonía en general, no se había publicado hasta la fecha ningún documento que analizara desde un punto de vista bibliométrico y global las publicaciones científicas en el área; situación que resulta incomprensible porque precisamente por su carácter holístico, los estudios bibliométricos deben ser un punto de partida en cualquier proyecto de investigación, pues permiten tener una visión panorámica no solo desde un punto de vista científico/académico sobre las publicaciones generadas, sino que además dan una perspectiva de la situación de los problemas de la práctica clínica/asistencial, lo que permite a su vez establecer los hitos para otros proyectos científicos y de gestión sanitaria; por lo que considerando que una Tesis Doctoral por sus características y alcance permite profundizar en un aspecto específico de investigación partiendo de una visión general e integral del tema, estimamos oportuno e interesante desarrollar como complemento al proyecto inicial, un estudio bibliométrico sobre la producción científica sobre neumonía.

De esta forma, esta Tesis Doctoral abarca dos aspectos de investigación en la línea de neumonía, por un lado, un estudio de cohorte retrospectivo realizado en un entorno clínico hospitalario para determinar los factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes octogenarios y nonagenarios con especial interés en las citoquinas y por el otro un estudio bibliométrico para analizar la producción científica mundial en un período de 15 años.

ÍNDICE GENERAL

Listado de abreviaturas	I
Índice de figuras	III
Índice de tablas	V
Resumen.....	IX
Abstract.....	XI
I. INTRODUCCIÓN	3
1. Neumonía en pacientes de edad avanzada.....	5
1.1. Aspectos generales de la neumonía con enfoque en la Neumonía Adquirida en la Comunidad.....	5
1.2. Neumonía Adquirida en la Comunidad en la edad avanzada	36
2. Bibliometría: análisis de la producción científica	67
2.1. Aspectos generales de bibliometría	67
2.2. Bibliometría en Ciencias de la Salud.....	77
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	81
HIPÓTESIS.....	83
1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía	83
2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía	83
OBJETIVOS.....	83
1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía	83
1.1. Objetivo general	83
1.2. Objetivos específicos	83
2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía	84
2.1. Objetivo general	84
2.2. Objetivos específicos	84
III. METODOLOGÍA.....	85
1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía	87
1.1. Diseño del estudio	87
1.2. Ámbito del estudio	87
1.3. Población y tamaño muestral.....	88
1.4. Variables del estudio	89
1.5. Recolección de datos.....	90
1.6. Análisis estadístico	94
1.7. Aspectos éticos	95
1.8. Financiación	95

2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía	96
2.1. Determinación de la población de documentos objeto de estudio.....	96
2.2. Características bibliográficas analizadas y revisión de la homogeneidad de los datos...	97
2.3. Cálculo de indicadores	98
2.4. Indicadores de citas	100
2.5. Indicadores de colaboración y análisis de redes	100
2.6. Análisis de los principales temas abordados en la investigación.....	101
2.7. Aspectos éticos	102
IV. RESULTADOS.....	103
1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía....	105
1.1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio	105
1.2. Características epidemiológicas de los pacientes de edad avanzada con neumonía....	106
1.3. Comorbilidades de los pacientes de edad avanzada con neumonía.....	106
1.4. Manifestaciones clínicas de los pacientes de edad avanzada con neumonía.....	107
1.5. Escalas de gravedad de los pacientes de edad avanzada con neumonía	107
1.6. Parámetros analíticos de los pacientes de edad avanzada con neumonía	108
1.7. Datos microbiológicos de la neumonía en los pacientes de edad avanzada	108
1.8. Radiología de la neumonía en los pacientes de edad avanzada	109
1.9. Perfil de las citocinas de los pacientes de edad avanzada con neumonía	109
1.10. Correlación de los valores de citocinas entre ellas y con los parámetros clínicos epidemiológicos de los pacientes de edad avanzada con neumonía	110
1.11. Tratamiento de la neumonía en los pacientes de edad avanzada	111
1.12. Evolución de los pacientes de edad avanzada con neumonía	111
1.13. Factores clínico-epidemiológicas de los pacientes de edad avanzada con neumonía fallecidos a los 7 y 30 días	112
1.14. Factores analíticos, microbiológicas, y radiológicas de los pacientes de edad avanzada con neumonía fallecidos a los 7 y 30 días	113
1.15. Niveles plasmáticos de las citocinas de los pacientes de edad avanzada que fallecieron por NAC	114
1.16. Análisis de regresión logística del riesgo de mortalidad a los 30 días de los pacientes de edad avanzada con neumonía	117
2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía	119
2.1. Documentos incluidos en el estudio bibliométrico de neumonía.....	119
2.2. Evolución cronológica de la producción científica en neumonía	120
2.3. Evolución por países y región geográfica de la producción científica en neumonía.....	120
2.4. Relación de indicadores demográficos y económicos de los países con la producción científica en neumonía	125
2.5. Impacto de las publicaciones científicas en neumonía.....	129
2.6. Análisis de la colaboración internacional	134
2.7. Revistas de publicación.....	138
2.8. Análisis de áreas temáticas; frecuencia y distribución de términos MeSH.....	145
V. DISCUSIÓN	151
1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía....	153
1.1. Análisis del perfil clínico/epidemiológico de la neumonía en pacientes de edad avanzada	153
1.2. Análisis de los aspectos clínicos/epidemiológicos asociados a la mortalidad	154
1.3. Análisis de los aspectos microbiológicos asociados a la mortalidad	156

1.4. Análisis de biomarcadores analíticos asociados a la mortalidad	158
1.5. Análisis de los niveles de citocinas y mortalidad	158
1.6. Análisis de la correlación niveles de citocinas y parámetros clínicos y analíticos mortalidad	162
2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía	164
2.1. Análisis de la evolución de la producción científica por países y regiones geográficas.	164
2.2. Análisis de la colaboración internacional	167
2.3. Impacto de las publicaciones por países y regiones geográficas	169
2.4. Revistas de publicación y categorías de Web Of Science	172
2.5. Análisis temático: frecuencia y distribución de los términos MeSH	173
2.6. Consideraciones finales	174
VI. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	177
1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía ...	179
1.1. Limitaciones	179
1.2. Fortalezas	179
2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía	181
2.1. Limitaciones	181
2.2. Fortalezas	181
VII. CONCLUSIONES	183
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	187
IX. ANEXOS.....	227
Anexo 1: Publicación 1	229
Anexo 2: Publicación 2	244
Anexo 3: Informe del Comité Ético	261
Anexo 4: Beca NI-13/2012.....	262
Anexo 5: Beca UGP-14-272.....	264
Anexo 6: Formulario de recogida de datos.....	265
Anexo 7: Banco mundial: países por región	268
Anexo 8: Banco mundial: países por ingresos.....	270

LISTADO DE ABREVIATURAS

ATS: American Thoracic Society

BI: Barthel Index/Índice de Barthel

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

CCI: Charlson comorbidity index/ índice de comorbilidad de Charlson

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

eFG= filtrado glomerular estimado

ERS: European Respiratory Society

ESCMID: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

FECYT: Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología

H. influenzae: Haemophilus influenzae

HGUA: Hospital General Universitario de Alicante

HTA: Hipertensión arterial

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IFN- γ : Interferón gamma

IL-10: Interleucina 10

IL-1 β : Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

INE: Instituto Nacional de Estadística

JCR: Journal Citation Reports

MIN: Medicina Interna

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

NACS: Neumonía relacionada con la asistencia sanitaria o neumonía asociada a cuidados de salud

NAH: Neumonía de Adquisición Hospitalaria

NAS: Neumonía por Aspiración

NAV: Neumonía Asociada a la Ventilación

P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

PORT: Pneumonia Patient Outcomes Research Team

PROA: Programa de Optimización de uso de Antibióticos

PSI: Pneumonia Severity Index

RCP: Reacción en cadena de la polimerasa

S. pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

SJR: SCImago Journal and Country Rank

TC: Tasa de citación

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

UCE: Unidad de Corta Estancia

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VMI: Ventilación Mecánica Invasiva

VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva

WoS: Web of Science

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de la neumonía.....	6
Figura 2. Incidencia y mortalidad hospitalaria de la NAC según la edad.....	9
Figura 3. Patogénesis de la NAC.....	15
Figura 4. Proyección de la población en España al año 2033	38
Figura 5. Desbalance inflamatorio de las citoquinas en la edad avanzada.....	61
Figura 6. Gráfico de redes de colaboración entre autores (coautoría).....	77
Figura 7. Publicaciones bibliométricas por año indexadas en Medline	78
Figura 8. Diagrama del ELISA tipo Sandwich.....	92
Figura 9. Diagrama de flujo	105
Figura 10. Niveles plasmáticos de citoquinas y mortalidad a los 7 y 30 días.....	115
Figura 11. Curva ROC de los niveles plasmáticos de citoquinas para la mortalidad a 30 días	116
Figura 12. Flujograma de documentos incluidos en el estudio bibliométrico.....	119
Figura 13. Evolución de la producción científica en neumonía (2001-2015).....	120
Figura 14. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía (2001-2015).....	122
Figura 15. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía por quinquenio.	123
Figura 16. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía (2001-2015).....	126
Figura 17. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía (2001-2015) ajustadas por Producto Interior Bruto (PIB).....	127
Figura 18. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía (2001-2015).....	128
Figura 19. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía (2001-2015).....	128
Figura 20. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía (2001-2015).....	129
Figura 21. Evolución anual del número de citas de artículos de neumonía (2001-2015).....	129

Figura 22. Países más citados y tasa de citación en neumonía (2001-2015).....	130
Figura 23. Cartograma mundial del índice h de los países según sus publicaciones en neumonía (2001-2015)	131
Figura 24. Colaboración internacional de las publicaciones en neumonía (2001-2015).....	134
Figura 25. Redes generadas de la colaboración internacional por quinquenio.....	137
Figura 26. Revistas con más producción científica en neumonía y relación con su tasa de citación (2001-2015)	140
Figura 27. Mapas de áreas temáticas con los principales términos MeSH asociados con diferentes tipos de neumonía.....	149

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Condiciones epidemiológicas y/o factores de riesgo relacionados con patógenos específicos en la NAC	11
Tabla 2. Criterios IDSA/ATS para definir NAC grave	26
Tabla 3. Pneumonia Severity Index o PORT Score para predicción de mortalidad en NAC	27
Tabla 4. CURB-65 para predicción de mortalidad en NAC	28
Tabla 5. Tratamiento antibiótico empírico de la NAC	31
Tabla 6. Evolución de la hospitalización por neumonía según la edad en el Hospital General Universitario de Alicante del año 2005 al 2014.....	41
Tabla 7. Índice de Barthel	52
Tabla 8. Índice de Comorbilidad de Charlson.....	53
Tabla 9. Cambios del sistema inmunitario en relación con la edad avanzada	56
Tabla 10. Tendencia de concentraciones de citoquinas en pacientes ancianos	57
Tabla 11. Relación de las concentraciones de citoquinas esputo/plasma de pacientes con NAC.....	63
Tabla 12. Estudios sobre citoquinas en ancianos con NAC	64
Tabla 13. Declaration on Research Assessment (DORA)	71
Tabla 14. Manifiesto de Leiden sobre indicadores de investigación.....	72
Tabla 15. Descriptores incluidos en el término Mesh Pneumonia	97
Tabla 16. Características epidemiológicas de los pacientes	106
Tabla 17. Comorbilidades y grado de dependencia de los pacientes	106
Tabla 18. Manifestaciones clínicas de los pacientes	107
Tabla 19. Escalas de gravedad de los pacientes	108
Tabla 20. Valores analíticos de los pacientes	108

Tabla 21. Etiología de la NAC y estudios microbiológicos.....	109
Tabla 22. Afectación radiológica en los pacientes.....	109
Tabla 23. Valores plasmáticos de citoquinas de los pacientes.....	110
Tabla 24. Correlación de Spearman entre los niveles de citoquinas y las variables continuas	110
Tabla 25. Tratamiento antimicrobiano	111
Tabla 26. Evolución hospitalaria de los pacientes	112
Tabla 27. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes fallecidos a los 7 y 30 días	113
Tabla 28. Características bioquímicas, microbiológicas, y radiológicas de los pacientes fallecidos a los 7 y 30 días.....	114
Tabla 29. Niveles plasmáticos de citoquinas de los pacientes que fallecieron y de los que sobrevivieron a la NAC a los 30 días	114
Tabla 30. Puntos de corte para la discriminación de mortalidad por NAC a los 30 días	117
Tabla 31. Citoquinas y mortalidad a los 30 días.....	117
Tabla 32. Análisis de regresión multivariante del riesgo de mortalidad a 30 días en octogenarios y nonagenarios con NAC	118
Tabla 33. Los 30 países con más publicaciones en neumonía por quinquenio	121
Tabla 34. Publicaciones en neumonía por regiones geográficas y renta de países	124
Tabla 35. Los 30 países más destacados clasificados según indicadores demográficos y económicos (2001-2015).....	125
Tabla 36. Los 30 países más destacados en neumonía según el número de citas, tasa de citas e índice h (2001–2015)	131
Tabla 37. Indicadores de citación en neumonía según región geográfica e ingresos económicos de los países (2001–2015)	132

Tabla 38. Las 15 publicaciones más citadas sobre neumonía (2001–2015).....	133
Tabla 39. Grado de colaboración internacional por países de la producción científica en neumonía (2001-2015).....	135
Tabla 40. Grado de colaboración internacional por regiones geográficas de la producción científica en neumonía (2001-2015).....	136
Tabla 41. Las 30 revistas más productivas en investigación en neumonía y sus indicadores de citas (2001–2015).....	138
Tabla 42. Las 30 revistas más citadas en neumonía y tasa de citación	141
Tabla 43. Las 30 revistas con mayor tasa de citación*	142
Tabla 44. Las 15 categorías más importantes en Web of Science de la producción científica de neumonía (2001-2015).....	143
Tabla 45. Distribución de la participación por países en el top 10% de revistas más prestigiosas de las publicaciones de neumonía (2001-2015).....	144
Tabla 46. Distribución de la participación por regiones geográficas en el top 10% de revistas más prestigiosas de las publicaciones de neumonía (2001-2015).....	145
Tabla 47. Número de documentos asignados a los términos MeSH que describen diferentes tipos de neumonía (2001-2015)	145
Tabla 48. Los 30 términos MeSH más frecuentes en las publicaciones de neumonía (2001-2015)	146
Tabla 49. Los 30 países con más publicaciones términos MeSH	147
Tabla 50. Distribución de términos MeSH en relación a grupos de edad por principales tipos de neumonía estudiadas en estos grupos.....	148

Antecedentes

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) en los pacientes mayores de 80 años representa un problema de gran relevancia en la práctica hospitalaria.

Por otro lado, aunque las publicaciones sobre neumonía en general son abundantes en la literatura, no hay disponible ningún estudio bibliométrico que evalúe a nivel global las publicaciones en esta área. A partir de estas dos consideraciones, esta Tesis Doctoral abarca dos estudios

Objetivos

(1) Determinar la asociación de factores clínicos y biomarcadores analíticos e inmunológicos con el pronóstico de los pacientes octogenarios y nonagenarios hospitalizados por NAC (**Estudio 1**) y (2) Describir la producción científica mundial en la neumonía indexada en la *Web of Science* en un período de 15 años (**Estudio 2**).

Metodología

Análisis de cohorte retrospectivo de pacientes de 80 años o más hospitalizados por NAC en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) entre enero de 2014 a diciembre 2015. Se evaluó la mortalidad a los 30 días de hospitalización y su asociación con variables clínicas, pruebas complementarias y citoquinas: (interleucinas [IL]-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y Factor de Necrosis Tumoral [TNF]- α (**Estudio 1**).

Análisis bibliométrico sobre los registros de la base de datos de *Web of Science* utilizando el *Medical Subject Heading* (MeSH) de "Pneumonia" desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2015. Los tipos de documentos incluidos en el análisis fueron artículos originales y revisiones, analizando indicadores descriptivos por períodos de cinco años y la producción científica por países, ajustando parámetros poblacionales, económicos y relacionados con la investigación (**Estudio 2**).

Resultados

Se incluyeron 115 pacientes, de los cuales el 54% eran hombres, con una edad media de 86,4 (desviación estándar 4,5) años. Existe una correlación moderada

entre los niveles de IL-10 y la puntuación CURB-65 ($p < 0,001$) y una correlación débil con los niveles de creatinina ($p = 0,012$) y los niveles de urea ($p = 0,032$). Cuarenta y cinco (39,1%) pacientes fallecieron en 30 días. En un análisis multivariado, las variables asociadas a la mortalidad a los 30 días fueron las siguientes: edad (odds ratio ajustada [ORa] 1,134; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,02 - 1,26), sexo masculino (ORa 2,85; IC del 95%: 1,14 - 7,14), IL-8 de 19 pg/mL o más (ORa 4,09; IC 95% 1,67 - 10,01), e IL-10 de 11,29 pg/mL o más (ORa 4,00; IC 95% 1,58 - 10,12) (**Estudio 1**).

Se recuperaron un total de 22694 documentos. El número de publicaciones aumentó de manera constante a lo largo del tiempo, de 981 publicaciones en 2001 a 1977 en 2015 ($R^2 = 0,956$). El país más productivo fue Estados Unidos (38,49%), seguido del Reino Unido (7,18%) y Japón (5,46%). La producción de investigación de China aumentó en más de un 1000%. Por área geográfica, América del Norte (42,08%) y Europa (40,79%) fueron las más dominantes. La producción científica en los países de ingresos bajos y medianos aumentó a más del triple, aunque su contribución general al campo siguió siendo limitada (<15%). En general, el 18,8% de los artículos fueron el resultado de una colaboración internacional, aunque esta proporción fue mucho mayor en África subsahariana (46,08%) y Asia meridional (23,43%). De acuerdo con los términos específicos de MeSH utilizados, los artículos se centraron principalmente en “Neumonía bacteriana” (19,99%), seguida de “Neumonía neumocócica” (7,02%) y “Neumonía asociada al ventilador” (6,79%) (**Estudio 2**).

Conclusiones

(1) Los niveles altos de IL-8 e IL-10 predicen la mortalidad a los 30 días en pacientes ancianos con NAC (**Estudio 1**) y (2) La investigación sobre neumonía aumentó de manera constante durante el período de estudio de 15 años, con Europa y América del Norte liderando la producción científica. Aproximadamente una quinta parte de todos los artículos reflejan colaboraciones internacionales, y estas fueron más evidentes en artículos del África subsahariana y Asia del sur (**Estudio 2**).

Palabras claves: Community acquired pneumonia, Interleukin-8, Interleukin-10, Mortality, Aged 80 and over, Pneumonia, Bibliometrics, Scientometrics, Scientific production, Mapping, Publications.

Background

Community Acquired Pneumonia (CAP) in patients over 80 years of age represents a problem of great relevance in hospital practice.

On the other hand, although the publications on pneumonia in general are abundant in the literature, there is no bibliometric study available that evaluated the publications in this area globally. Based on these two considerations, this Doctoral Thesis covers two studies

Objectives

(1) To determine the association of clinical factors and analytical and immunological biomarkers with the prognosis of octogenarian and nonagenarian patients hospitalized for CAP (**Study 1**) and (2) To describe the world scientific production on pneumonia indexed in the Web of Science in a 15-year period (**Study 2**).

Methods

Retrospective cohort analysis of patients aged 80 years or more hospitalized for CAP in the Internal Medicine service of the General University Hospital of Alicante (HGUA) between January 2014 and December 2015. Mortality after 30 days of hospitalization and its association were evaluated with clinical variables, complementary tests and cytokines: (interleukins [IL]-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and Tumor Necrosis Factor [TNF]- α (**Study 1**).

Bibliometric analysis on the records of the *Web of Science* database using the *Medical Subject Heading* (MeSH) of "Pneumonia" from January 1, 2001 to December 31, 2015. The types of documents included in the analysis were original articles and reviews, analyzing descriptive indicators for periods of five years and scientific production by countries, adjusting population, economic and research-related parameters (**Study 2**).

Results

We included 115 patients, of which 54% were men, with a mean age of 86.4 (standard deviation 4.5) years. There is a moderate correlation between IL-10 levels and the CURB-65 score ($p < 0.001$) and a weak correlation with creatinine levels

($p=0.012$) and urea levels ($p=0.032$). Forty-five (39.1%) patients died within 30 days. In a multivariate analysis, the variables associated with 30-day mortality were as follows: age (adjusted odds ratio [aOR] 1.134; 95% confidence interval [CI]: 1.02 - 1.26), male sex (ORa 2.85; 95% CI: 1.14 - 7.14), IL-8 of 19 pg/mL or more (ORa 4.09; 95% CI 1.67 - 10.01), and IL -10 of 11.29 pg/mL or more (ORa 4.00; 95% CI 1.58 - 10.12) **(Study 1)**.

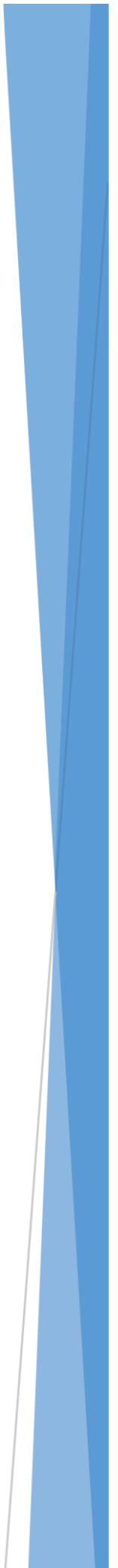
A total of 22694 documents were recovered. The number of publications increased steadily over time, from 981 publications in 2001 to 1977 in 2015 ($R^2=0.956$). The most productive country was the United States (38.49%), followed by the United Kingdom (7.18%) and Japan (5.46%). China's research production increased by more than 1000%. By geographical area, North America (42.08%) and Europe (40.79%) were the most dominant. Scientific output in low- and middle-income countries more than tripled, although its overall contribution to the field remained limited (<15%). Overall, 18.8% of articles were the result of international collaboration, although this proportion was much higher in sub-Saharan Africa (46.08%) and South Asia (23.43%). According to the specific MeSH terms used, the articles mainly focused on "Bacterial pneumonia" (19.99%), followed by "Pneumococcal pneumonia" (7.02%) and "Ventilator-associated pneumonia" (6.79 %) **(Study 2)**.

Conclusions

(1) High levels of IL-8 and IL-10 predict 30-day mortality in elderly patients with CAP **(Study 1)** and **(2)** Pneumonia research increased steadily over the 15-year study period, with Europe and North America leading the scientific output. Approximately 20% of all articles reflect international collaborations, and these were most evident in articles from sub-Saharan Africa and South Asia **(Study 2)**.

Keywords: *Community acquired pneumonia, Interleukin-8, Interleukin-10, Mortality, Aged 80 and over, Pneumonia, Bibliometrics, Scientometrics, Scientific production, Mapping, Publications.*

Neumonía:
factores clínicos y biomarcadores pronósticos en
pacientes octogenarios y nonagenarios
y análisis de la producción científica mundial



I. INTRODUCCIÓN

1. Neumonía en pacientes de edad avanzada

1.1. Aspectos generales de la neumonía con enfoque en la Neumonía Adquirida en la Comunidad

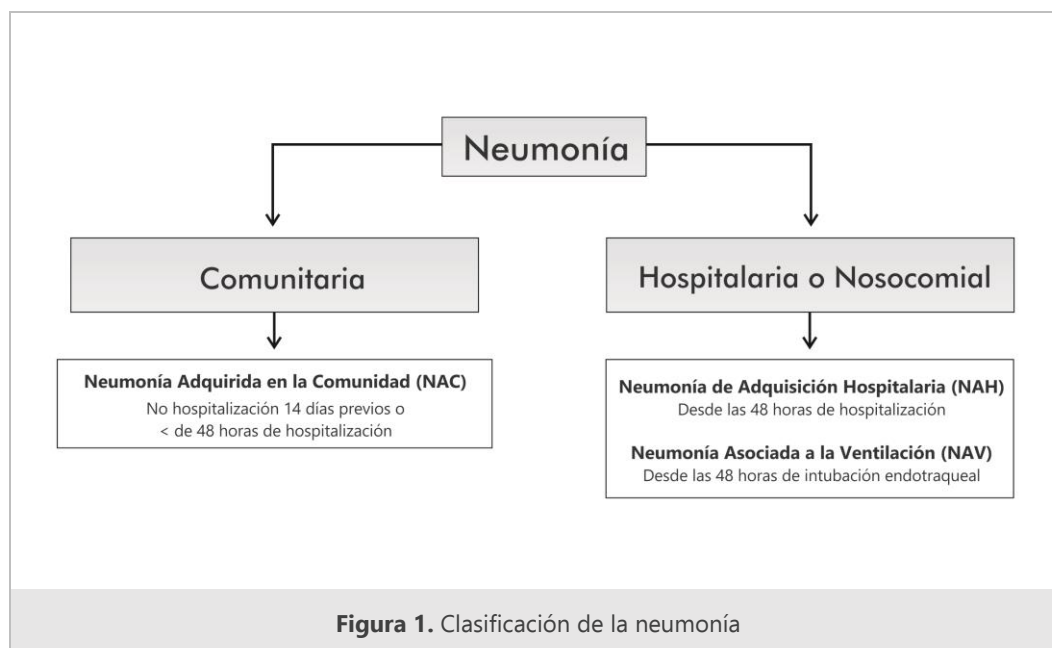
1.1.1. Definición y clasificación

El término neumonía, procede del griego *pneymonía*, derivado de *pnéymon* “pulmón” y este de *pneýma, pneýmatos* “soplo, aliento, respiración” y en el sentido estricto es una enfermedad inflamatoria del parénquima pulmonar de etiología infecciosa, que por lo general se asocia clínicamente a la presencia de fiebre, sintomatología respiratoria y aparición de infiltrados en la radiografía de tórax.¹

En un sentido práctico clínico-epidemiológico resulta útil clasificar a la neumonía en dos grandes grupos (**Figura 1**).²

- *Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC)*: si se presenta en pacientes no hospitalizados o sin ingreso hospitalario en los 14 días previos al inicio de los síntomas, o bien dentro de las primeras 48 horas de la hospitalización.³
- *Neumonía nosocomial*, que engloba a la:
 - *Neumonía de Adquisición Hospitalaria (NAH)*: si se manifiesta a partir de las 48 horas hospitalización.
 - *Neumonía Asociada a la Ventilación (NAV)*: si ocurre después de las 48 horas de intubación endotraqueal.⁴

Si bien esta clasificación según el ámbito de adquisición es vigente, de interés en la práctica médica e incluso relevante para categorizar las publicaciones científicas en el campo de la neumonía, no abarca todas las entidades clínicas, como la neumonía del paciente inmunosuprimido o la Neumonía por Aspiración (NAS), aunque en este último caso se recomienda considerarla dentro del continuo de la neumonía comunitaria y nosocomial y no como entidad independiente.⁵



Así, en el año 2005 las guías de práctica clínica de las sociedades “*Infectious Diseases Society of America*” (IDSA) y “*American Thoracic Society*” (ATS) recomendaron clasificar a la neumonía en cinco entidades clínicas:⁶ Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), Neumonía de Adquisición Hospitalaria (NAH), Neumonía Asociada a la Ventilación (NAV), Neumonía en el paciente inmunodeprimido y Neumonía Asociada a Cuidados de Salud o Neumonía Relacionada con la Asistencia Sanitaria (NACS).⁷ Sin embargo esta clasificación no terminó de ser adoptada por todas las sociedades científicas, que cuestionaron considerar como una entidad clínica independiente a la NACS, de hecho en la guía europea para el manejo de infecciones en el tracto respiratorio inferior del adulto de la “*European Respiratory Society*” (ERS) and “*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*”(ESCMID) no se contempla esta definición.⁸

El concepto de NACS fue desarrollado a partir de estudios epidemiológicos retrospectivos de Estados Unidos,⁴ y se definió como una neumonía causada por patógenos nosocomiales en pacientes no hospitalizados, con una serie de factores de riesgo, como: hospitalización previa (2 o más días en los 90 días previos); residencia en centros asistidos (residencias o sociosanitarios); necesidad de tratamientos o procedimientos sanitarios en su entorno habitual tales como terapia

intravenosa o cura de heridas; visita regular al hospital para recibir algún tratamiento o procedimiento como quimioterapia, diálisis crónica o la convivencia con pacientes portadores crónicos de patógenos resistentes.⁷ Así, basándose en este concepto se recomendaba que el manejo antibiótico inicial de la NACS, se realizara de forma similar a la NAH o neumonía nosocomial ya que los estudios mostraban que con frecuencia los organismos implicados eran patógenos multirresistentes y que respecto a la NAC, los pacientes presentaban mayor gravedad,^{9,10} una mayor tasa mayor de mortalidad (19,8 vs. 10%), estancia hospitalaria (8,8 vs. 7,5%) y gasto sanitario, estimándose que el 20% de las neumonías en el hospital pertenecían a este grupo.¹¹ Sin embargo estudios europeos sugirieron que la etiología de la NACS era similar a la de la NAC y que la mayor gravedad era debida a las comorbilidades de los pacientes,¹² de forma que más que establecer un concepto clínico para intentar agrupar pacientes en los que se deba realizar determinado manejo terapéutico habría que tener en cuenta otros aspectos como la gravedad, la epidemiología local y los factores de riesgo individuales para los gérmenes multirresistentes.¹³ Con estas consideraciones y en sucesivas publicaciones se incluyeron a los casos de NACS en el grupo de la NAC.¹⁴⁻¹⁶ Finalmente en la guía americana para el manejo de la neumonía nosocomial publicada en 2016 por las respectivas sociedades científicas (IDSA/ATS) se elimina el concepto de neumonía asociada a la asistencia sanitaria y se recomienda que cada hospital genere antibiogramas para guiar a los profesionales con la elección óptima de antibióticos en sus pacientes. Más recientemente en la guía de práctica clínica de las mismas sociedades para el diagnóstico y tratamiento de la NAC publicada a mediados de 2019 se insiste en abandonar esta categorización.^{4,17}

1.1.2. Epidemiología

Tomando en cuenta la clasificación de neumonía comentada en el apartado anterior, la NAC es la entidad clínica más frecuente y se considera a día de hoy la principal causa de mortalidad de origen infeccioso en los países desarrollados.¹⁸

Representa un número de muertes mayor que la mortalidad combinada por la malaria, la tuberculosis y el SIDA.¹⁹

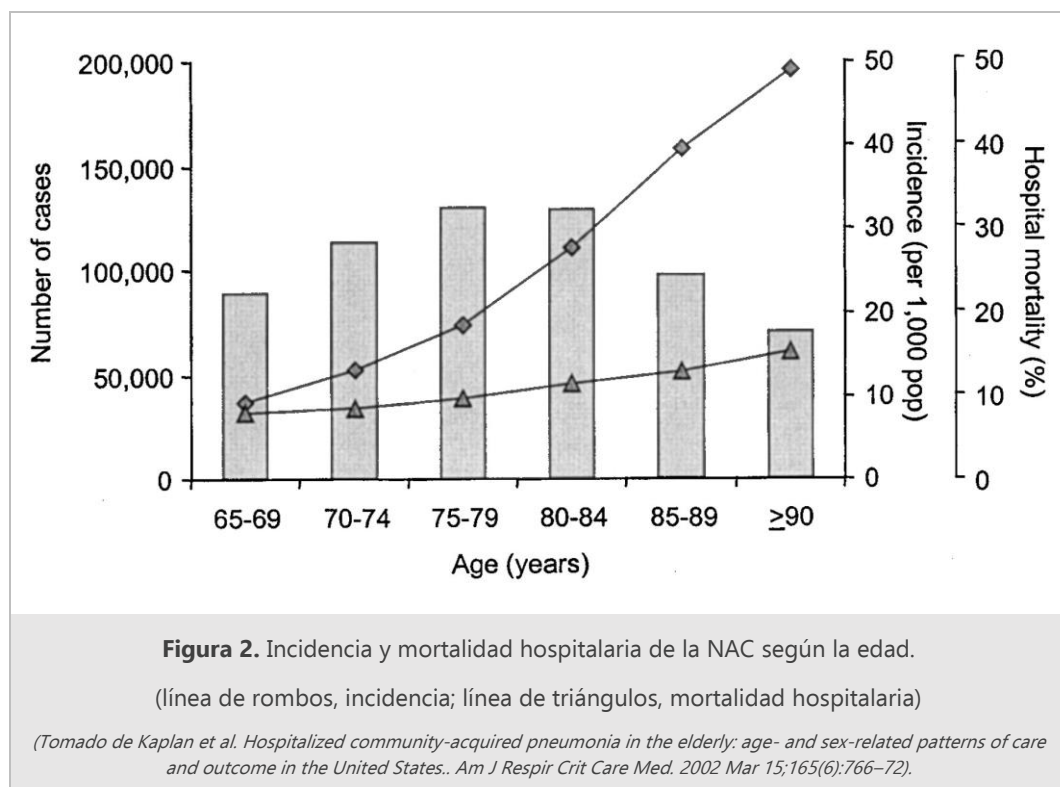
Pese a la relevancia de la NAC son escasos los estudios poblacionales que evalúen su incidencia, y los datos encontrados son muy variables; así se ha estimado que esta puede oscilar entre 1,6 y 13,4 casos por 1 000 habitantes/año, dependiendo del área geográfica analizada, el periodo estacional y observándose cifras más elevadas en varones y población pediátrica y geriátrica.²⁰⁻²² En Europa esta incidencia estaría entre 5 y 11 casos por 1000 habitantes/año en población adulta,²³ pero con mucha variabilidad entre países; desde los 1-4,7 casos por 1000 habitantes de Reino Unido²⁴ o los 3,7-10 casos por 1000 habitantes de Alemania,²⁵ hasta los 11,6 casos por 1000 habitantes de Finlandia,²⁶ pasando por los 1,6-10 casos por 1000 habitantes de España.²⁷

Esta variabilidad de tasas entre los países puede deberse a muchos factores, entre los que cabe destacar los asistenciales o discrepancias en la práctica clínica tal como lo comenta Chacón García *et al.* en su estudio diseñado para estimar la tasa de incidencia de NAC en atención primaria de España, donde observa que la misma es de prácticamente el doble comparada con Reino Unido; lo que parece contradictorio si se atiende únicamente al dato general de la incidencia de la neumonía en gradiente norte – sur descrito en Europa, donde lo esperable es que los países mediterráneos tengan una incidencia más baja. En este sentido el autor contrasta por ejemplo las diferencias entre de las guías de práctica clínica de ambos países; así, mientras en España la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica recomienda realizar una radiografía de tórax a todos los pacientes con sospecha de NAC, en el caso de Reino Unido por recomendación de la *British Thoracic Society* (2001) se recomienda realizar este estudio solo en caso de mala evolución de un cuadro compatible con NAC, si se trata de un caso de alto riesgo o si fuera imprescindible un diagnóstico diferencial.²⁸

Respecto a los grupos poblacionales la NAC es más frecuente en los extremos de la vida, teniendo un pico de incidencia en la población pediátrica en menores de 5

años²⁹ y en el caso de los adultos a partir de los 65 años.^{30,31} Comentar además que si bien la incidencia de NAC en la población pediátrica dependiendo el área geográfica y otros factores puede llegar a ser equiparable a la de los adultos de edad avanzada (10-40 casos por 1000 habitantes/año), no es menos cierto que las tasas de mortalidad en este último grupo son considerablemente más altas, al punto que a comienzos del siglo XX William Osler considerando la gravedad y discapacidad de causadas por la neumonía la describió como *"la amiga del anciano, donde la muerte suele ser rápida e indolora"*³²

Tal como se ha observado en varios estudios, a partir de los 65 años la incidencia de la NAC se dispara de forma considerable. Kaplan *et al.* observaron que desde incidencias de 8,4 casos por 1000 habitantes/año en la población de 65 años este valor se multiplicó por cinco en los individuos mayores de 90 años (Figura 2).³³



Un estudio realizado sobre sujetos mayores de 65 años en el área de Tarragona-Valls en Cataluña, durante el período 2002-2005 (EVAN-65 Study Group) observó una tasa de NAC entre los sujetos de 65 y 74 años de 10 casos por 1000

habitantes/año, la que prácticamente se triplicó en los sujetos mayores de 85 años hasta alcanzar los 29,4 casos por 1000 habitantes/año.³⁴

En la misma línea y en el caso de la Comunidad Valenciana, resulta de interés un estudio retrospectivo publicado en 2005 realizado por Comes-Castellano *et al.* que analiza la evolución de la incidencia de neumonías en el período entre los años 1995-2001, observando una tendencia ascendente de la incidencia en los individuos >64 años, pasando desde una tasa de 4,9 casos por 1000 habitantes/año en 1995 a una tasa de 8,4 casos por 1000 habitantes año en 2001.³⁵

1.1.3. Etiología

Una extensa lista de microorganismos entre bacterias, virus, hongos o parásitos pueden ser agentes causales de la neumonía, sin embargo tanto en la neumonía comunitaria como en la nosocomial los patógenos bacterianos son los más frecuentes y de estos unos pocos son los que causan la gran mayoría de casos.^{6,36}

En la práctica, es habitual no lograr determinar el agente causal y a menudo el germen aislado no es necesariamente el responsable de la infección. En el caso de los pacientes con NAC atendidos ambulatoriamente, en apenas un 5% se logra establecer la etiología y en los hospitalizados en alrededor del 50%; cifra que se reduce significativamente conforme aumenta la edad de los individuos, pudiendo ser del 25-30% o menos en octogenarios hospitalizados, incluso cuando se realizan pruebas de diagnóstico exhaustivas^{30,37-41}

La prevalencia de los diversos agentes etiológicos es incierta en gran parte por las diferencias epidemiológicas y metodológicas en los estudios lo que no permite su generalización, sin embargo la gran mayoría de las series coinciden en que *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es el patógeno más habitual³⁶ aunque con una tendencia descendente en relación con la vacunación, particularmente en Estados Unidos y en menor medida en Europa donde como lo muestran los estudios incluso es el más frecuente en pacientes institucionalizados.^{42,43} Junto a *S. pneumoniae* otros patógenos típicos son el *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*)

y la *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) y se estima que en conjunto son los agentes etiológicos en el 85% de los casos de NAC. La distribución de los patógenos varía con el contexto clínico-epidemiológico, siendo importante para orientar el proceso diagnóstico-terapéutico (Tabla 1).^{9,43}

Tabla 1. Condiciones epidemiológicas y/o factores de riesgo relacionados con patógenos específicos en la NAC

Condición	Patógenos comúnmente encontrados
Alcoholismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobios orales, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , Especies de <i>Acinetobacter</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
EPOC y/o fumador	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , especies de <i>Legionella</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Aspiración	Gram-negativos entéricos, anaerobios orales
Absceso pulmonar	SAMR-AC, anaerobios orales, neumonía fúngica endémica, <i>M. tuberculosis</i> , micobacterias atípicas
Exposición a excrementos de murciélagos o pájaros	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposición a pájaros	<i>Chlamydia psittaci</i> (si aves de corral: gripe aviar)
Exposición a conejos	<i>Francisella tularensis</i>
Exposición a animales de granja o gatas parturientes	<i>Coxiella burnetti</i> (fiebre Q)
Infección VIH (inicial)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Infección VIH (avanzada)	Los patógenos listados para infección inicial más <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , micobacterias atípicas (especialmente <i>Mycobacterium kansasii</i>), <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>
Estancia en hotel o crucero en las dos semanas anteriores	Especies de <i>Legionella</i>
Viaje o residencia en el suroeste de los Estados Unidos	Especies de <i>Coccidioides</i> , hantavirus
Viaje o residencia en el sudeste y este de Asia	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , influenza aviar (H5N1, H7N9), coronavirus del SRAG
Viaje o residencia en la península arábiga	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
Influenza activa en la comunidad	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Tos > 2 semanas con vómito o vómito post tusígeno	<i>Bordetella pertussis</i>
Enfermedad pulmonar estructural (ej., bronquiectasia)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Uso de drogas inyectables	<i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Obstrucción endobronquial	Anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
En contexto de bioterrorismo	<i>Bacillus anthracis</i> (anthrax), <i>Yersinia pestis</i> (plaga), <i>Francisella tularensis</i> (tularemia)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **SAMR-AC:** *Staphylococcus aureus* methicillin-resistente adquirido en la comunidad; **VIH:** virus de inmunodeficiencia humana; **SRAG:** síndrome respiratorio agudo y grave.

Adaptado de: Mandell, LA, Wunderink, RG, Anzueto, A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27.



Gutiérrez *et al.* analizaron la etiología de la NAC en un hospital de nuestro entorno (Hospital General Universitario de Elche) en pacientes mayores de 15 años, estableciéndola en el 45-55% de los pacientes. Los gérmenes típicos (*Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas spp*, *Haemophilus influenzae*, bacilos Gram negativos, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*) fueron los más frecuentes, asociándose al 22,5% de los casos, mientras que los gérmenes atípicos en conjunto (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*, *Legionella pneumophila* y *Coxiella burnetti*) se relacionaron con el 18,5% de los episodios. Cuando analizaron las etiologías por grupos de edad observaron en los pacientes menores de 45 años un porcentaje significativamente mayor de gérmenes atípicos (27,3% vs 18%), siendo en este caso *Mycoplasma pneumoniae* el más frecuente, sin embargo esta relación se invertía conforme aumentaba la edad de los pacientes de forma que en los sujetos entre 65-74 años los gérmenes atípicos fueron menos frecuentes (13,8% vs 26,4%) y en los mayores de 74 años esta brecha se amplió aún más (7,4% vs 26,5%) consecuencia también del aumento de casos de *S. pneumoniae*, *Pseudomonas spp* y bacilos Gram negativos lo que a su vez está relacionado con la situación epidemiológica y mayor comorbilidad de este grupo, como es el caso de los trastornos de la deglución en las enfermedades neurodegenerativas que pueden conllevar al desarrollo de neumonía broncoaspirativa donde adquieren relevancia los patógenos anaerobios.^{30,42}

Otro microorganismo de interés en la NAC es el SAMR, que si bien se constituye en una entidad más común en EE.UU. y muy infrecuente en Europa y España, ocasiona una neumonía necrotizante muy grave.⁴⁴

Por otro lado la etiología viral, suele ocurrir fundamentalmente en los brotes epidemiológicos estacionales, siendo el virus influenza y respiratorio sincitial los de mayor relevancia clínica principalmente en la neumonía del paciente anciano, pudiendo presentarse como una neumonía puramente viral o con sobreinfección bacteriana asociada fundamentalmente a gérmenes típicos, particularmente neumococo y *Staphylococcus aureus*.⁴² Se estima la existencia de NAC con coinfección viral/bacteriana en el 5% de los casos en adultos y 45% en niños aunque

esta ha sido considerablemente más elevada en los brotes como el de la cepa pandémica H1N1 2009 donde se reportó esta asociación hasta en una cuarta parte de los casos.⁴⁵

1.1.4. Patogénesis

Existen una serie de factores o condiciones que predisponen al desarrollo de la NAC como falta de higiene oral, trastornos de la deglución, aumento de la adhesividad de los bacilos Gram negativos a las células de la mucosa, enfermedades cerebrovasculares y neuromusculares, debilitamiento debido a enfermedades cardíacas, respiratorias o neoplásicas, reducción de la marcha, fármacos con efecto sedante, antibióticos, entre otros, la mayoría de los cuales son mucho más frecuentes en los sujetos de edad avanzada.³⁷

La inhalación, la aspiración, la diseminación hematógena y la propagación directa desde un foco contiguo son los principales mecanismos mediante los cuales los patógenos pueden llegar al parénquima pulmonar.³⁶ En concreto en el caso de la NAC el mecanismo de transmisión habitual es de persona a persona a través de la inhalación de gotitas y con menos frecuencia inhalación de aerosol (*Legionella* y *Coxiella*) con posterior colonización nasofaríngea por el patógeno, que gracias a microaspiraciones puede alcanzar los alveolos pulmonares.²

Gracias a la identificación del microbioma pulmonar se ha postulado que la sola presencia del patógeno en el alveolo pulmonar no conllevaría necesariamente al desarrollo de neumonía, siendo necesaria la competencia del patógeno con los microorganismos residentes para replicarse, planteándose también que estos mismos microorganismos podrían influir o modular la respuesta del huésped de forma que una alteración en el microbioma alveolar o “disbiosis alveolar” sería un factor predisponente para el desarrollo de neumonía.⁴⁶ La composición de este microbioma es similar al de la flora oral, predominando bacterias anaerobias (*Prevotella* y *Veillonella*) y estreptococos microaerófilos, siendo muy probable que factores externos como infecciones virales o exposición al humo tengan el potencial de alterar la composición del microbioma alveolar y favorecer la replicación

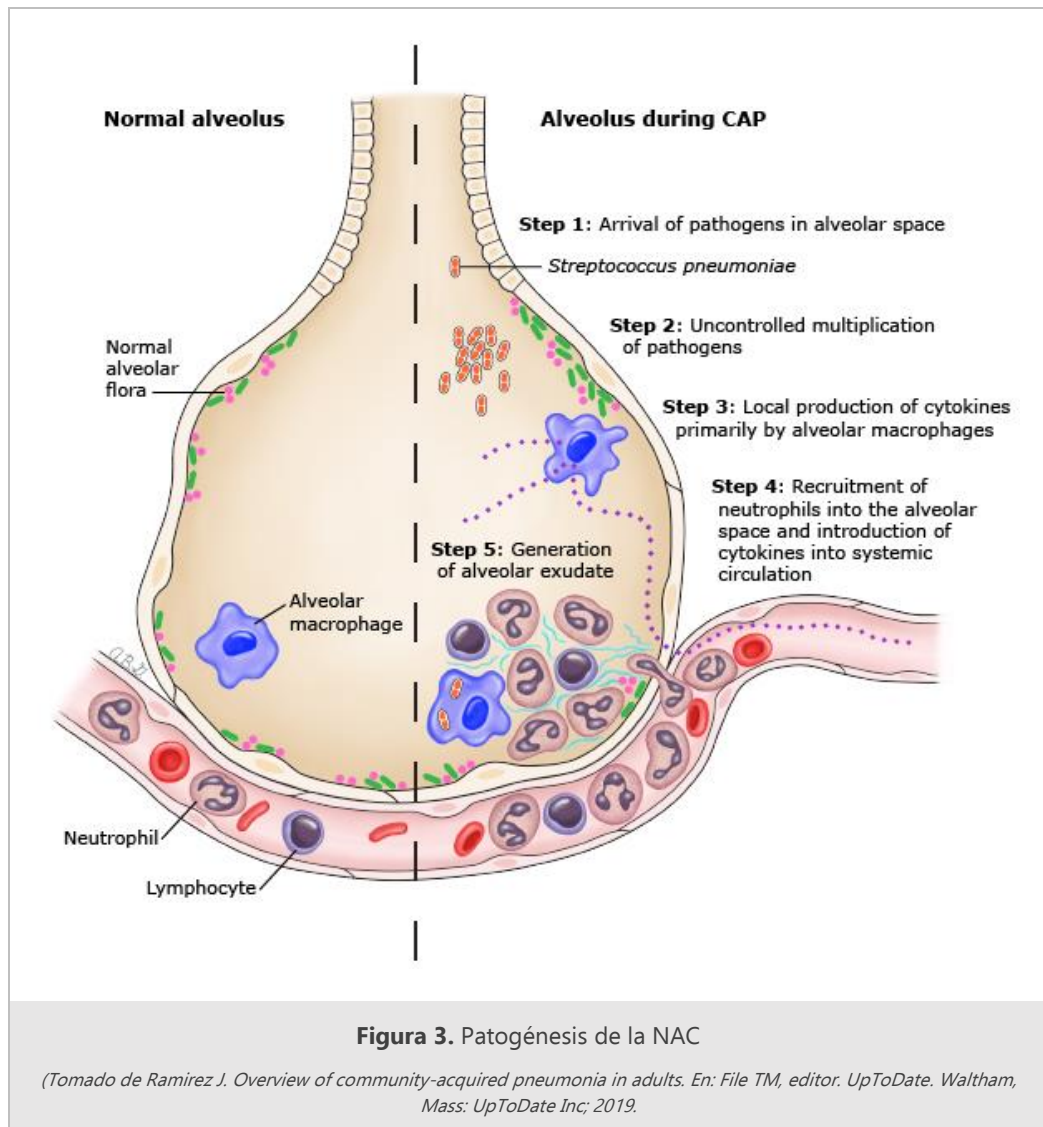
descontrolada de determinados microbios; o como en el caso de la neumonía aspirativa, la inoculación abrupta de gérmenes anaerobios de la cavidad oral conllevaría una sobrepoblación de estos gérmenes con el consecuente desbalance de la flora. Debido a que estos microorganismos generalmente no se pueden cultivar con las técnicas habituales esto explicaría hipotéticamente las bajas tasas de aislamiento de patógenos que se obtiene en las muestras biológicas de los pacientes con NAC.⁴⁶⁻⁴⁸

En cualquier caso la replicación de microorganismo en el alveolo desencadena la respuesta inflamatoria y activa mecanismos de inmunidad del huésped para contrarrestar los factores de virulencia del patógeno, que llevan al daño del parénquima pulmonar en caso de franquear esta barrera.² Como en cualquier otro proceso infeccioso, esta respuesta inmune del huésped a la replicación microbiana dentro de los alvéolos juega un papel fundamental en la determinación de la gravedad de la enfermedad con un espectro que va desde una neumonía de baja gravedad cuando la respuesta inflamatoria local consigue controlar la infección, hasta situaciones muy graves por desregulación de la respuesta inflamatoria sistémica lo que conlleva a lesiones tisulares y sepsis con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y/o fracaso multiorgánico.²

El macrófago alveolar es la célula centinela que inicialmente intenta contener la replicación del patógeno y a través de la producción de citoquinas atrae a más fagocitosis al alveolo; estas citoquinas además generan mayor permeabilidad microvascular para facilitar la llegada de leucocitos, proteínas, anticuerpos y líquidos para intentar eliminar al microorganismo (**Figura 3**).³⁶

La respuesta inflamatoria en la NAC está regulada por la interacción entre las células inmunes y las interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias.⁴⁹ Las citocinas actúan como señales intercelulares regulando el crecimiento y la diferenciación de las células inmunitarias. Estas se unen a receptores en la superficie celular, activando distintos mecanismos intracelulares. Además, la

interacción entre ellas resulta en la inducción o inhibición de la síntesis de ellas mismas o de otras citocinas.



En condiciones ideales este proceso de inflamación pulmonar aguda que cumple un papel protector debe ser autolimitado, de forma que una vez controlada la infección se restaure la homeostasis; esta adecuada regulación de la respuesta inflamatoria depende básicamente de las interacciones entre las células del sistema inmune y las citoquinas. Consecuencia de este proceso inflamatorio las citoquinas y quimiocinas producidas por las células activadas pasan al torrente sanguíneo



originando una respuesta inflamatoria sistémica, desencadenando fenómenos como la activación de la producción de leucocitos en la médula ósea, la elevación de la temperatura corporal y el gasto cardiaco; sin embargo como se ha expresado anteriormente esta respuesta sistémica puede ser desregulada y conducir a sepsis con daño tisular y disfunción orgánica.⁴⁹⁻⁵¹

Es desconocido el papel exacto de cada una de las citoquinas involucradas en la respuesta inflamatoria de la neumonía y según su función predominante pueden ser proinflamatorias como la interleucina (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, IL 8, IL-7, Proteínas Inflamatorias de Macrófagos (MIP)-1, Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- α o antiinflamatorias como la IL-4, IL-10 y el Factor de Crecimiento Transformante (TGF)- β , aunque muchas citoquinas pueden tener efecto pro o antiinflamatorio en diferentes escenarios clínicos.⁵² En base a esto varios investigadores han evaluado las respuestas de las citocinas en términos de equilibrio pro y antiinflamatorio de forma que se habla de disonancia inmunológica cuando predomina una de estas dos respuestas; en contraposición Kellum *et al.* han sugerido que los patrones de respuesta de las citoquinas podrían describirse mejor según sus concentraciones (altas, medias o bajas),⁵³ y aunque no hay una clara relación entre la carga bacteriana y la intensidad del proceso inflamatorio en la neumonía se ha visto que la producción de citoquinas puede variar dependiendo el microorganismo, de forma que se han podido observar ciertos patrones de marcadores inflamatorios como en el caso de las citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-12, IL-17 y IL-18 cuyas concentraciones plasmáticas son más altas en la neumonía neumocócica que en la no neumocócica.⁵⁴⁻⁵⁷

En los casos de neumonía grave se ha observado que la lesión pulmonar se debe a la inflamación persistente y tóxica con predominio de las citoquinas de efecto proinflamatorio como el TNF, además de hiperreactividad de neutrófilos y desregulación de la apoptosis de neutrófilos pulmonares.⁵⁸

1.1.5. Manifestaciones clínicas

En general la sintomatología de la NAC puede ser inespecífica y abarcar un espectro amplio de síntomas y signos, pudiendo cursar en los casos más leves con fiebre, tos, expectoración y en otros casos asociar disnea, taquipnea, ruidos respiratorios adventicios, dolor torácico o incluso presentarse en forma de un cuadro séptico con afectación multiorgánica y distrés respiratorio en las formas más graves y ello dependerá tanto de la etiología o características del propio proceso infeccioso como de la situación previa del paciente.²

En el caso de los sujetos inmunodeprimidos o con edad avanzada las manifestaciones clínicas como tos o expectoración pueden no ser muy floridas y datos cardinales como la fiebre pueden ser sutiles; en concreto, en los ancianos la fiebre está presente en menos de la mitad de los pacientes y el cuadro clínico puede ir precedido por manifestaciones inespecíficas como hiporexia, caídas, síndrome confusional o alteraciones del nivel de consciencia, siendo necesario un mayor grado de sospecha para hacer el diagnóstico.^{2,4,59,60}

En las neumonías atípicas como las relacionadas con *L. pneumophila* los pacientes que habitualmente suelen ser jóvenes, fumadores y sin comorbilidades asociadas pueden debutar con diarrea, signos de infección grave y afectación neurológica e incluso hematuria. En el caso de las neumonías víricas se ha descrito una alta tasa de insuficiencia cardiaca.²⁰

En resumen, si bien las manifestaciones clínicas pueden orientar al diagnóstico de NAC ninguna de ellas es específica de esta patología, pudiendo ser comunes a varios trastornos respiratorios, de forma que para establecer el diagnóstico es necesario en el contexto clínico, objetivar un infiltrado pulmonar en una radiografía de tórax u otro estudio de imagen;⁹ ya que como lo ponen en evidencia varios estudios, cuando se consideran únicamente las manifestaciones clínicas, menos del 60% de los pacientes con datos radiológicos de NAC son diagnosticados adecuadamente.^{2,61,62}

1.1.6. Diagnóstico

El grado de utilidad de las manifestaciones clínicas, de la exploración física e incluso de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la NAC es controvertido. Específicamente, en el caso de algunas variables como la frecuencia cardiaca, respiratoria, temperatura y parámetros de laboratorio como leucocitosis y PCR esto depende del punto de corte.^{44,63}

En un estudio de casos y controles O'Brien *et al.* analizaron el valor de los datos clínicos respecto al diagnóstico radiográfico como patrón de referencia, encontrando que aunque la sensibilidad fue del 95% cuando se consideraron signos clínicos como temperatura >38,8 °C, frecuencia cardiaca >100 lpm, frecuencia respiratoria >20 rpm y alteraciones en la auscultación y percusión, la especificidad alcanzó solamente el 56%.⁶⁴

Debe tenerse en cuenta que de forma general la radiografía de tórax puede reportar hasta un 7% de falsos negativos en el estudio inicial, sobretodo si coexisten circunstancias como la deshidratación y neutropenia, por lo que en casos de elevada sospecha se recomienda repetirla en 24-48 h o incluso considerar un estudio de tomografía computarizada torácica.⁶⁵

Por todo ello para el diagnóstico de neumonía debe establecerse a través de criterios clínicos, analíticos y radiológicos como se explica en el siguiente apartado.

a. Criterios diagnósticos

En los estudios de investigación para la definición de paciente/caso con neumonía se suelen emplear los criterios de Fang *et al.*⁶⁶

- Radiografía de tórax con infiltrado de novo, más un criterio mayor o dos criterios menores; siendo los mismos:
 - Criterios mayores: tos, expectoración, temperatura $\geq 38,0$ °C o $< 35,0$ °C.

- Criterios menores: disnea, dolor pleurítico, leucocitosis (>12000/mm³), alteración de la conciencia, signos de consolidación en la auscultación,

Es necesario tener en consideración que, en el caso de los pacientes inmunocomprometidos, los infiltrados pulmonares pueden no ser detectables en las radiografías de tórax, sin embargo, pueden llegar a visualizarse en una tomografía computarizada.²

b. Estudios de imagen

▪ Radiografía de tórax

Una condensación o infiltrado en la radiografía de tórax que de forma ideal debe realizarse en proyección anteroposterior y lateral junto con manifestaciones clínicas compatibles con NAC constituye el patrón de oro para el diagnóstico de esta enfermedad, de forma que su realización es obligada para establecer el diagnóstico. Además de su amplia disponibilidad es de gran costo/efectividad porque nos permite valorar la extensión del proceso que puede relacionarse con su gravedad, evaluar complicaciones asociadas como la afectación multilobar, cavitaciones, derrames pleurales u otras comorbilidades del paciente que puede condicionar su evolución y de entrada requerir un manejo más amplio más allá del estrictamente infeccioso. Es necesario tener en cuenta algunas particularidades y limitaciones de la técnica como la discordancia clínico radiológica en la evolución de la NAC, ya que es habitual que la mejoría clínica preceda a la radiológica e incluso que paradójicamente se observe un “empeoramiento radiológico” al ingreso hospitalario pese a la buena evolución del paciente como sucede en algunos casos de neumonía neumocócica, por legionela o neumonía en el anciano y que en ciertos casos parece estar relacionado con la rehidratación,⁶⁷ en este sentido cuando existe la sospecha de neumonía al ingreso hospitalario se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico y repetir la radiografía en las siguientes 24-48 horas para reevaluar la presencia de infiltrados;⁹ por último los hallazgos radiológicos pueden



ser muy variados y no existen patrones característicos que orienten con fiabilidad a la etiología microbiológica.²⁰

- **Tomografía computarizada (TC)**

No hay evidencia directa de que esta técnica mejore los resultados en la mayoría de pacientes con NAC. Se suele usar cuando los datos clínicos o radiográficos no son claros y plantean dudas con otros diagnósticos diferenciales, este el caso por ejemplo de los pacientes inmunocomprometidos y ancianos que ante una neumonía puede tener una escasa respuesta inflamatoria que se traduce en ausencia o mínimos infiltrados en una radiografía de tórax. En el caso de los ancianos se suma el hecho de que existen limitaciones técnicas para conseguir proyecciones óptimas en la radiografía de tórax de forma la TC es una alternativa a tener en cuenta. Otra utilidad de esta técnica es como ayuda en el tratamiento de las complicaciones pleurales y cuando se emplea TC de alta resolución la prueba es más sensible para valorar enfermedad intersticial, afectación bilateral, empiema, cavitaciones y adenopatías.^{2,20,68}

- **Ecografía pulmonar**

Es una técnica con creciente interés sobre todo en el ámbito de las urgencias hospitalarias y pacientes críticos por la rapidez para obtener una aproximación diagnóstica a pie de cama y en pacientes pediátricos para limitar la exposición a radiaciones ionizantes; en varios estudios se ha observado una sensibilidad del 80-90% y especificidad de 70-90%.⁶⁹ Adicionalmente los pacientes ancianos, encamados y en general sujetos con movilidad limitada en los que existan dificultades para obtener una radiografía de tórax en condiciones óptimas podrían ser un grupo donde esta técnica complementaria tiene aplicabilidad por su costo/efectividad, teniendo en cuenta que una de sus principales limitaciones es que depende de la experiencia del operador, en este sentido el protocolo BLUE diseñado por Lichtenstein *et al.* para pacientes críticos que facilita la evaluación por personal menos entrenado y permite además establecer con fiabilidad una aproximación diagnóstica diferencial con otras patologías como tromboembolismo

pulmonar o edema agudo de pulmón, siendo también de gran valor en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del derrame pleural paraneumónico.^{70,71}

c. Estudios microbiológicos

Lograr la identificación del agente etiológico de la NAC es lo óptimo desde el punto de vista clínico/epidemiológico, la habitual es que no se llegue a filiar el patógeno en la mayoría de los casos, ello se debe a diversas circunstancias como las limitaciones y disponibilidad de las pruebas microbiológicas, el riesgo/beneficio de las técnicas para la obtención de muestras pero fundamentalmente a que en la práctica habitual no está indicado profundizar en estos estudios por la rentabilidad clínica, ya que salvo en determinados grupos de pacientes como los que tienen una NAC grave, inmunosuprimidos, factores de riesgo para infecciones por gérmenes multirresistente la tipificación del germen en general no suele modificar la conducta terapéutica aunque puede tener valor desde el punto de vista epidemiológico.^{17,72} Comentar además que con frecuencia, el microorganismo aislado incluso siendo un potencial patógeno puede encontrarse como germen colonizador de las vías aéreas de allí la importancia de la interpretación clínica en el contexto.

- Cultivo de esputo y tinción de Gram

Si bien los estudios microbiológicos en el esputo obtenido por expectoración y en concreto la tinción de Gram y el cultivo se usan con frecuencia en la atención a pacientes con NAC principalmente en el medio hospitalario, su rentabilidad es controvertida. En un metaanálisis que incluyó 12 estudios se observó que el cuándo se evaluó la tinción de Gram respecto al cultivo hubo una considerable variabilidad con valores tan dispares como 15 – 100% para la sensibilidad y 11 – 100% para la especificidad.⁷³ Por todo ello las guías de práctica clínica más recientes recomiendan su uso siempre y cuando se puede disponer de un esputo pre tratamiento de buena calidad, con medidas adecuadas de recolección, transporte y procesamiento limitando su uso a pacientes con NAC grave, así como a los casos con que precisen tratamiento empírico por sospecha de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).¹⁷

Mención aparte merecen las muestras respiratorias obtenidas del tracto respiratorio por técnicas invasivas como en el caso de la fibrobroncoscopia (FBC), ya que por lo general tienen una rentabilidad más alta respecto al esputo expectorado, aunque este procedimiento está más limitado a ciertos escenarios clínicos como pacientes críticos o neumonías con mala evolución, pues establecer el diagnóstico etiológico en estas circunstancias puede ser determinante en el manejo y pronóstico.⁷²

- **Antígenos urinarios**

Son técnicas de ensayo para la detección de antígeno de *S. pneumoniae* y *Legionella* en orina. Se ha demostrado que para el caso de estos patógenos son más sensibles y específicas que el cultivo de esputo, además, no hay mayores limitaciones para la obtención de la muestra, permiten disponer de un resultado en menor tiempo y no se alteran tras el inicio de antibiótico; sin embargo, al no aislarse el germen de forma directa no se puede disponer de antibiograma y en el caso de *S. pneumoniae* se pueden obtener falsos positivos en individuos con vacunación reciente (hasta 5 días) o neumonía neumocócica reciente (hasta 30 días).⁷⁴

En la vigente guía americana IDSA/ATS se recomienda que ambos antígenos se soliciten únicamente en pacientes con NAC grave y adicionalmente en el caso del antígeno de *Legionella* cuando existan factores epidemiológicos como un brote o viaje reciente.¹⁷

- **Hemocultivos**

Apenas entre 7-16% de los hemocultivos extraídos previo al inicio del tratamiento antibiótico de la NAC resultan positivos y *S. pneumoniae* es el microorganismo aislado en aproximadamente el 60% de los casos, seguido por *H. influenzae* en un 2-13%.^{8,72} Existe controversia a la hora de recomendar su empleo en el diagnóstico de la NAC; pues en la vigente guía europea ERS/ESCMID publicada en 2011 se recomienda de forma general la extracción de dos parejas de hemocultivos en los casos de NAC que requieran hospitalización y por el contrario

la guía IDSA/ATS recomienda extraerlos únicamente en los casos de NAC grave y cuando exista la sospecha de etiología por SAMR o *P. aeruginosa*.¹⁷

- **Estudios serológicos**

Las pruebas serológicas para infecciones causadas por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *Legionella* tienen limitada utilidad clínica y van dirigidas principalmente hacia el abordaje epidemiológico, no deben realizarse de forma rutinaria para el diagnóstico de la NAC y en caso de emplearse se recomienda que se combinen con técnicas de microbiología molecular.⁸

- **Microbiología molecular**

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) al igual que los antígenos urinarios permite obtener resultados en menor tiempo teniendo además una mayor sensibilidad y especificidad. Ya que el principio de la técnica es la "amplificación" de pequeños segmentos de ADN esto representa un problema cuando se usan únicamente RCP cualitativas pues la misma presencia de gérmenes colonizadores de la flora respiratoria o la contaminación de las muestras puede llevar a errores diagnósticos, de allí que deben realizarse ensayos cuantitativos o semicuantitativos para que la prueba tenga mayor valor y además una adecuada interpretación clínica. En las neumonías virales por virus de la influenza estacional es una herramienta de gran valor y de gran rendimiento diagnóstico ya que este virus de forma general tiene papel patógeno a diferencia de lo que sucede con otros virus respiratorios que pueden encontrarse colonizando el tracto respiratorio hasta en un 15% de los casos.^{72,75}

d. Estudios de laboratorio

El hemograma es una técnica básica ampliamente disponible y sus alteraciones pueden servir como una herramienta añadida, aunque los datos que proporciona son inespecíficos, pero pueden ayudar a la orientación sindrómica de los procesos infecciosos en general y de la NAC en particular. La respuesta inflamatoria sistémica es la desencadenante de las alteraciones tempranas que suelen observarse en el hemograma particularmente en la serie blanca y plaquetas,

pudiendo manifestarse como leucocitosis con desplazamiento hacia la izquierda o trombocitosis, pero también en los casos más graves como leucopenia y trombopenia.⁷⁶

Por otro lado, existen parámetros bioquímicos plasmáticos denominados reactantes de fase aguda que son proteínas que sufren alteraciones durante la inflamación, siendo lo más empleados en la práctica asistencial la velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno, Proteína C Reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT); particularmente estos dos últimos marcadores han sido foco de interés en las publicaciones de los últimos años en el campo de la NAC.

Pese a que la PCR es un marcador inespecífico en la NAC ya que su elevación plasmática es fundamentalmente un indicador de respuesta inflamatoria en la mayoría de los casos, se ha encontrado que en pacientes >15 años con NAC determinados puntos de corte en el contexto de la sospecha pueden tener significación clínica, así un nivel de PCR >3,3 mg/dl es muy orientativo para el diagnóstico diferencial (sensibilidad 83%, especificidad 44%), mientras que un valor de PCR >10,6 mg/dl en varones y 11 mg/dl en mujeres está relacionado con neumonía grave que precisa manejo hospitalario.⁷⁷

En cuanto a la procalcitonina, tiene un aceptable valor para la orientación etiológica diferencial entre NAC. Se ha encontrado que niveles plasmáticos de PCT $\leq 0,1$ ng/mL son propios de infección viral mientras que niveles $\geq 0,25$ ng/mL orientan a NAC bacteriana con alta probabilidad,⁷⁸ sin embargo estudios más recientes no han podido corroborar estos puntos de corte para el diagnóstico etiológico diferencial aunque han confirmado una buena correlación entre un valor elevado de PCT e infección bacteriana aunque con una sensibilidad muy variable del 38 al 91%.⁷⁹ Además hay evidencia de que la determinación seriada de PCT en la evolución de la NAC puede ser de ayuda para decidir la duración del tratamiento antibiótico.^{80,81}

En general se puede afirmar que la elevación persistente de las concentraciones plasmáticas de los reactantes de fase aguda en el transcurso de la NAC está relacionada con una peor evolución del proceso.^{80,82}

1.1.7. Evaluación de la gravedad y pronóstico

Tras considerar el diagnóstico de NAC resulta necesario establecer la gravedad del proceso y en función de ello definir la mejor conducta asistencial a seguir. Ante todo, las guías de práctica clínica de referencia consideran fundamental definir los casos de NAC grave, lo que clásicamente se ha venido realizando con el fin de identificar los pacientes que requieren ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); sin embargo tanto la guía europea ERS/ESCMID como la americana IDSA/ATS se enfocan en que esta categorización debe ir dirigida a reconocer a los pacientes que por su situación pueden beneficiarse de intensificación de tratamiento (es decir, monitoreo y tratamiento para la insuficiencia respiratoria aguda y / o sepsis grave) más que orientar el ámbito de atención que tiene una gran variabilidad asistencial entre centros y sistemas sanitarios.^{8,17}

Hay que considerar que no existe un consenso global para la definición de NAC grave ya ninguna de las definiciones satisface todas las necesidades.^{44,83} En cualquier caso una de las reglas más validadas para definir este concepto es la de los criterios IDSA/ATS publicada en la guía 2007 y vigente en la de 2019, que tomando en consideración varios criterios define como NAC grave la presencia de un criterio mayor o tres o más criterios menores (**Tabla 2**).^{9,17}

Aparte de identificar los casos de NAC grave, tras la valoración inicial resulta importante realizar una aproximación al pronóstico, para de alguna manera estratificar los pacientes a niveles o ámbitos de atención sanitaria. Si bien la hospitalización y en concreto el nivel de complejidad asistencial donde debe ser atendido un paciente con NAC deber ser una decisión clínica individualizada, se han validado herramientas para ayudar a tal decisión en función del riesgo de mortalidad (en inmunocompetentes), pues si bien se conocen factores clásicos asociados a mayor mortalidad en la NAC como la edad avanzada, existencia de una

enfermedad de base, deterioro del estado mental, insuficiencia respiratoria y afectación radiológica multilobar; resulta necesario valorar y cuantificar este riesgo de forma objetiva.⁸⁴

Tabla 2. Criterios IDSA/ATS para definir NAC grave

NAC grave: un criterio mayor o tres o más criterios menores	
<i>Criterios mayores</i>	
Shock séptico con necesidad de vasopresores	
Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica	
<i>Criterios menores</i>	
Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min	
Relación PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 250	
Infiltrados multilobares	
Confusión/desorientación	
Uremia (nivel de nitrógeno ureico en sangre ≥ 20 mg/dl)	
Leucopenia*(recuento de glóbulos blancos, 4 000/ μ l)	
Trombocitopenia (recuento de plaquetas, 100 000/ μ l)	
Hipotermia (temperatura central $<36^{\circ}\text{C}$)	
Hipotensión que requiere reanimación agresiva con líquidos	

**Debido solo a la infección (ej. no inducida por quimioterapia).*

A día de hoy, las reglas de predicción clínica validadas en múltiples estudios⁸⁵ y recomendadas por las guías internacionales y documentos de consenso son el Pneumonia Severity Index (PSI) o PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team) score, ampliamente conocido en nuestro medio como escala de Fine en honor al autor principal (**Tabla 3**)⁸⁶ y la herramienta CURB- 65 (**Tabla 4**)⁸⁷ cuyo nombre es el acrónimo inglés de Confusión, Urea, Respiratory rate (frecuencia respiratoria), Blood pressure (presión arterial) y Edad ≥ 65 años. Respecto a esta última escala se ha validado también una versión modificada que toma en cuenta únicamente parámetros clínicos prescindiendo del uso de la urea (CRB-65) y que es de utilidad en el ámbito extrahospitalario.⁸⁸ Aunque estas reglas o herramientas de puntuación sirven para valorar la gravedad de los casos de NAC, no se deben usar para identificar los casos de NAC grave.^{8,17,23}

Varios estudios han demostrado que tanto PSI/Port score como CURB-65 incluso en su versión modificada que valora únicamente parámetros clínicos prescindiendo del uso de la urea (CRB-65) son comprobables en términos de

predicción de muerte por neumonía tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados,^{8,87-89} por lo que a tenor de la guía europea vigente ERS/ESCMID la escala CRB-65 sería la más recomendable, ya que pese a sus limitaciones y simplicidad tiene la ventaja de que no se necesita disponer de datos de laboratorio y radiográficos y esto es relevante porque algunos estudios complementarios no están ampliamente disponibles en la práctica asistencial, particularmente el ámbito de la atención primaria,⁹⁰ en contraposición la reciente guía americana IDSA/ATS recomienda usar con preferencia el PSI/Port score porque identifica mejor a los pacientes con bajo riesgo y tiene un poder de discriminación más alto para predecir la mortalidad.^{91,92}

Tabla 3. Pneumonia Severity Index o PORT Score para predicción de mortalidad en NAC

<i>Variables para puntuación</i>		<i>Clasificación / estratificación de riesgo según puntaje</i>			
Factores demográficos		Clase	Puntuación	Mortalidad 30 días (%)	Riesgo
Edad en años	--	I	< 50*	0,1	Leve
Mujer	-10	II	51 – 70	0,6	Leve
Asilo o residencia	+10	III	71 – 90	0,9 – 2,8	Leve/moderado
Comorbilidades		IV	91 – 130	8,2 – 9,3	Moderado
Enfermedad neoplásica	+30	V	> 130	27 – 29,2	Alto
Enfermedad hepática	+20	* < 50 años y sin comorbilidades			
Fallo cardíaco congestivo	+10	Recomendación asistencial según clase			
Enfermedad cerebrovascular	+10	Clase	Ámbito asistencial recomendado		
Enfermedad renal	+10	I	Ambulatorio		
Hallazgos de exploración física		II	Ambulatorio		
Estado mental alterado	+20	III	Ambulatorio estrecho vs Observación hospitalaria		
Frecuencia respiratoria \geq 30/min	+20	IV	Hospitalización		
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	+20	V	Hospitalización/UCI		
Temperatura < 35°C o \geq 40°C	+15				
Pulso \geq 125/min	+10				
Hallazgos de laboratorio y radiológicos					
pH arterial < 7.35	+30				
Nitrógeno ureico \geq de 30 mg/dL (11 mmol/L)	+20				
Sodio < 130 mmol/L	+20				
Glucosa \geq 250 mg/dL (14 mmol/L)	+10				
Hematocrito < 30%	+10				
PaO ₂ < 60 mmHg o SaO ₂ < 90%	+10				
Derrame pleural	+10				
Total					

En cualquier caso, según la respectiva puntuación obtenida con estas reglas se puede estimar la probabilidad de mortalidad a los 30 días y en función de ello estratificar la gravedad o riesgo de la NAC en leve, medio y alto, lo que de forma general tiene utilidad para orientar el ámbito de atención sanitaria: ambulatorio,

hospitalización, cuidados intensivos (Tabla 3 y Tabla 4).² Cabe mencionar que la gravedad clínica no debe ser la única consideración para determinar la necesidad de ingreso hospitalario,⁹³ ya que por ejemplo algunos pacientes tienen contraindicaciones médicas y/o psicosociales para la terapia ambulatoria, como incapacidad para mantener la ingesta oral, antecedentes de abuso de sustancias, deterioro cognitivo, enfermedades comórbidas graves y estado funcional deteriorado por lo que estos sistemas de puntuación son simplemente una ayuda para la toma de decisiones prevaleciendo siempre el juicio clínico.¹⁷

Tabla 4. CURB-65 para predicción de mortalidad en NAC

<i>Variables para puntuación</i>			<i>Estratificación del riesgo</i>		
<i>Acronimo</i>	<i>Variabes</i>	<i>Puntaje</i>	<i>Puntuación</i>	<i>Mortalidad a 30 días (%)</i>	<i>Riesgo</i>
C	Confusión	1	0-1	0,6 – 2,7	Leve
U	Urea > 42mg/dl (7 mmol/L)	1	2	6,8	Moderado
R	Frecuencia respiratoria* ≥ 30/min	1	3-5	14 – 27,8	Alto
B	Presión arterial ** (TAS <90 mmHg; TAD < 60 mmHg)	1			
65	Edad ≥ 65 años	1			

<i>Recomendación asistencial según puntaje</i>	
<i>Puntuación</i>	<i>Ámbito asistencial recomendado</i>
0-1	Ambulatorio
2	Observación estrecha/hospitalización
> 3	Hospitalización/UCI

TAS = Tensión arterial sistólica, **TAD** = Tensión arterial diastólica,

* Respiratory Rate

** Blood pressure

1.1.8. Tratamiento

El pilar fundamental del tratamiento de la NAC es el antimicrobiano y el tratamiento adyuvante de soporte respiratorio y hemodinámico que puede ser necesario en los casos de NAC grave, situación que puede cursar con una elevada mortalidad de aproximadamente el 50% a pesar de recibir tratamiento médico avanzado, lo que parece depender en gran medida de las limitaciones del manejo médico para el manejo de la respuesta inflamatoria tóxica.⁹⁴

a. Tratamiento antimicrobiano

En la gran mayoría de ocasiones tras el diagnóstico de NAC, el tratamiento antimicrobiano se inicia con una pauta empírica que debe hacerse atendido fundamentalmente a criterios clínicos – epidemiológicos con interés en los factores

de riesgo, gravedad del paciente, comorbilidades, epidemiología del entorno y patrones locales de susceptibilidad, razón por la que es fundamental que aparte de tener en cuenta las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las sociedades científicas se cuente con directrices locales para el tratamiento de la NAC.⁹⁵ En esta línea, se han diseñado estudios prospectivos aleatorizados que han comparado el tratamiento antimicrobiano empírico con el tratamiento dirigido basado en los resultados de pruebas rápidas (antígenos urinarios para neumococo y *L. pneumophila*) sin encontrar diferencias en la evolución de los pacientes.²⁰

El inicio de la terapia antimicrobiana debe ser prioritario una vez establecido el diagnóstico, idealmente dentro de las cuatro horas posteriores a la presentación de los pacientes hospitalizados y dentro de la primera hora en los pacientes con shock séptico.⁹⁶ El tratamiento antimicrobiano empírico de la NAC debe cubrir las etiologías principales (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*) y su elección debe basarse en consideraciones de alergia, intolerancia, uso previo de penicilinas, macrólidos o quinolonas, costo y posibles efectos adversos.^{8,20,44}

Varias publicaciones han demostrado que la resistencia neumocócica de bajo nivel a la penicilina no está asociada con peor evolución en el tratamiento de pacientes NAC, en parte porque los puntos de corte que definen la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se han modificado al alza, así incluso en resistencias de nivel intermedio pueden ser eficaces tratamientos con dosis elevadas de penicilinas o betalactámicos.²⁰

En cuanto a los macrólidos las recomendaciones de tratamiento empírico de la guía americana IDSA/ATS son diferentes a las europeas ERS/ESCMID por reportarse tasas de menor resistencia del neumococo en Estados Unidos menor, no así en Europa y concretamente en España donde la resistencia del *S. pneumoniae* a los macrólidos es de alrededor del 25% por lo que existe una alta probabilidad de fracaso cuando la NAC neumocócica especialmente en casos graves si se tratan en

monoterapia con este grupo de antimicrobianos, de allí que no sea aplicable esta opción de tratamiento contemplada en la guía americana IDSA/ATS.^{8,44}

En los pacientes hospitalizados con NAC y sobre todo al inicio del tratamiento, la administración de los antibióticos debe realizarse por vía intravenosa pues es fundamental alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas del mismo, más aún en pacientes críticos donde las alteraciones hemodinámicas y otras variables pueden condicionar una absorción gastrointestinal incierta. Posteriormente tras alcanzar una situación de estabilidad clínica se podría hacer una transición a terapia oral teniendo en cuenta que los fármacos con mejor biodisponibilidad por esta vía son las fluoroquinolonas y macrólidos; de hecho algunos autores consideran que estos fármacos podrían administrarse por vía oral desde el inicio de la terapia en pacientes estables.^{97,98}

Habitualmente con la terapia antibiótica adecuada se observa alguna mejoría dentro de las primeras 48 - 72 horas de tratamiento y se considera que no hay respuesta al tratamiento si tras 72 horas del mismo el paciente no presenta ningún signo de mejoría clínica. Se recomienda que la duración de la terapia antibiótica sea de como mínimo 5 días y que se mantenga hasta que el paciente se encuentre afebril durante 48-72 horas, no precise de oxigenoterapia (salvo que sea necesario por otra enfermedad preexistente o descompensada) y que no tenga más de un factor de inestabilidad clínica como frecuencia cardíaca >100 latidos/minutos, frecuencia respiratoria >24 respiraciones/minuto, PAS ≤ 90 mmHg. Los paciente que desde un inicio responden bien al tratamiento suelen necesitar en total 5 a 7 días de antibioticoterapia para cumplir las condiciones mencionadas aunque esta puede variar según el antibiótico empleado (**Tabla 5**).⁹⁷

Tabla 5. Tratamiento antibiótico empírico de la NAC

Tratamiento	
Ambulatorio¹	Amoxicilina 1 g c/8h (7 días) ²
	Amoxicilina/clavulánico 875/125mg c/8h o Cefalosporina ³ (5-7 días) + Azitromicina 500 mg/d (3-5 días) o Claritromicina 500 mg/12h (5-7 días)
	Levofloxacin 500 mg/d o Moxifloxacin 400 mg/d (5 días)
Hospitalización	Ceftriaxona 2 g/d o Cefotaxima 1 g c/8h o Amoxicilina/clavulánico 1g-2g/200mg c/8h (5-7 días) + Azitromicina 500 mg/d (3-5 días) o Claritromicina 500 mg/12h (5-7 días)
	NAC grave: Ceftriaxona 2 g/12h o Cefotaxima 2 g c/6-8h (5-7 días) + Azitromicina 500 mg/d (3-5 días) o Claritromicina 500 mg/12h (5-7 días)
	Levofloxacin 500 mg/d o Moxifloxacin 400 mg/d (5-7 días)
Sospecha <i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina-tazobactam 4gr/6h o Carbapenem ⁴ (7 días) + Azitromicina 500 mg/d (3-5 días)
Sospecha SAMR	Vancomicina 15 mg/kg c/12h o Linezolid 600 mg c/12h + Levofloxacin 500 mg/d (variable)
Sospecha de aspiración	Amoxicilina/clavulánico 2g/200mg c/8h (7 días)
	Ceftriaxona 2 g/d o Cefotaxima 1 g c/8h (7 días) + Clindamicina 600 mg/d (7 días)
	Moxifloxacin 400 mg/d (7 días)
	Ertapenem 1 g/d (7 días)
Virus de influenza	Oseltamivir 75 mg c/12 horas (5 días) + cobertura NAC bacteriana (sospecha coinfección)

¹ Tratamientos por vía oral. En el resto de apartados tratamientos vía intravenosa

² Pacientes < 65 años, sin comorbilidades ni factores de riesgo para *L. pneumophila*

³ Cefuroxima, cefditoren o cefpodoxime

⁴ Meropenem o imipenem

En los últimos años se han publicado estudios sobre la utilidad de la PCT para ayudar a decidir la finalización del antibiótico en la NAC en pacientes que evolucionan de forma adecuada, así partiendo de su valor basal obtenido en el momento del diagnóstico y repitiendo su determinación cada 48 horas si se observa un valor menor de 0,25 ng/mL y se cumplen las condiciones de resolución clínica se debería considerar interrumpir el antibiótico; sin embargo es necesario aclarar que este valor de PCT no debe ser el condicionante para finalizar el tratamiento, ya que aun siendo mayor a este punto de corte cuando existan criterios de resolución clínica se puede interrumpir el tratamiento.^{80,97}

A efectos prácticos, las recomendaciones para el tratamiento empírico de la NAC bacteriana se pueden agrupar en tratamiento ambulatorio y hospitalario pudiendo considerarse dentro de esta última dos subcategorías: hospitalización general y UCI.⁴⁴

▪ **Tratamiento ambulatorio**

Los estudios clínicos han demostrado que la administración de un betalactámico asociado a un macrólido o la de una quinolona sola, tienen la misma eficacia clínica,¹⁷ y en resumen los tratamientos recomendados consisten en el tratamiento combinado de amoxicilina o amoxicilina/clavulánico en asociación con azitromicina o claritromicina; o bien el tratamiento en monoterapia con levofloxacino o moxifloxacino.^{8,17,20}

Se ha propuesto además como una opción razonable de tratamiento ambulatorio principalmente en el ámbito de Atención Primaria la monoterapia con amoxicilina a dosis elevada en pacientes con NAC de bajo riesgo (CRB-65 de 0 puntos) y sin factores de riesgo para *L. pneumophila* y solo en caso de persistencia de fiebre a las 48-72 horas de inicio del tratamiento considerar asociar un macrólido.^{99,100} Respecto a este punto la guía IDSA/ATS aclara que esta opción puede considerarse siempre y cuando no existan comorbilidades crónicas cardíacas, pulmonares, hepáticas, renales; diabetes mellitus, alcoholismo, neoplasia o asplenia; caso contrario es recomendable iniciar con la terapia combinada de amoxicilina/clavulánico o cefalosporina (cefuroxima, cefditoren o cefpodoxima) + macrólido (azitromicina o claritromicina) o en su lugar monoterapia con una quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino) (Tabla 5).^{17,44}

▪ **Tratamiento hospitalario**

En los pacientes que llegan a los Servicios de Urgencias, con una gravedad leve-moderada (III en el PSI) una conducta razonable de manejo podría ser mantener al paciente en observación de urgencias o ingresarlo en una Unidad de Corta Estancia (UCE) según la organización asistencial, durante 24 a 48 horas y en función de su evolución decidir continuar hospitalización o manejo ambulatorio; Carratalà *et al.* demostraron que este manejo en monoterapia con levofloxacino tiene eficacia y seguridad clínica.¹⁰¹

Aunque la terapia combinada de betalactámico más un macrólido y la monoterapia con una fluoroquinolona respiratoria son generalmente de eficacia

comparable en pacientes hospitalizados con NAC,¹⁰² es conveniente tener en cuenta algunas consideraciones mayores a la hora de plantear el tratamiento empírico:

- La gravedad, porque las guías recomiendan emplear dosis más elevadas de betalactámicos en pacientes críticos y porque particularmente en este grupo es recomendable priorizar el esquema de tratamiento combinado de betalactámico + macrólido sobre monoterapia con quinolona respiratoria, ya que se han observado mejores resultados clínicos del esquema combinado en los casos de NAC grave, posiblemente debido a los efectos inmunomoduladores de los macrólidos **(Tabla 5)**.^{8,44,103}
- Factores de riesgo microbiológico/epidemiológico: *Pseudomonas*, patógenos multirresistentes, influenza estacional **(Tabla 5)**.^{17,97}
- Riesgo de broncoaspiración **(Tabla 5)**.¹⁷

Respecto a los factores de riesgo para infección respiratoria por *P. aeruginosa* o SAMR se considera que los que tienen mayor peso son el aislamiento previo de estos organismos, especialmente en muestras del tracto respiratorio y/o ingreso hospitalario reciente y exposición a antibióticos parenterales; sin embargo, la decisión iniciar tratamiento empírico con cobertura para estos patógenos no siempre es fácil ya que algunos de los factores mencionados son muy inespecíficos y no existe ninguna regla de puntuación con suficiente valor predictivo positivo que ayude a identificar con mayor certeza los pacientes con infección por estos microorganismos,^{17,104,105} por el contrario existe mayor evidencia de que es seguro desescalar la terapia empírica de espectro extendido a estos patógenos a las 48 horas de su inicio si los resultados microbiológicos no son concordantes con *P. aeruginosa* o SAMR.^{17,106} Para el caso de *P. aeruginosa* el tratamiento empírico (que en cualquier caso debe cubrir *también S. pneumoniae* y *L. pneumophila*) debe realizarse con la combinación de un betalactámicos con acción antipseudomónica como piperacilina/tazobactam, un carbapenémico como meropenem o imipenem o una cefalosporina como cefepime o ceftazidima (aunque esta no cubre adecuadamente el neumococo) asociando levofloxacino de preferencia o azitromicina.⁴⁴ En el caso



de tratamiento empírico para SAMR la asociación de linezolid o vancomicina con levofloxacino es quizá la más adecuada.⁴⁴

Con menos frecuencia y particularmente en pacientes muy ancianos la NAC puede estar causada por enterobacterias y se estima que hasta un 10% de estas pueden ser productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en cuyo caso los carbapenémicos (meropenem, imipenem o ertapenem) en monoterapia son el tratamiento recomendable. Debe tenerse en cuenta que para el inicio de la antibioticoterapia empírica en este contexto deben tenerse en cuenta los factores de riesgo.⁴⁴

Respecto a la NAS, clásicamente se ha relacionado su etiología con microorganismos anaerobios y/o gramnegativos, por lo que se recomienda su tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico, clindamicina, moxifloxacino o ertapenem, este último cuando existen factores de riesgo para infección por cepas productoras de BLEE; sin embargo, en una reciente e interesante revisión de Mandel *et al.* sobre el tema se comenta que en los últimos años ha habido un cambio etiológico en esta patología y que los gérmenes habituales de la NAC o incluso de la NAH suelen ser los patógenos responsables de la mayoría de los casos, mientras que los anaerobios son excepcionales.⁵

De forma general la duración del tratamiento recomendada es de 7 días, sin embargo, cuando la forma de presentación es con neumonía necrotizante o absceso pulmonar son necesarias pautas de tratamiento prolongadas generalmente hasta que haya una resolución radiográfica o una mejoría significativa, como una pequeña lesión residual estable.^{44,107}

Respecto a los pacientes hospitalizados con NAC por virus de influenza las últimas guías americanas IDSA/ATS (2019) recomiendan el tratamiento con oseltamivir en todos los pacientes de este grupo independientemente del tiempo de inicio de la enfermedad; si bien esta recomendación es contraria a la de la guía europea ERS/ESCMID, esta última no recoge la evidencia científica de la última década.^{8,17,108}

b. Tratamiento adyuvante

Principalmente, en pacientes hospitalizados se deben tener en cuenta otras medidas terapéuticas básicas aparte de la terapia antibiótica como la necesidad de oxigenoterapia, manejo de fluidoterapia y nutrición, profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa, toracocentesis de derrames pleurales, drenaje de empiemas y medidas de tratamiento más avanzadas de interés en los casos de NAC grave con ingreso en UCI como el manejo del shock séptico y la Ventilación Mecánica Invasiva (VMI).^{8,9,23}

Sigue siendo controvertido el uso de corticoides como tratamiento adyuvante para la NAC por los datos contradictorios en los estudios. En general las guías no recomiendan su empleo rutinario, pues la población que podría beneficiarse de su uso no está bien definida y los efectos adversos son potencialmente graves.^{8,17}

La Ventilación Mecánica no Invasiva (VMNI) para el tratamiento de la NAC es una terapia que podría tener beneficios en los pacientes con EPOC y Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)⁸ pero precisa de una adecuada selección de pacientes y sobre todo de la detección rápida de signos de fracaso, ya que retrasar el inicio de VMI lleva consigo un aumento de la mortalidad.¹⁰⁹

Respecto al tratamiento sintomático no se ha demostrado beneficio claro de las intervenciones para el tratamiento de la tos y no deben prescribirse de forma sistemática: antitusígenos, expectorantes, mucolíticos, antihistamínicos, corticosteroides inhalados ni broncodilatadores.⁸

1.2. Neumonía Adquirida en la Comunidad en la edad avanzada

1.2.1. Envejecimiento y neumonía

En general existe consenso para agrupar a las personas con edad de 65 o más años bajo la denominación de personas mayores, de edad avanzada, población anciana, geriátrica, senil o de la tercera edad. Las discrepancias entorno a estos términos pueden surgir porque de una u otra manera hacen alusión a las últimas décadas o edad máxima de vida que puede llegar a vivir el ser humano, dato que como se explicará más adelante ha ido variando con los años, principalmente desde el siglo pasado. Por otro lado, estas definiciones pretenden agrupar a un grupo muy heterogéneo teniendo en cuenta que no todos los individuos envejecen de la misma manera, de allí que algunas publicaciones empleen el término de “cuarta edad” o anciano mayor para diferenciar a las personas de 80 años o más, ya que hay evidencia que por encima de esta edad la morbimortalidad cambia de forma importante sobre todo condicionada por el proceso natural de senescencia.¹¹⁰ Esta categorización se traslada también a la terminología utilizada en las publicaciones médicas, donde se suele emplear el término MESH “AGED” para referirse a personas de entre 65 y 79 años y el término “AGED, 80 AND OVER” para sujetos de 80 años o más.¹¹¹

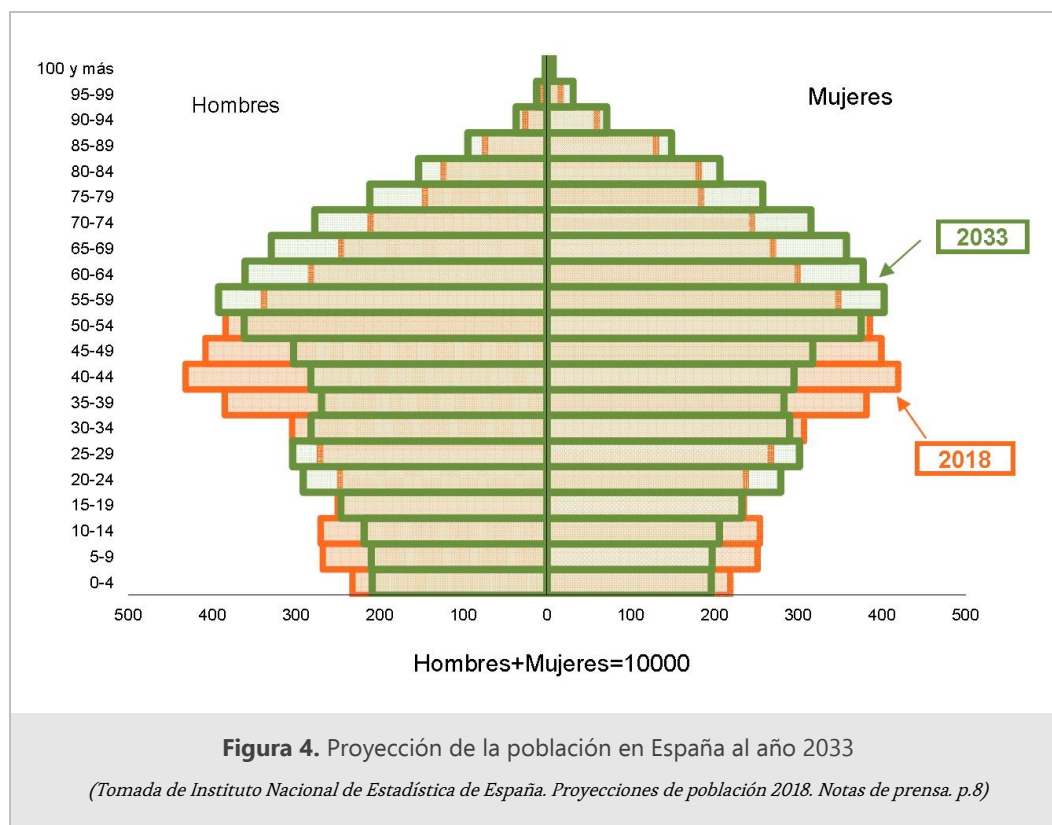
Desde el punto de vista demográfico, se define como envejecimiento de la población al cambio en la estructura por edad de la población, por el cual la proporción de mayores de 65 años aumenta en el conjunto poblacional.¹¹² Este fenómeno es cada vez más frecuente en todo el mundo, tal como lo ponen en evidencia las estadísticas del Banco Mundial cuando analizan la evolución global de la esperanza media de vida al nacer, observando un importante y llamativo aumento de la misma, desde los 52 años en 1960 a 72 años en 2017.¹¹³

Este fenómeno demográfico es aún más notorio en los países desarrollados donde destaca el caso de España que es el tercer país con mayor esperanza de vida solo por detrás de Suiza y Japón.¹¹⁴ Según los últimos datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística (INE) publicados en 2019 la población española tenía en

2017 una esperanza de vida al nacimiento de 83,09 años, siendo mayor para las mujeres (85,73 años) y menor en los hombres (80,37 años),¹¹⁵ pero además este fenómeno va a la par de una menor tasa de natalidad lo que conduce a que exista una tendencia a la inversión de la pirámide poblacional, fenómeno que se viene observando desde el año 2000 donde por primera vez el porcentaje de población mayor superó al de población en edad infantil (de 0 a 14 años) y que desde entonces no ha parado de aumentar.¹¹⁶ Otro dato preocupante en España es que este aumento de la población envejecida se ha producido en un período de tiempo relativamente corto pues en menos de 30 años se ha duplicado el número de personas mayores de 65 años,¹¹⁷ de forma que a enero de 2018, los individuos mayores de 65 años representaban el 19,2% de la población española y de estos cerca de la tercera parte eran mayores de 80 años; lo que constituye el 6,19% de la población total.¹¹⁸ Las previsiones futuras hablan de que esta tendencia se mantendrá al punto de que en el año 2033 el 25,2% de población será mayor de 65 años pero además existirá un fenómeno de "sobreenvejecimiento" por un crecimiento del subgrupo de mayores de 80 años que pasará a ser el 7,7% de la población (**Figura 4**).^{119,120} La Organización de Naciones Unidas (ONU) con una proyección más pesimista para el año 2050, sitúa a España como el país más envejecido del mundo, estimando que el 40% de su población será mayor de 60 años.¹¹⁷

La mejora de las condiciones de vida, unidas al progreso de la asistencia sanitaria y los avances terapéuticos han sido actores fundamentales de este envejecimiento poblacional, que a su vez plantea nuevos desafíos por los problemas y requerimientos en el entorno socioeconómico, cultural y sanitario; este último aspecto se analiza en la llamada Teoría de la Transición Epidemiológica que comentaremos más adelante.

Los sistemas sanitarios están reaccionando y adaptándose a esta realidad para lograr brindar una adecuada atención a este colectivo en el que las patologías crónicas son las prevalentes, tal es el caso de la "Estrategia de abordaje a la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud" aprobada en el año 2012 por parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS).^{116,119,121}



Centrándonos en el impacto de los cambios demográficos y en particular el envejecimiento en la morbimortalidad de la población resulta interesante comentar la Teoría de la Transición Epidemiológica (Omran 1971)¹²² que se refiere a los cambios en los patrones de morbilidad y mortalidad de una población a largo plazo lo que entre otros factores está relacionado con la dinámica demográfica, tal como lo ponen en evidencia, González-Salgado *et al.* en una reciente publicación en relación con este tema, donde analizan la temporalidad de la mortalidad de las personas mayores en España.¹¹²

Desde la década del sesenta aproximadamente en los países occidentales, como consecuencia del descenso de la morbimortalidad por enfermedades infecciosas o transmisibles, se pasó a una etapa caracterizada por el dominio de las “enfermedades degenerativas”, como el caso de las enfermedades cardiovasculares, neoplásicas y crónicas como la diabetes;¹¹² lo que a la par y por diversas circunstancias se acompañó de un aumento de la esperanza de vida en algunos

países desarrollados superando las estimaciones de supervivencia de su población y en consecuencia transformando sus patrones de morbimortalidad es lo que se denominó como “etapa de las enfermedades degenerativas en edades avanzadas”.¹²³ En los años siguiente y principalmente gracias a los avances médicos se han producido notorios descensos de mortalidad por enfermedad cardiovascular lo que ha dado lugar a que se hable de una “revolución cardiovascular” que en las últimas décadas y hasta la actualidad es la principal responsable de una mayor ganancia de esperanza de vida.¹¹² Se ha postulado que el próximo salto será la reducción de la mortalidad por enfermedades neoplásicas, sobre todo en personas entre los 50 y 80 años, aunque no es menos cierto que la incidencia de estas enfermedades ha ido aumentando consecuencia entre otras variables de factores de riesgo emergente y un mayor diagnóstico. Posteriormente y tras alcanzar bajas tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y neoplásicas se pasaría a un patrón de enfermedades concentradas en la población de edad avanzada, dominado por las enfermedades respiratorias (neumonía, bronquitis, etc), mentales y del sistema nervioso y otras de difícil clasificación por la multiplicidad de factores que puedan estar involucrados con el fallecimiento en este colectivo poblacional, lo que constituiría la etapa final de la transición, “*slowing of senescence*”. Lo expuesto explica el por qué gran parte de la investigación que se realiza actualmente en los países desarrollados centra su interés en estudios de morbilidad y mortalidad de las personas mayores.^{112,124}

En España el 73% de las personas mayores de 65 años tienen al menos una enfermedad crónica¹²⁵ de forma que el envejecimiento de la población tiene un enorme impacto en el sistema sanitario y su abordaje es crucial tanto desde el punto de vista de gestión sanitaria como de los servicios sociales. El gasto sanitario dirigido a esta población es importante y tiene además un progresivo incremento, por terapias cada vez más caras, largas y exigentes tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario; que en el caso de España es asumido casi en su totalidad por el sistema público, pues según datos disponibles alrededor del 98% de las personas mayores utilizan la sanidad pública cuando precisan cuidados médicos.¹²⁶ En



cualquier caso, los esfuerzos deben ir orientados a lograr años de vida saludable en las personas ancianas ya que el impacto de la edad avanzada sobre los costes no depende tanto del número de individuos con edad avanzada sino del número de muertes, pues es en el período final de la vida de una persona donde se concentra el gasto sanitario.^{119,127,128}

En base a lo expuesto, conocer el panorama epidemiológico de la población de 65 años o más en nuestro medio es fundamental para priorizar los esfuerzos de asistencia e investigación en el campo sanitario, así, según datos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, en el año 2015 en España, las tres principales causas de mortalidad en las personas de 65 años o más fueron en este orden: enfermedades cardiovasculares, enfermedades neoplásicas y enfermedades respiratorias, siendo la neumonía la más relevante en este último grupo y a su vez la primera causa de mortalidad por patología infecciosa en pacientes hospitalizados.^{116,129} Vale recordar que a partir de los 65 años la incidencia de la NAC se dispara considerablemente al punto de que en los individuos de 90 años la tasa estimada es seis veces mayor respecto a los de edad comprendida entre 65 y 69 años;³³ en España, en 2015, el 87% de las defunciones por neumonía e influenza se produjeron en personas mayores de 75 años.¹³⁰

Según datos de la última Encuesta de Morbilidad Hospitalaria del INE, en el año 2018, los mayores de 65 años representaron el 45,91% de las altas hospitalarias manteniéndose la tendencia ascendente, siendo las enfermedades respiratorias la causa más frecuente de hospitalización tanto en este subgrupo (60,38%) como en el total de la población (13%);^{131,132} sin embargo la tendencia ascendente de las hospitalizaciones por NAC en pacientes ancianos no es homogénea tal como se observa en un estudio realizado por Miguel-Diez *et al.* donde se analizan las hospitalizaciones por NAC en España entre 2004-2013, observando que la incidencia de ingresos hospitalarios por esta causa de forma general ha disminuido en los menores de 75 años mientras que ha aumentado en los mayores.¹³³ Esta tendencia la hemos observado también en un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo para analizar la evolución de las tasas de hospitalización por NAC según

grupos de edad entre el período 2005 – 2014 sobre 326657 ingresos hospitalarios, donde encontramos que en los pacientes menores de 80 años estas han ido disminuyendo, incluso en el subgrupo de 65 a 79 años donde la tasa pasó de 35,7/1000 hospitalizaciones en 2005 a 30,6/1000 hospitalizaciones en 2014, por el contrario la realidad es diferente cuando se analizaron los pacientes de 80 años o más pues al comparar las tasas del año 2005 con 2014 se observaron elevaciones significativas de las mismas, tanto en el grupo octogenario donde pasó de 22,6 a 34,6/1000 hospitalizaciones (<0,001) como en el grupo de nonagenarios donde pasó de 3,2 a 8,4/1000 (<0,001) (Tabla 6).¹²¹ La dimensión de este problema es aún mayor si además se tiene en cuenta que aproximadamente el 11% de los mayores de 65 años hospitalizados por NAC reingresan a los 30 días del alta.¹³⁴

Tabla 6. Evolución de la hospitalización por neumonía según la edad en el Hospital General Universitario de Alicante del año 2005 al 2014

	Total	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	P**
Neumonía, n	7354	681	666	712	682	700	699	818	711	784	901	
Admisiones, n	326.657	33.058	33.358	33.870	33.776	33.136	32.388	32.605	31.942	30.838	31.686	
Tasa neumonía*	22,51	20,60	19,97	21,02	20,19	21,13	21,58	25,09	22,26	25,42	28,44	<0,001
Edad, mediana	70,9	69,5	69,4	70,7	69,7	69,1	71,2	70,8	72,9	73,0	72,1	0,01
Neumonía por grupos de edad												
< 65 años, %	39,1	41,7	44,1	41,0	42,0	42,8	37,6	40,6	36,3	32,3	34,7	<0,001
65-79 años, %	31,8	35,7	32,0	30,6	31,7	30,3	31,8	32,4	30,9	32,4	30,6	0,2
≥80 años, %	29,1	22,6	23,9	28,4	26,3	26,8	30,6	27,0	32,8	35,3	34,6	<0,001
≥90 años, %	6,2	3,2	4,3	7,6	4,8	7,1	4,7	5,0	8,2	7,9	8,4	<0,001
Neumonía en neumocócica por grupo de edad												
Total, %	11,5	6,6	12,3	14,7	11,5	15,0	10,4	10,8	9,4	12,8	11,4	0,421
≥80 años, %	2,9	1,5	2,8	3,0	2,7	3,2	1,8	2,4	3,0	3,9	3,9	0,343

*Tasa de neumonía por 1.000 ingresos; **Valor de p utilizando la prueba de la chi-cuadrado de tendencias.

Ramos-Rincón JM, Amo-Lozano A, Pinargote-Celorio H, Portilla-Sogorb J. Envejecimiento de los pacientes hospitalizados por neumonía en un hospital general. *Enfermedades Emergentes*. 2018;17(2):67-70.

1.2.2. Asistencia hospitalaria de pacientes de edad avanzada con NAC

a. Gestión asistencial

La atención hospitalaria de los pacientes de edad avanzada con NAC supone un verdadero reto asistencial teniendo en cuenta una serie de particularidades habituales en el contexto de la infección como la fragilidad y riesgo de descompensación de sus patologías crónicas, la necesidad de un amplio manejo farmacológico al ser frecuentemente pacientes polimedicados, la priorización de estrategias de rehabilitación para evitar el deterioro funcional, pero además la necesidad de una evaluación global de la propia NAC en el contexto basal del paciente pues en muchas situaciones donde existe una enfermedad paliativa de base y la NAC es consecuencia de la evolución natural de la misma puede llegar a ser necesario considerar una adecuación del esfuerzo terapéutico con manejo paliativo del proceso en estricto apego a los principios de bioética.¹³⁵

Como consecuencia de la variabilidad en la organización asistencial de cada institución hospitalaria, según su gravedad o por diversas circunstancias, los pacientes de mayores de 65 años con NAC pueden ser hospitalizados en diferentes unidades clínicas y a cargo de una diversidad de especialistas médicos con formación en el manejo de esta infección como geriatras, neumólogos, infectólogos, intensivistas, internistas, médicos de atención primaria o médicos generales.

En los últimos años se viene recomendado que la atención hospitalaria de las patologías agudas en los pacientes de edad avanzada se realice en unidades especializadas o también conocidas como unidades geriátricas de agudos, bajo la premisa de que la asistencia proporcionada en las mismas es más eficiente que la de las unidades convencionales ya que logran conseguir una reducción de la incidencia de deterioro funcional al alta, mayor probabilidad de volver al domicilio previo, una reducción de la estancia media y de los costes hospitalarios de la atención.^{136,137} Estudios centrados en el manejo del NAC en estas unidades especializadas han observado una reducción de la mortalidad a los 30 días respecto a la hospitalización en unidades médicas convencionales en los ancianos mayores

cuando presentan deterioro de la deambulación previo a la ingreso.¹³⁸ Respecto a este punto vale la pena hacer dos consideraciones; por un lado que cuando se ha analizado la atención a mayores de 80 años por geriatras en comparación con internistas, no se observó una reducción significativa entre la mortalidad a corto plazo, el reingreso o duración de la estancia¹³⁹ y por otro lado pocos hospitales generales en España disponen de estas unidades (12% año 2009).¹⁴⁰

Por todas estas razones, en España y concretamente en nuestro medio, la atención de los pacientes de edad avanzada hospitalizados por NAC y aún más la de los mayores de 80 años es habitualmente realizada por los servicios o unidades de medicina interna, así lo demuestran Zubillaga *et al.* en un estudio para analizar la atención de la NAC en un Hospital General en Donostia donde observan que el 75% de estos pacientes ingresan a cargo de medicina interna y un 22% a cargo de Neumología.¹⁴ En definitiva, la “visión global de la persona enferma” como una directriz de la especialidad de medicina interna, la convierte en una de las más capacitadas para el manejo del paciente de edad avanzada básicamente por el espectro de su comorbilidad que resulta determinante en la evolución de cualquier otro proceso intercurrente como la NAC.

b. Particularidades clínicas

Las dificultades para la aproximación diagnóstica de la NAC en los pacientes de edad avanzada parten desde limitaciones para una adecuada anamnesis ya que en muchas ocasiones esta debe ser indirecta, bien porque concurren circunstancias como el deterioro de nivel de consciencia en el contexto o algún deterioro cognitivo de base.¹⁴¹

Así mismo, las manifestaciones típicas de un síndrome infeccioso respiratorio como fiebre, tos, expectoración, dolor pleurítico o leucocitosis pueden ser poco floridas o con frecuencia estar ausentes y por el contrario presentarse con manifestaciones inespecíficas como alteración del nivel de consciencia, caídas, deterioro del estado funcional, hiporexia, síndrome confusional o incontinencia urinaria.^{4,60} En general esta presentación atípica de la neumonía es los pacientes

ancianos que a menudo es la regla, se debe principalmente a la presencia de comorbilidades y a un estado de anergia del sistema inmunitario o inmunosenescencia.^{37,142-144}

Se ha visto, por ejemplo que solo en el 33-60% de estos pacientes la enfermedad comienza con fiebre alta,⁵⁹ lo que ha llevado a recomendar que en pacientes frágiles y mayores se use un umbral más bajo de referencia para la temperatura; así se puede definir como fiebre una temperatura oral única $>37,8^{\circ}\text{C}$, temperatura persistente oral o timpánica $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$ o aumento de la temperatura de $\geq 1,1^{\circ}\text{C}$ por encima de la temperatura de referencia.¹⁴¹

En un estudio de Klapdor *et al.* donde se incluyó 7803 pacientes y se compararon los signos y síntomas en la exploración inicial de la neumonía en sujetos menores de 65 años con las de los de 65 años o más, se observó que en este último grupo fue más frecuente encontrar una auscultación pulmonar patológica (72,9 vs 80,3%; $p<0,001$), disnea (69,2% vs 80,2%; $p<0,001$), taquicardia (29,6% vs 31,9%; $p<0,03$), hipotensión arterial (17,3% vs 20,5%; $p<0,001$), confusión (5,1% vs 17,4%; $p<0,001$), derrame pleural (12,2% vs 16,9% vs %; $p<0,001$) y taquipnea (8% vs 12,7%; $p<0,001$). Por el contrario en los sujetos más jóvenes predominó la tos (93,4% vs 88,8%; $p<0,001$), fiebre (61,4% vs 54,2%; $p<0,001$), expectoración purulenta (57,5% vs 53,7%; $p<0,001$) y dolor torácico (49% vs 31,9%; $p<0,001$).¹⁴⁵

Otro aspecto de relevancia clínica dentro de la evaluación de la NAC en este grupo de pacientes son los factores de riesgo para desarrollar una neumonía por aspiración o NAS, pues esta constituye por sí misma una entidad clínica, y aunque como se comentó previamente no se contempla regularmente en la clasificación general de la neumonía, se engloba en el espectro de la NAC. Es un proceso de mayor gravedad respecto a la neumonía convencional con mayor mortalidad precoz y una mayor estancia hospitalaria.^{146,147}

En este punto conviene recordar que el mecanismo fisiopatológico más frecuente de todos los tipos de neumonía es la aspiración, generalmente sutil, de microorganismos patógenos desde la cavidad oral o nasofaringe y aclarar además

que la aspiración en un proceso que puede ocurrir sin consecuencias en individuos sanos; por lo que cuando hablamos de NAS nos referimos al fenómeno de aspiración de un inóculo nocivo generalmente en el contexto de alguna alteración o compromiso de las defensas habituales que protegen las vías aéreas inferiores, incluido el cierre glótico, el reflejo de la tos y otros mecanismos de limpieza o aclaramiento cuya consecuencia es el desarrollo de una neumonía por bacterias (menos virulentas respecto a los patógenos típicos de la NAC), principalmente anaerobios, que son microorganismos comunes de la flora normal en un huésped susceptible propenso a la aspiración. Los factores que predisponen a NAS en este grupo de pacientes son los trastornos neurológicos, siendo paradigma las enfermedades neurodegenerativas y otras situaciones como el deterioro de nivel de consciencia, trastornos esofágicos, vómitos.^{107,146}

La disfagia orofaríngea es una condición muy frecuente en el anciano, como lo demuestra un estudio realizado en el Hospital General de Mataró (Barcelona) que encontró que hasta el 55% pacientes mayores de 70 años que ingresaban por neumonía tenían este trastorno. En la misma línea otros estudios hallaron que si se explora de forma sistemática a los ancianos, se observa disfagia orofaríngea hasta en el 13% de los individuos, en el 50% de los ingresados en residencias, en más de una tercera parte de los pacientes con ictus y en el 60-80% de los que padecen enfermedades neurodegenerativas.^{148,149}

c. Dificultades diagnósticas

Si bien, es indiscutible que como en cualquier proceso diagnóstico los datos clínicos son el punto de partida y pilar principal para orientar las pruebas complementarias, no es infrecuente que el diagnóstico de NAC en los pacientes de edad avanzada se realice ulteriormente considerando los resultados de estudios de laboratorio, radiológicos o microbiológicos solicitados ocasionalmente en base a otras sospechas diagnósticas, ya que en este grupo poblacional las manifestaciones clínicas de neumonía pueden ser inespecíficas, atípicas y de entrada conducir al planteamiento de otros diagnósticos diferenciales, de forma que en este escenario es necesario un mayor grado de sospecha y un umbral más bajo para realizar



pruebas complementarias objetivas como evaluaciones de laboratorio y estudios radiológicos.

Sin embargo, la realización de estudios complementarios en este contexto plantea también una serie de inconvenientes que van desde dificultades para las propias extracciones sanguíneas; limitaciones para obtener estudios radiográficos óptimos, generalmente por la propia gravedad del paciente o su situación basal que limitan disponer de una radiografía en proyección postero anterior y lateral y más frecuentemente la escasa disponibilidad de muestras respiratorias de calidad para estudios microbiológicos.¹⁵⁰

El encamamiento es una condición frecuente en la edad avanzada y en tal situación la radiografía de tórax puede disminuir su sensibilidad hasta el 65%,¹⁵¹ ya que la valoración se limita a una proyección antero posterior, pudiendo ser necesario realizar una tomografía computarizada torácica, aunque esta última técnica suele tener una disponibilidad más limitada. En este sentido, en los últimos años ha ido ganando valor la ecografía torácica, que tiene la ventaja de ser una herramienta de fácil aplicación a pie de cama que combinada con la radiografía de tórax eleva la sensibilidad de esta última del 77 al 99% comparado con el TC de tórax, teniendo como principal limitación su carácter operador dependiente.^{37,152}

Finalmente, y como se ha reportado en varios estudios, conforme aumenta la edad de los pacientes se reduce significativamente el porcentaje de individuos en los que se logra establecer un diagnóstico etiológico; así en mayores de 80 años hospitalizados por NAC el agente causal es desconocido en el 70-75% de los casos incluso cuando se realizan pruebas de diagnóstico exhaustivas.^{30,37-41,153}

d. Consideraciones al tratamiento

El tratamiento hospitalario de la NAC en los ancianos y particularmente en los mayores de 80 años supone un reto terapéutico que va más allá del tratamiento estrictamente infeccioso, pues por regla general involucra una serie de circunstancias particulares de relevancia clínica como son las interacciones medicamentosas por la polimedicación de base, la asociación habitual del proceso

con descompensaciones de comorbilidades crónicas y aún más allá la coexistencia de otras patologías en situación avanzada terminal que pueden ser determinantes y condicionar el manejo global de la NAC planteando complejos dilemas éticos, por lo que en líneas generales debe establecerse un plan de manejo personal e integral.

La edad avanzada por sí sola, en ausencia de comorbilidad, tiene poco impacto en la etiología microbiológica de la NAC, razón por la que el tratamiento antibiótico empírico en los casos de pacientes mayores de 80 años es de entrada el mismo que en pacientes más jóvenes, salvo situaciones como la sospecha de broncoaspiración, que es claramente más frecuente en los pacientes ancianos y que se relaciona con trastornos de la deglución y tos inefectiva frecuentemente secundarias a enfermedades neurológicas degenerativas o cerebrovasculares.^{5,16,154}

Centrándonos en el manejo antibiótico conviene comentar algunos aspectos de interés en esta población que parten de situaciones tan elementales como el “etiquetado” de alergias a antimicrobianos y en particular a betalactámicos en la historia clínica, más frecuente en los pacientes de edad avanzada respecto a los más jóvenes, que a menudo condiciona el uso de una terapéutica antibiótica de segunda línea con mayores efectos secundarios y de menor efectividad para el tratamiento de la NAC en estos sujetos, de forma que es un detalle a tener muy en cuenta pues entre el 90-99% de pacientes en los que se reporta este antecedente se puede llegar a excluir el mismo tras una adecuada evaluación y estudios cutáneos.^{155,156}

En general los pacientes ancianos son más susceptibles de presentar reacciones adversas a los antibióticos y en parte se debe a las comorbilidades asociadas. Así un punto de debate es el riesgo de prolongación del intervalo QT, arritmias cardíacas graves y muerte súbita en relación con los macrólidos o quinolonas respiratorias, considerando que son fármacos que predisponen a trastornos del ritmo cardíaco y que estos pacientes tienen de base mayor prevalencia de cardiopatías. A este respecto pese a varios estudios la evidencia no termina de ser concluyente y aunque parece ser un efecto bastante más bajo de lo que se venía considerando hace unos



años las recomendaciones son las de valorar riesgo beneficio pues debe primar en todo momento la seguridad del paciente.¹⁵⁷⁻¹⁶¹

Otra cuestión de interés en relación con los antibióticos en la NAC en pacientes ancianos es sobre el uso de fluoroquinolonas, ya que en el año 2018 el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) Europeo y la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) emitieron una alerta sobre la asociación del uso de este grupo farmacológico (efecto de clase) con graves efectos a nivel cardiovascular, musculoesquelético y neurológico que pueden ser incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles. Se ha observado en estudios epidemiológicos que esta asociación es más frecuente en los pacientes de edad avanzada, en particular con el mayor riesgo de aneurisma y disección aórtica, tendinitis y rotura de tendón de Aquiles, de forma que la prescripción de quinolonas en estos pacientes debe realizarse de forma cuidadosa y evaluando el riesgo/beneficio.^{162,163}

Merecen mención los efectos de la antibioterapia sobre el microbioma intestinal cuya alteración se relaciona con la infección por *Clostridioides difficile*, que es actualmente la primera causa de diarrea de origen nosocomial y que a su vez tiene mayor prevalencia en la población anciana; se estima que un 5%-15% de pacientes con NAC presentan esta complicación.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶

Adicional al tratamiento antibiótico, otras medidas de soporte necesarias en el manejo de la neumonía del anciano incluyen entre otras: oxigenoterapia y soporte ventilatorio, equilibrado manejo de fluidoterapia, adaptado soporte nutricional, ajuste del tratamiento habitual, movilización y rehabilitación temprana y además resulta necesario individualizar otras indicaciones generales manejo de la agitación, indicación de sondaje vesical, canalización de accesos venosos centrales, ya que por diversas circunstancias hay mayor riesgo de iatrogenia.¹³⁵

La indicación de necesidad de manejo intensivo y específicamente de soporte ventilatorio invasivo en estos pacientes no se limita estrictamente a datos clínicos y analíticos y es una decisión complicada que precisa de un equipo multidisciplinar

pues el riesgo de fracaso es alto; así en los mayores de 90 años con neumonía y ventilación mecánica la mortalidad es superior al 50%.¹⁴

Por otro lado, resulta fundamental detectar y tratar precozmente las descompensaciones de patologías crónicas, que suelen ser con más frecuencia de tipo cardiovascular y renal. En este sentido se ha publicado que más del 25% de estos pacientes presentan complicaciones cardíacas durante la hospitalización (19,2% insuficiencia cardíaca, 9,5% arritmias y 7% infarto agudo de miocardio), incluso sin antecedentes cardiológicos en una tercera parte de los casos, lo que incrementa en un 60% el riesgo ajustado de mortalidad a los 30 días.^{135,167}

En escenarios concretos como la neumonía por aspiración en los pacientes con demencia muy avanzada (estadio 7 de la “Global Deterioration Scale”) el tratamiento estrictamente paliativo puede ser la conducta recomendada siendo razonable prescindir de la terapia antibiótica, ya que se debe tener claro que la neumonía es una complicación de las fases finales de la enfermedad neurológica y que en esta situación el objetivo final del manejo no es aumentar la supervivencia del paciente y que por otro lado la intensificación terapéutica con único fin de intentar superar el proceso infeccioso solo conllevará a una fase de convalecencia con otras complicaciones añadidas que mermarán y mucho la calidad de vida del paciente. Cabe mencionar que no hay evidencia de que la alimentación enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía percutánea prevenga subsecuentes aspiraciones, mejore el estado nutricional o aumente la supervivencia, por lo que su indicación debe ser individualizada y valorada por un equipo multidisciplinar con experiencia el manejo paliativo.^{135,168–171}

Finalmente, más allá del tratamiento hospitalario en el episodio agudo, se deben tener en cuenta las medidas preventivas con elevado nivel de evidencia como la vacunación antigripal anual y la antineumocócica y en el caso de la NAS aparte de las respectivas medidas de educación nutricional tener en cuenta la correcta higiene bucal.¹³⁵

e. Limitaciones en la valoración de gravedad y pronóstico

La NAC constituye un grave problema en personas de edad avanzada; así, en un estudio prospectivo realizado en nuestro medio por Gutiérrez *et al*, se observó que en 493 pacientes mayores de 15 años con NAC la mortalidad global fue del 4,8% (24/493), con el agravante de que el 80% de los fallecidos eran mayores de 65 años (22/24).^{30,172} Si bien, la tasa de mortalidad por NAC en pacientes de edad avanzada es variable en los estudios, esta oscila entre 30% a 60% y puede incrementarse hasta un 3% al mes siguiente al alta hospitalaria.^{38,173,174}

Identificar la gravedad de la NAC es importante para determinar las necesidades clínico - terapéuticas de cada paciente, de forma que según su complejidad pueda ser manejado en el respectivo nivel de asistencia sanitaria, pero además ya que una gran mayoría de los pacientes ancianos con NAC tienen de base varias patologías con pronósticos graves a mediano o largo plazo o presentan otros factores independientes que al margen de la gravedad de la NAC condicionan la mortalidad en este escenario, resulta necesario apoyarse en herramientas clínicas que de forma objetiva permitan de alguna manera evaluar y cuantificar el riesgo y pronóstico global para plantear un manejo clínico adecuado e integral, a fin de evitar caer en la inercia terapéutica por el simple hecho de considerar parámetros subjetivos y variables como la edad, las comorbilidades o la dependencia o al contrario caer en el encarnizamiento terapéutico en situaciones en las que la neumonía es una complicación final de una patología crónica avanzada en situación terminal.

En este sentido, en las últimas décadas, se ha ido generalizando la recomendación de emplear los índices de PSI/Port score y CURB-65 (*pág. 27*) en la valoración de la gravedad y pronóstico de la NAC, pues estos han sido validados en varios estudios; sin embargo presentan ciertas limitaciones y un bajo rendimiento para la valoración pronóstica de los pacientes ancianos con NAC, y en concreto en el caso de los ancianos hospitalizados por neumonía aspirativa carecen de valor pronóstico.^{175,176} En el caso de PSI/Port score es necesario considerar veinte variables para su cálculo por lo que en la práctica clínica se tiende a usar con poca frecuencia,

y en el caso de los pacientes de edad muy avanzada tiende a sobreestimar el riesgo por el peso que confiere a la edad para su cálculo y tiene además a su contra que no considera ciertas variables de interés como EPOC, inmunosupresión o factores sociales que son claves en la atención general de pacientes ancianos complejos.^{37,177}

Por otro lado hay una creciente evidencia de que la evaluación del estado funcional en los pacientes de edad avanzada con patología aguda tendría probablemente más valor desde el punto de vista pronóstico que otras variables como la edad, el grado de comorbilidad o la residencia del paciente; en esta línea se han publicado estudios que han valorado el papel de algunas escalas de valoración geriátrica integral en el pronóstico de la NAC de los pacientes de edad avanzada,¹⁷⁸ como el “Barthel Index” o el índice de Barthel (BI), el mismo que evalúa 10 actividades básicas de la vida diaria (ABVD) sobre una puntuación de 0 – 100 puntos (90 si el sujeto utiliza silla de ruedas), donde un menor puntaje equivale a un mayor grado dependencia (**Tabla 7**).¹⁷⁹ Se ha observado que el BI es un predictor independiente de mortalidad a corto plazo en ancianos con NAC, aunque se debe tener en cuenta que infraestima la discapacidad en pacientes con EPOC.^{178,180}

Se ha evaluado también en otras publicaciones el papel del índice de comorbilidad de Charlson/“Charlson comorbidity index” (CCI) diseñado originalmente para estimar la mortalidad a uno y diez años (sobre todo para esta última) a partir de 19 patologías, estableciendo un sistema de puntajes que varía para las mismas y usando el factor corrector de la edad a partir de los 50 años, en general se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos (**Tabla 8**).¹⁸¹ Tiene la limitación de que la mortalidad del SIDA en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.¹⁸² Se ha encontrado relación entre el grado de comorbilidad y la mortalidad en procesos respiratorios de pacientes con edad avanzada.¹⁸³

Tabla 7. Índice de Barthel

Dependencia	Puntaje
Comer	
Totalmente independiente	10
Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
Dependiente	0
Lavarse	
Independiente: entra y sale solo del baño	5
Dependiente	0
Vestirse	
Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
Necesita ayuda	5
Dependiente	0
Arreglarse	
Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
Dependiente	0
Deposición	
Continencia normal	10
Ocasionalmente algún episodio de incontinencia	5
Incontinencia	0
Micción	
Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de incontinencia	5
Incontinencia	0
Uso del retrete	
Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa	10
Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
Dependiente	0
Trasladarse entre la silla y la cama	
Independiente para ir del sillón a la cama	15
Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
Dependiente	0
Deambular	
Independiente, camina solo 50 metros	15
Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
Dependiente	0
Escalones	
Independiente para bajar y subir escaleras	10
Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
Dependiente	0

Grado de dependencia: < 20 Total; 20-35 Grave; 40-55 Moderado; ≥ 60 Leve; 100 Independiente

Tabla 8. Índice de Comorbilidad de Charlson

Comorbilidades	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca cong.	1
Enf. vascular periférica	1
Enf. cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad Pulmonar Crónica	1
Conectivopatía	1
Enfermedad ulcerosa	1
Diabetes sin lesión orgánica	1
Hepatopatía ligera	1
Diabetes con lesión orgánica	2
Hemiplejía:	2
ERC moderada o grave	2
Neoplasias:	2
Leucemias:	2
Linfomas malignos:	2
Hepatopatía moderada o grave	3
Metástasis Sólida:	6
SIDA:	6

Comorbilidad: 0= Ninguna; 1-2= Baja; 3= Alta.

Más allá de otros factores independientes asociados clásicamente a mortalidad en la NAC y que con también extensibles a los pacientes de edad avanzada, como alteraciones hemodinámicas, hipoxemia, deterioro de nivel de consciencia, alteración de la función renal o hiperlactacidemia¹⁸⁴ existen otros que parecen comportarse de manera diferente en este grupo como la diabetes mellitus, pues si bien es conocido que hay mayor riesgo de NAC en los pacientes diabéticos y que la hiperglucemia se ha asociado con mayor riesgo de mortalidad, no hay un claro incremento del riesgo en los ancianos diabéticos con NAC; es más la diabetes parece comportarse como factor protector.¹⁸⁵ Algo similar sucede con las alteraciones plasmáticas del sodio pues clásicamente se asocia a la hiponatremia con mayor mortalidad, mientras que en los pacientes de edad avanzada esta relación no es habitual y por el contrario la mortalidad suele estar en relación con hipernatremia lo que en parte tiene que ver con la mayor prevalencia de NAS en esta población.¹⁴⁷

En los últimos años, otros estudios han evaluado el papel de algunos marcadores biológicos de respuesta inflamatoria como la PCR y la PCT en el



pronóstico de la NAC en la edad avanzada ya que la respuesta inflamatoria en estos pacientes parece comportarse de forma diferente respecto a los sujetos más jóvenes, pues en el caso de la PCR aun en ausencia de enfermedad aguda los niveles plasmáticos tienden a estar elevados.^{186,187} Se ha observado una baja correlación entre ambos marcadores y se ha visto que sus niveles iniciales tienen poco valor para ayudar a predecir la mortalidad, sin embargo la persistencia de niveles elevados de los mismos tiene una implicación pronóstica moderada.^{188,189,190} No hay evidencia de que la PCR o PCT sirvan como marcadores pronósticos independientes de mortalidad a los 30 días en ancianos.^{191,192}

Con el creciente interés del papel de la respuesta inflamatoria en la NAC, que al margen de otros factores parece ser clave para entender en gran parte el peor pronóstico de la NAC en los pacientes de edad avanzada, se vienen desarrollando líneas de investigación en el campo de la inmunología, con especial interés en las citoquinas.^{56,186} Aunque no hay evidencia concluyente sobre el valor de estos marcadores en este contexto, constituyen sin duda un interesante campo de investigación que puede conducir a desarrollar nuevos enfoques diagnósticos, terapéuticos y pronósticos en esta patología.

1.2.3. Inmunosenescencia y respuesta inflamatoria e inmunológica en la NAC de pacientes con edad avanzada

La gravedad de los síntomas en la NAC está directamente relacionada con la intensidad de la respuesta inmune local y sistémica en cada paciente e incide directamente en la mortalidad,² de allí que teniendo en cuenta que en los pacientes de edad avanzada esta infección cursa con un peor pronóstico, resulta interesante conocer las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria, ya que su papel podría ser clave para entender el origen de estas diferencias respecto a los pacientes más jóvenes.

En el organismo existe un frágil equilibrio entre los agentes proinflamatorios y antiinflamatorios cuyo balance es variable en las diferentes etapas de la vida, así la tendencia a un estado proinflamatorio contribuye a una alta resistencia contra las

enfermedades infecciosas, lo que es crucial en los primeros años de la vida para asegurar la supervivencia sin embargo en la edad avanzada esta misma situación mantenida de forma crónica lleva a un daño multiorgánico, por el contrario, teóricamente el balance hacia un estado antiinflamatorio favorecería la longevidad aunque a costa de mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas.¹⁹³

Se conoce que, como parte de los procesos fisiológicos del envejecimiento, el sistema inmunológico experimenta alteraciones o un estado de desregulación que comúnmente se conoce con el término de “inmunosenescencia” (Makinodan, 1980);¹⁴² estos cambios parecen aumentar la susceptibilidad y gravedad de los ancianos a los procesos infecciosos, como la neumonía e incluso la predisposición a presentar demencias, neoplasias y enfermedades autoinmunes.^{194–197}

Como se puede apreciar en la *[Error! No se encuentra el origen de la referencia.]*, las alteraciones de la inmunidad innata por los fenómenos de inmunosenescencia se caracterizan principalmente por función celular reducida (es decir, adhesión reducida, quimiotaxis, fagocitosis y síntesis de superóxido celular;), pero no en términos de liberación de mediador sistémico,¹⁹⁸ mientras que a nivel de la inmunidad adaptativa estos cambios afectan el timo y reducen la capacidad de respuesta a la nueva carga de antígenos, debido a reducción en la proporción de células nativas, memoria celular y la expansión de los clones de células maduras, la inmunidad humoral se ve afectada funcionalmente en las personas mayores, pero las concentraciones absolutas de anticuerpos son relativamente estables.¹⁹⁹ Pese a todo, los efectos de la inmunosenescencia podrían no ser universales para todas las personas mayores, por posibles factores subyacentes y comorbilidades que afectan a cada individuo de manera diferente.²⁰⁰

El aparente desequilibrio en el sistema inmune de los individuos de edad avanzada tiene un origen multifactorial y se caracteriza por presentar una respuesta mayormente proinflamatoria de la inmunidad innata y graves alteraciones de la respuesta adaptativa, que conducen a un estado inflamatorio crónico de bajo grado.²⁰¹ Este “envejecimiento inflamatorio” que es una parte del

fenómeno de inmunosenescencia,²⁰² es lo que en la literatura anglosajona se ha venido a denominar como “*inflamm-aging*”, término propuesto por Franceschi *et al.* en el año 2000, para describir el estado inflamatorio característico del envejecimiento asociado con la exposición crónica a antígenos, tanto de origen endógeno como exógeno (autoantígenos, infecciones agudas, virus latentes como citomegalovirus o virus Epstein-Barr, superantígenos como los generados durante la infección por influenza A, antígenos derivados de tumores) y al estrés; es decir que a mayor edad hay un aumento en la respuesta inflamatoria como consecuencia de una mayor exposición antigénica a lo largo del tiempo y consecuente activación de la respuesta inmunológica innata y adaptativa, que conlleva al desarrollo de un estado proinflamatorio con predominio de la respuesta Th2, con una producción crónica de citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6 y TNF- α .^{203,204}

Tabla 9. Cambios del sistema inmunitario en relación con la edad avanzada

Modificado a partir de Baylis et al. (2013)¹⁹⁹

Células	Cambios relacionados con la edad avanzada
<i>Inmunidad innata, natural o inespecífica</i>	
Neutrófilos	Disminución de fagocitosis, opsonización y producción de superóxido
Macrófagos	Menor actividad del CMH II, fagocitosis y producción de superóxido
Células dendríticas	Alteración en migración y fagocitosis
Natural Killer	Menor toxicidad
<i>Inmunidad adquirida, adaptativa o específica</i>	
Linfocitos T	Atrofia de timo
	Alteración en expansión y diferenciación
	Inversión de la relación CD4/CD8
	↑ células de memoria y efectoras/colaboradoras
	↑ de células efectoras disfuncionales activadas
Linfocitos B	↑ producción de citocinas proinflamatorias, ↓ IL-2
	↓ células T reguladoras: autorreactividad, mayor inflamación
	↓ células nativas (linfocitos T vírgenes)
	Clones expandidos de las células CD8 + para herpesvirus (por ejemplo, citomegalovirus), dominando el repertorio de células T y limitando la respuesta a otros patógenos
	↓ células B maduras que salen de la médula ósea
	↓ respuesta a moléculas estimuladoras
	↑ células B de memoria
↓ células B nativas	
Alteración de la respuesta a moléculas estimuladoras (también para la vacunación)	
Ig en general estables, pudiendo existir ↓ IgM, IgE e IgD ↑ IgG e IgA	

CMH II= complejo mayor de histocompatibilidad II

Es necesario recordar que las células que participan en la respuesta de inmunidad innata o inespecífica son los fagocitos (macrófagos, monocitos y neutrófilos), las células *Natural Killer* (NK), así como células que producen mediadores inflamatorios (basófilos, mastocitos y eosinófilos) junto con el sistema de complemento y citocinas como los interferones. Por otro lado, la inmunidad adquirida o adaptativa está formada por la respuesta humoral mediada por las células B/plasmocitos productores de inmunoglobulinas y la respuesta celular mediada por los linfocitos T citotóxicas (CD8+) y colaboradores o cooperadores (CD4+); precisamente estos últimos para poder ser efectivos, deben diferenciarse en linfocitos Th1 o Th2 en función de las citoquinas que sean más útiles o beneficiosas para el huésped según determinadas situaciones. Los linfocitos Th1 secretan interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral beta (TNF- β) e IL-2 para promover la activación de linfocitos, células NK y macrófagos, además de inhibir a los linfocitos Th2. Los linfocitos Th2 son encargados de segregar IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 y favorecen la respuesta humoral además de activar los componentes de la respuesta innata.²⁰⁵ Debido a que en los ancianos, respecto a individuos más jóvenes hay una desregulación entre los subconjuntos Th1 y Th2, existe un descenso las citoquinas dependientes de la respuesta Th1 y producción predominante de las citoquinas dependientes del subconjunto Th2 (**Tabla 10**).²⁰⁶

Tabla 10. Tendencia de concentraciones de citoquinas en pacientes ancianos

Adaptado a partir de Rink et al. (1998)²⁰⁶

	Aumentadas	Disminuidas
<i>Proinflamatorias</i>	IL-1	IL-2
	IL-3	sIL-2R
	IL-6	IFN- γ
	IL-8	
	TNF- α	
<i>Antiinflamatorias</i>	IL-4	IFN- α
	IL6*	
	IL-10	

* Inhibición de TNF e IL-1



Llegados a este punto, merece la pena comentar sucintamente las características de las citoquinas de mayor interés de la respuesta inflamatoria para comprender sus relaciones en este escenario.

Según Bruunsgaard *et al*, el envejecimiento conlleva una disminución de la capacidad para eliminar infecciones bacterianas existiendo una actividad inflamatoria prolongada durante la evolución del proceso debido a que las personas mayores tardan más en combatir la infección, las vías de inhibición reguladoras/de retroalimentación que controlan la producción de citocinas estimuladas se vuelven disfuncionales con la edad y la absorción de citocinas de las células por los receptores y la descomposición de las citocinas en la sangre por peptidasas o eliminación por los riñones disminuyen con la edad.²⁰⁷

Llegados a este punto merece la pena comentar sucintamente las características de las citoquinas de mayor interés de la respuesta inflamatoria para comprender sus relaciones en este escenario.

La IL-1 es producida por monocitos, macrófagos, linfocitos, neutrófilos y fibroblastos tras la exposición a una infección bacteriana. Las endotoxinas y el TNF son los dos principales estímulos que aumentan su producción. Muchos de sus efectos se deben a la inducción de otras citocinas, tales como la IL-6, la IL-8 o el TNF. Algunos de sus efectos son neutrofilia, fiebre, aumento de prostaglandinas, hipotensión y alteraciones hemodinámicas.²⁰⁸

La IL-6 es sintetizada por monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos y células epiteliales intestinales. Su producción tiene lugar tras la exposición a ciertos patógenos, como virus y bacterias, y con el estímulo de citocinas tales como IL-1 o TNF-alfa. Su importancia radica en ser la principal inductora de las proteínas de fase aguda como la PCR, el amiloide sérico A, la ceruloplasmina, la haptoglobina, la ferritina, proteínas del sistema del complemento, etc.²⁰⁹ En pacientes con sepsis, siendo este un riesgo potencial de la neumonía, la concentración de la IL-6 se encuentra elevada asociándose a un mayor riesgo de muerte.²¹⁰

La IL-8 pertenece a la familia de las citocinas CXC. Presenta capacidad quimiotáctica y activa principalmente neutrófilos en humanos, siendo producida por varios tipos celulares como los monocitos y distintas células tisulares. Su síntesis surge como respuesta al lipopolisacárido, a la IL-1 y el TNF, ejerciendo funciones como la exocitosis de los gránulos de los neutrófilos, la reorganización del citoesqueleto, la activación de las integrinas y cambios en el calcio intracelular.²¹¹ Se ha visto que sus niveles están elevados en patologías pulmonares y en casos de shock séptico.²¹²

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria, expresada por macrófagos activados, monocitos, mastocitos y linfocitos B y Th2.²¹³ Su función principal es suprimir la respuesta inmune, disminuyendo la producción de citocinas por parte de los Th1, tales como TNF- α o IFN- γ , y reduciendo la activación de macrófagos, neutrófilos, mastocitos y eosinófilos. Este último se debe al descenso en la expresión de moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) de clase II y de moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2.²¹⁴ Tiene un papel antiinflamatorio clave en la sepsis, en especial en la modulación de la respuesta inflamatoria pulmonar, en parte debido a la inhibición del TNF- α e IL-1 β .²¹⁵

La IL-17, producida por las células T-helper 17 bajo el estímulo de la IL-6, ayuda al reclutamiento de células del sistema inmune en tejidos periféricos, por ello es clasificada como una citocina proinflamatoria.²⁰⁹ Así mismo, ayuda a la expansión de los neutrófilos y presenta acción quimiotáctica. Además, estimula la expresión de IL-6, TNF- α , G-CSF y GM-CSF, contribuyendo a la inflamación del tejido.²¹⁶

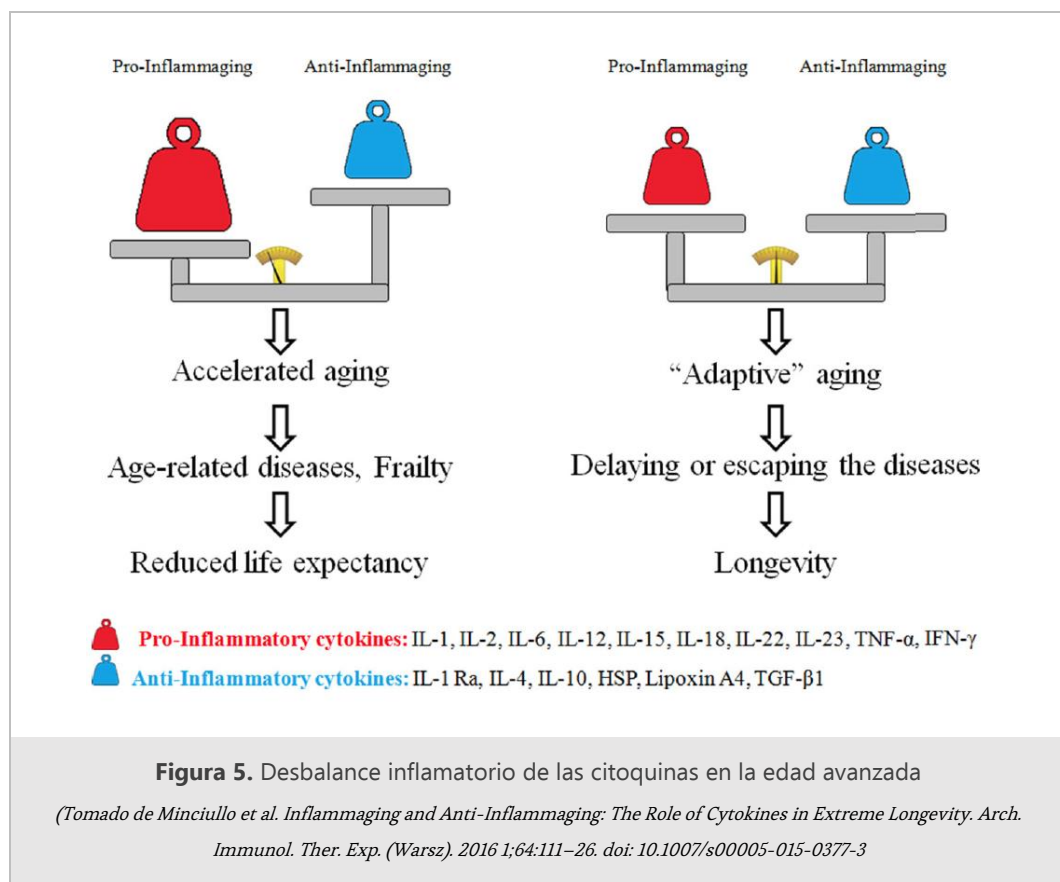
El TNF- α es una interleucina proinflamatoria producida por macrófagos y monocitos durante la inflamación aguda, desencadenando la apoptosis de células infectadas.²¹⁷ Se ha visto que los pacientes con neumonía presentan niveles elevados de esta interleucina, siendo estos más significativos en aquellos que requirieron ventilación mecánica o presentan afectación pulmonar. Por ello, un exceso de TNF- α puede contribuir al daño pulmonar y aumentar el riesgo de

sepsis. De este modo, se sugiere la posibilidad de que este sirva como biomarcador de severidad.²¹⁸

En la respuesta inflamatoria de los individuos de edad avanzada se ha observado una producción intacta de ciertas citoquinas proinflamatorias que incluyen la IL-1, TNF- α e IFN- γ ,²¹⁹ mientras que en el caso de la producción aguda de IL-6, esta incluso se incrementa en comparación con los sujetos adultos, y la duración de esta respuesta es generalmente más larga.^{220,221} En el caso de la IL-8, se han detectado niveles séricos más altos después de la estimulación de los leucocitos en individuos de edad avanzada²⁰⁶ y también se conoce que estos niveles son más altos en las enfermedades inflamatorias pulmonares,²¹² como *Mycoplasma spp*,²²² y en individuos con derrame pleural paraneumónico complicado.²²³ Se han informado niveles más altos de IL-10 en suero y producción tanto de linfocitos como de monocitos en personas de edad avanzada.²²⁴

Como se comentó anteriormente, al existir un desequilibrio o desbalance inmunológico en los pacientes de edad avanzada, que conlleva a un estado inflamatorio crónico de bajo grado, en general hay también un predominio de los niveles de citoquinas que tienen efecto proinflamatorio, tal como se representa en la **Figura 5**; sin embargo una interesante revisión realizada por Minciullo *et al.* donde se analizan las publicaciones sobre los niveles séricos de citoquinas y el polimorfismo durante el envejecimiento, concluye que los datos a veces son contradictorios, aunque esto podría justificarse por la heterogeneidad de los estudios, debido a la variabilidad de población, los métodos de recolección, procesamiento, las técnicas de análisis empleadas y el propio comportamiento de las citoquinas en diferentes escenarios donde algunas de ellas como la IL-6, según su complejo receptor y dependiendo de las circunstancias ambientales in vivo, pueden provocar efectos proinflamatorios o antiinflamatorios, de forma que el resultado fisiológico final puede considerarse una consecuencia de la orquestación de las diversas vías de señalización generadas por un ligando dado.^{225,226}

Centrándonos en la respuesta inflamatoria en la NAC en general con énfasis en las citoquinas, es necesario recordar que su papel es fundamental no solo en la inflamación pulmonar aguda, sino que intervienen también en restablecer la homeostasis una vez que se ha controlado la infección ya que esta respuesta debe ser protectora y autolimitada, pues la no regulación de esta respuesta puede conllevar a un fenómeno de “tormenta de citoquinas” que ocasiona un proceso inflamatorio perjudicial.⁵² Se ha observado que la secreción de citocinas y las poblaciones de macrófagos parecen diferir entre los adultos más jóvenes y los de edad avanzada, por lo que en estos últimos como parte de la inmunosenescencia a nivel pulmonar parece haber una tendencia hacia respuestas inmunes desequilibradas, lo que resulta en una falta de homeostasis inmune,²⁰⁰ dicho de otra manera el desbalance o desregulación entre las vías pro y antiinflamatorias podría ser parte de los mecanismos patogénicos que conducen a una infección grave y mala evolución clínica en la NAC.²²⁷





Los macrófagos alveolares son fundamentales en las fases iniciales de la neumonía, pues son los encargados de atraer y activar los leucocitos polimorfonucleares necesarios para la defensa y la eliminación bacteriana local a través de la producción de varias citoquinas y quimiocinas proinflamatorias,²²⁸ razón por la que los niveles plasmáticos de citoquinas como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e IFN- γ (proinflamatorias), generalmente se encuentran elevados.²²⁹ En este punto el eje IL-17/IL-23 también ha demostrado desempeñar un papel importante en la modulación de las respuestas inflamatorias de las vías respiratorias al regular la expresión y las propiedades proinflamatorias versus protectoras de tejidos de la IL-22.²³⁰ Así mismo, citocinas como la IL-4 y la IL-10, juegan un papel antiinflamatorio, inhibiendo la producción de citocinas y otras funciones proinflamatorias por los macrófagos.⁵⁴

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 son generalmente más altas al ingreso y disminuyen rápidamente durante los primeros días, sin embargo la respuesta de citoquinas circulantes durante la neumonía sigue un proceso heterogéneo y continúa durante más de una semana después de la presentación, con una superposición considerable entre quienes desarrollan sepsis severa y quienes no.^{53,231} Estudios en esta línea demuestran que existe menor supervivencia a largo plazo en sujetos con NAC con resolución clínicamente pero que tenían niveles elevados de IL-6 e IL-10 al alta hospitalaria.²³²

Vale recordar que en la neumonía, la respuesta del huésped es generalmente compartimental de forma que las concentraciones de los mediadores inflamatorios pueden ser marcadamente diferentes en los pulmones respecto a la circulación sistémica y con distintos cocientes (esputo/plasma) para cada citoquina, sin embargo se ha demostrado que en pacientes con neumonía neumocócica severa es posible detectar respuestas pro y antiinflamatorias en la sangre venosa como una extensión sistémica de la respuesta compartimentada, donde cada citocina muestra un patrón similar de disminución, con normalización progresiva acompañada de recuperación clínica, lo que sugiere que este fenómeno es parte de la respuesta homeostática a la infección.^{52,229}

Tabla 11. Relación de las concentraciones de citoquinas esputo/plasma de pacientes con NAC

Adaptado a partir de Bordon et al. (2013)⁵²

Índice esputo/plasma*			
>1000	100 - 200	1 - 20	<1
IL-1b	IFN- γ	IP-10	IL-10
IL-1ra	IL-6	IL-17	IL-12p70
IL-8	TNF- α		

IL= interleucina; IFN- γ = interferon gamma; IP-10= proteína 10 inducida por interferon gamma; TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa

** Índice calculado dividiendo la concentración de cada citoquina en esputo (en pg/mL) para su concentración en plasma (en pg/mL).*

Los estudios sobre los niveles de citoquinas en la NAC de pacientes de edad avanzada son escasos y los resultados no permiten hacer conclusiones definitivas sobre su valor en el pronóstico global de la NAC,^{195,196} pese a que cada vez hay más pruebas de que un equilibrio adecuado de citocinas desempeña un papel crucial en la determinación de los resultados en pacientes hospitalizados con neumonía,²¹⁵ así, diferentes marcadores de gravedad en al NAC, como confusión, hipotensión, derrame pleural y bacteriemia, se han asociado con niveles elevados de citoquinas pro y antiinflamatorias, particularmente IL-6 e IL-10.^{231,233,234}

Muchos de los mejores marcadores pronósticos en la NAC se relacionan con los efectos sistémicos de la sepsis en lugar de los efectos pulmonares, así en la escala CURB-65, tres de los cuatro parámetros son no pulmonares (confusión, urea y presión arterial), lo que viene a decir de alguna manera, que los efectos sistémicos de la sepsis son de gran importancia para determinar el pronóstico de la NAC, así que teniendo en cuenta que los niveles de citoquinas son marcadores tempranos de la respuesta inflamatoria que a su vez se han asociado con estas variables clínicas su estudio podría servir para la valoración pronóstica de los pacientes con NAC, aún más en pacientes de edad avanzada donde la valoración clínica puede dificultarse por diversas situaciones o comorbilidades concurrentes.⁵⁴

Por último, la evaluación de las concentraciones plasmáticas de citoquinas y en particular sus niveles medidos al final de la hospitalización, podrían ayudar a predecir el riesgo de complicaciones como eventos coronarios, cerebrovasculares y episodios repetidos de NAC, pues en el caso de la IL-6 se ha descrito una fuerte

asociación entre sus elevadas concentraciones circulantes y mayor mortalidad a los 3 meses después del alta hospitalaria.²³⁵

A continuación, en la

Tabla 12, se recogen algunos de los estudios sobre citoquinas en pacientes adultos con NAC que incluyen pacientes de edad avanzada.

Tabla 12. Estudios sobre citoquinas en ancianos con NAC

Estudio	Nº pacientes Edad	Citoquinas evaluadas	Conclusiones
Brunnsgaard <i>et al.</i> ²⁰⁷ (1999)	44 pacientes · 22 infec. neumocócica (11 NAC, 11 bacteriemia, meningitis) · 22 controles Edad: x̄ 68 años · Jóvenes (37-55 años) · Ancianos (68 a 90 años)	- Suero: IL-1β, IL-6, TNF-α - Plasma: IL-1RA, IL-10, MIP-1β y sTNFR-I (plasma) (0, 3 y 7 día)	- Independientemente de edad, IL-1β, IL-1RA, IL-6, IL-10, TNF-α, sTNFR-I aumentaron el día 0 y disminuyeron en los días siguientes. - Al 7º día, los niveles de TNF-α y sTNFR-I aumentaron en los pacientes ancianos y/o TNF-α, IL-10 e IL-1RA no se habían normalizado - El índice TNF-α /IL-10 del día 0 y 7 se correlacionó con la edad.
Antunes <i>et al.</i> ⁵⁴ (2002)	24 pacientes 10 pacientes ≥ 70 años Edad: x̄ 58 años (rango 21-89 años)	IL-1β, IL-1ra, IL-6, IL-10, TNF-α	- IL-6 está más elevada en pacientes con peor pronóstico. - IL-6, TNF-α, IL-10 e IL-1ra disminuyeron significativamente el día 3 y el día 5 en todos los sobrevivientes.
Fernández-Serrano <i>et al.</i> ²³¹ (2003)	38 pacientes Edad: x̄ 58,4 ± 17,7 años	IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α (Ingreso, 2, 3, 5 y 7 día)	- Concentraciones plasmáticas de IL-6, IL-8 e IL-10 dependían del tiempo y después de las 24 horas aumentaron en la infección neumocócica - Concentraciones sanguíneas de IL-6 e IL-10 en el día 2 predicen la mortalidad - IL-6 e IL-10 fueron más altas en los pacientes con bacteriemia.
Wattanatham <i>et al.</i> ²¹⁵ (2005)	550 pacientes Edad: x̄ 58 años (neumonía) x̄ 60 años (sepsis)	IL-10	- IL-10 haplotipo - 592C/734G/3367G se asoció con mayor mortalidad y disfunción orgánica en neumonía grave, pero no en pacientes similares con sepsis extrapulmonar
Yende <i>et al.</i> ²³⁶ (2005)	3075 pacientes Edad: x̄ 73,6 ± 2,9 años (70-79 años)	IL-6, TNF	- Niveles sistémicos de IL-6 y TNF preinfección se asociaron con un mayor riesgo de NAC que requiere hospitalización en fumadores y en aquellos con comorbilidad.
Mendoza-Ruiz <i>et al.</i> ²³⁷ (2007)	127 pacientes >65 años Edad: x̄ 78 años (RI 73-83 años)	IL6	- Altos niveles de IL-6 durante NAC con significativo descenso a los 6 meses - Valor más bajo en los pacientes que fallecen
Yende <i>et al.</i> ²³² (2008)	1799 pacientes	IL-6, IL-10	- IL-6 e IL-10 elevadas al alta hospitalaria predicen mortalidad al año.

Estudio	Nº pacientes Edad	Citoquinas evaluadas	Conclusiones
	Edad: \bar{x} 67 \pm 17,7 años		- Las enfermedades cardiovasculares (31%) y el cáncer (25%) fueron las causas más comunes de muerte.
Kelly <i>et al.</i> ²³⁸ (2009)	80 pacientes · 21 < 65 años · 59 > 65 años	IL-6 e IL-10	- No hubo diferencias en los niveles de IL-6 o IL-10 entre ambos grupos.
Lee YL <i>et al.</i> ²³⁹ (2010)	112 pacientes Edad: \bar{x} 67,7 \pm 2 años (fallecidos) \bar{x} 67,5 \pm 1,9 años (no fallecidos)	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α (Suero y LBA)	- Niveles séricos más altos de IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α en los pacientes fallecidos con NAC grave - Concentraciones de TNF- α más altas en el LBA de los fallecidos
Martínez R <i>et al.</i> ²³³ (2011)	685 pacientes Edad: \bar{x} 66,5 \pm 17,4 años	IL-6, IL-10 (primeras 24 horas)	- Mayor mortalidad a 30 y 90 días en pacientes con exceso (mediana) de IL-6 (> 87 pg/mL) e IL-10 (>5 pg/mL). - Los factores asociados relacionados con un exceso de ambas citocinas fueron confusión, hipotensión, derrame pleural y bacteriemia.
Endeman <i>et al.</i> ⁵⁶ (2011)	201 pacientes Edad: \bar{x} 63,7 \pm 17 años	IL-1RA, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ , MIP, MCP (Ingreso, 2, 3, 5, 10 y 30 días)	- En la NAC, la IL-1RA, IL-6, IL-8, e IL-10 en suero actúan como proteínas de fase aguda; no se observó esta respuesta para IL-5, IL-12, IFN- γ , MCP y MIP. - Niveles de IL-1RA e IL-6 son significativamente más altos en pacientes con NAC neumocócica. - La disminución en los niveles de IL-1RA, IL-6, y MCP fue influenciada por el inicio de corticosteroides. - Los niveles de IL-10 fueron más altos al ingreso en pacientes en tratamiento con corticosteroides prehospitalarios. - No asociación entre polimorfismos de las citocinas y el resultado clínico.
Zobel <i>et al.</i> ¹⁹⁶ (2012)	1000 pacientes > 18 años (hospitalizados y ambulatorios) Edad: \bar{x} 58,7 años	IL-6, IL-10	- IL-6 e IL-10 se correlaciona con gravedad de la NAC por el CURB65. - IL-6 con punto de corte 27,2 pg/ml discrimina mortalidad a 30 días - IL-10 con punto de corte 3,15 pg/ml discrimina ventilación mecánica - Neumonía bacteriana típica tiene valores más elevados de IL-6 e IL-10
Menéndez <i>et al.</i> ⁵⁷ (2012)	658 pacientes Edad: \bar{x} de 53,9 \pm 22,3 a 68,8 \pm 13,9	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α	- TNF- α e IL-6 altas en bacteriemia y bajas en NAC etiología indeterminada. - Diferentes perfiles etiológicos: bacterias atípicas (PCT e IL-6 bajas), virus (PCT inferior e IL-10 superior), <i>Enterobacteriaceae</i> (IL-8 superior), <i>S. pneumoniae</i> (PCT alta) y <i>L. pneumophila</i> (mayor PCR y TNF- α).
van Vught <i>et al.</i> ¹⁸⁶ (2014)	87 pacientes >18 años · 46 < 50 años · 41 >80 años	IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 (Ingreso, 2,3 y 5 día)	- No hubo diferencias en niveles de IL-1, IL-6 e IL-10 entre adultos jóvenes y muy ancianos.

Estudio	Nº pacientes Edad	Citoquinas evaluadas	Conclusiones
			<ul style="list-style-type: none"> - La IL-8 fue discretamente más elevada en ancianos ($p > 0,05$) - Citoquinas relacionadas con el PSI en jóvenes no en anciano
Bacci <i>et al.</i> ¹⁹⁵ (2015)	43 pacientes · 13 < 60 años · 30 > 60 años	IL-1, IL-6, TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Valores de IL-1 discretamente más elevados mayores 60 años. - IL-6 disminuyes desde el ingreso y a los 7 días en todos - IL-6 y TNF-α elevadas relacionan con mayor mortalidad temprana (7 días hospitalización)
Aliberti <i>et al.</i> ²²⁷ (2016)	74 pacientes Edad: \bar{x} 76 años	IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10 (En plasma y aliento exhalado condensado)	<ul style="list-style-type: none"> - IL-4, IL-6 e IL-8 elevadas en suero - Relación de citoquinas antiinflamatorias/proinflamatorias (IL-10/IL-6, IL-10/IL-8, IL-10/IL-2, IL-4/IL-8, IL-4/IFNγ, IL-4/IL-1, IL-4/IL-1b) significativamente más bajas en los pacientes con NAC grave.
Lv SJ <i>et al.</i> ²⁴⁰ (2017)	89 pacientes · 45 tratamiento · 44 controles Edad: \bar{x} 67,2 \pm 15 años (tratamiento) \bar{x} 65,4 \pm 6,7 años (controles)	IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Niveles de IL-6, IL-8 y TNF-α disminuyeron y los de IL-10 aumentaron significativamente al 7º día tras inyección de Shenfu asociada a tratamiento habitual en NAC grave. - El grupo de inyección de redujo los tiempos de ventilación mecánica, fármacos vasoactivos y estancia en UCI.
Mendez <i>et al.</i> ²⁴¹ (2018)	584 pacientes Edad: · Grupo < 3 días evolución \bar{x} 75 años (RI 64-81) · Grupo \geq 3 días evolución \bar{x} 69 años (RI 55-78)	IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Niveles de IL-6, IL-8 significativamente mayores en NAC <3 días evolución.
Siljan <i>et al.</i> ²⁴² (2018)	267 pacientes > 18 años Edad: \bar{x} 64 años (RI 52-78 años)	IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8/ CXCL8, IL-9, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-15, IL-17, eotaxin/CCL11, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IFN-c, IP-10/ CXCL10, MCP-1/CCL2, MIP-1a/CCL3, MIP-1b/CCL4, PDGF-BB, RANTES/CCL5, TNF, VEGF	<ul style="list-style-type: none"> - Concentraciones de IL-6, IL-8 y MIP-1b al ingreso hospitalario se asociaron con la gravedad de la enfermedad. - Concentraciones de IL-6, y MIP-1b al ingreso se relacionaron con un evento adversos (admisión en UCI o mortalidad a 30 días).

2. Bibliometría: análisis de la producción científica

2.1. Aspectos generales de bibliometría

2.1.1. Historia y definición

El término “bibliometría” deriva etimológicamente de los vocablos griegos “βιβλίον” (biblos, “libro”) y “μέτρον” (métron, “medir”); por tanto, se puede definir como la disciplina que como parte de la cienciometría tiene como objetivo estudiar y analizar diferentes aspectos de las publicaciones científicas desde el punto de vista cuantitativo empleando métodos matemáticos y estadísticos.²⁴³

La bibliometría nace como una necesidad para comprender las dinámicas de la producción científica, su actividad y literatura dado el crecimiento exponencial de la información.²⁴⁴ Se acepta que esta disciplina como tal, surgió a comienzos del siglo XX y que el primer trabajo en esta rama fue el publicado en 1917 por F.J. Cole y Nelly Eales, titulado “*The history of comparative anatomy*”, mismo que analizó los documentos sobre la historia de la anatomía entre 1542 y 1860.²⁴⁵ Inicialmente fue conocida como “Bibliografía Estadística” (Hulme, 1923),²⁴⁶ hasta 1969 cuando Alan Pritchard propone el término “bibliometría” y lo define como “*la aplicación de las matemáticas y métodos estadísticos a libros y otros medios de comunicación (...) para arrojar luz sobre los procesos de la comunicación escrita y de la naturaleza y el desarrollo de una disciplina, mediante el recuento y análisis de las diferentes facetas de esta comunicación*”.²⁴⁷

En el transcurso de su evolución, la bibliometría ha ido abarcando nuevas dimensiones, desde la visión clásica o *bibliometría descriptiva*, orientada en recoger los estudios estadístico-descriptivos de la producción científica, su crecimiento, vigencia, dispersión, etc; pasando por una visión más evaluativa o de *análisis sociométrico*, centrada en el estudio de la generación y uso de indicadores bibliométricos encaminados a la evaluación de la comunicación y la colaboración entre grupos, comunidades e instituciones científicas; hasta nuevos enfoques más recientes basados en el uso de los indicadores bibliométricos para la gestión de las



políticas científicas (determinación de líneas prioritarias o desatendidas, asignación de recursos etc.); facilitar los procesos de evaluación y publicación de las revistas científicas (por ejemplo, posibilitando la identificación y selección de revisores); o de cara a la asesoría de los investigadores, para que logren una mayor difusión y visibilidad en sus publicaciones; e incluso se ha extendido como metodología de investigación entre investigadores más allá del área de conocimiento de la Información y Documentación.²⁴⁸⁻²⁵⁴

2.1.2. Importancia de la investigación bibliométrica

La bibliometría en el transcurso de su desarrollo se ha ido perfilando como un área del saber que ahonda en el estudio de los procesos de creación y difusión del conocimiento científico.^{244,255} Constituye un medio para situar la producción científica desde el nivel particular de un investigador, hasta niveles más generales como instituciones o países. Concretamente permite tener un panorama global y evolutivo de las tendencias temáticas de investigación, los autores, instituciones y hasta regiones geográficas involucradas, analizar indicadores bibliográficos, sociodemográficos, redes de colaboración académica y otras variables que en resumen permiten tener una idea del comportamiento de la producción y la calidad científica, lo que ofrece una base para los procesos de evaluación y orientación de la investigación y desarrollo (I+D).^{249,256}

Por estas razones, a lo largo de los últimos años han adquirido gran notoriedad numerosos rankings de instituciones académicas y de investigación, que están basados total o parcialmente en indicadores bibliométricos, de producción científica o impacto, para determinar cuáles son las principales instituciones de referencia a nivel internacional, entre ellos, cabe mencionar el “Ranking de Leiden”, elaborado por el *Centre for Science and Technology Studies* (CWTS) de la *Leiden University*, que permite analizar el impacto y la colaboración científica por áreas de conocimiento, continentes y países; o *Academic Ranking of World Universities* (ARWU) o “Ranking de Shanghai”, elaborado por la *Universidad Jiao Tong de*

Shanghai (China) que evalúa y clasifica a las consideradas mejores universidades del mundo.^{257,258}

En el caso de España, la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) viene publicando desde el año 2004, informes de los indicadores bibliométricos que caracterizan la actividad científica española. La FECYT es una fundación pública dependiente del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad a través de la Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación, que tiene como misión impulsar la ciencia e innovación, promoviendo su integración y acercamiento a la sociedad, apoyando en el ámbito de sus funciones las necesidades de los agentes del Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación; cuenta con el Observatorio Español de I+D+I, (ICONO), que se encarga de publicar información actualizada sobre indicadores, informes y principales estrategias de I+D+I a nivel nacional e internacional.^{259,260}

En relación con la aplicación de la bibliometría en el estudio desarrollado, basado en la caracterización temática de los núcleos de investigación existentes, se pueden destacar tres aspectos.

- a) La metodología bibliométrica utilizada es un método objetivo y reproducible, que ayuda a identificar los temas de mayor relevancia, sin condicionamiento subjetivo basado en los conocimientos previos, sin ningún tipo de selección previa o la percepción del investigador que ejecuta el análisis y valora la literatura existente.
- b) La bibliometría permite estudiar un mayor volumen de documentos respecto a las revisiones cualitativas, que demandan una selección previa de los documentos y dependen del conocimiento actualizado en el campo y la capacidad del investigador.
- c) El enfoque bibliométrico permite identificar la estructura cognitiva del área de conocimiento analizada, lo que resulta mucho más complejo desde la perspectiva cualitativa.^{261,262}



Pese a todo ello los estudios bibliométricos ocasionalmente generan cuestionamientos sobre su validez por críticas referentes a la preparación científica y estadística de los investigadores por el uso de técnicas cuantitativas muy elementales, el planteamiento, el origen y la calidad de los datos, la justificación de la metodología o la relevancia o interpretación de sus resultados.²⁶³ En cualquier caso, muchos de estos cuestionamientos, se han ido subsanado conforme se ha ido desarrollando y puliendo su marco teórico y desde la década del sesenta hasta la actualidad esta disciplina ha experimentado un gran desarrollo, condicionado en gran parte por los avances tecnológicos, consolidándose en la actualidad como una valiosa, potente y precisa herramienta analítica que permite determinar el desarrollo de las actividades científicas de una forma global pues contribuye a identificar fortalezas, debilidades y a monitorizar la evolución cronológica de la investigación en las diferentes disciplinas científicas.²⁶⁴

Con el fin de que la evaluación de la producción científica-académica no se rijan únicamente por aspectos cuantitativos a través de las métricas o indicadores y que en la medida de lo posible se pueda evaluar la calidad de las publicaciones de cara a su aplicabilidad y/o utilidad para la práctica, han surgido dos declaraciones de gran importancia al respecto: 1) La Declaración sobre Evaluación de la Investigación (DORA) de San Francisco (2012) (**Tabla 14**)²⁶⁵ y 2) El Manifiesto de Leiden sobre indicadores de investigación (2014) (**Tabla 13**).²⁶⁶

Tal como se observa en la **Tabla 14** y **Tabla 13**, los aspectos más destacados de estos manifiestos hacen referencia a que si bien la evaluación de las publicaciones a través de los indicadores constituye una herramienta de gran ayuda, deben tenerse en cuenta sus limitaciones y considerarse como un apoyo a la evaluación cualitativa por profesionales expertos o instituciones especializadas pues estos no pueden reemplazar a los razonamientos informados. En general se promueve la evaluación integral dando peso a la excelencia y a los propios méritos de la investigación para minimizar los sesgos que de alguna manera favorecen el baremo de algunas publicaciones por su país o institución de origen, sus autores, la calidad de la revista donde se publica, entre otros.²⁶⁷

Tabla 13. Declaration on Research Assessment (DORA)

Los 18 puntos de la Declaración sobre Evaluación de la Investigación (DORA) de San Francisco	
Recomendación general	
1.	No utilice métricas basadas en revistas, como el factor de impacto, como una medida sustituta de la calidad de los artículos de investigación individuales, para evaluar las contribuciones de un científico individual, o en las decisiones de contratación, promoción o financiación.
Para las agencias de financiación	
2.	Sea explícito sobre los criterios utilizados para evaluar la productividad científica de los solicitantes de fondos de investigación
3.	Con el fin de evaluar la investigación, considere el valor y el impacto de todos los resultados de la investigación
Para las instituciones	
4.	Sea explícito sobre los criterios utilizados para realizar decisiones de contratación, permanencia y promoción
5.	Con el fin de evaluar la investigación, considere el valor y el impacto de todos los resultados de la investigación
Para las editoriales	
6.	Reduzca profundamente el énfasis en el factor de impacto como herramienta promocional, idealmente dejando de promover su uso o presentando la métrica en el contexto de una variedad de métricas basadas en revistas
7.	Ponga a disposición una variedad de métricas a nivel de artículo
8.	Fomente las prácticas de la autoría responsable y la provisión de información sobre las contribuciones específicas de cada autor
9.	Independientemente de que una revista sea de acceso abierto o basada en suscripciones, elimine todas las limitaciones de reutilización de las listas de referencias en los artículos de investigación y haga que estén disponibles bajo la dedicación de dominio público de Creative Commons
10.	Elimine o reduzca las restricciones sobre el número de referencias en los artículos de investigación y, cuando corresponda, ordene la citación de la literatura primaria a favor de las revisiones para dar crédito al grupo o los grupos que primero informaron de un hallazgo
Para las organizaciones que proporcionan métricas	
11.	Sea abierto y transparente al proporcionar datos y métodos utilizados para calcular las métricas
12.	Proporcione los datos bajo una licencia que permita la reutilización sin restricciones y proporcione acceso computacional a los datos, cuando sea posible
13.	Especifique que no se tolerará la manipulación inapropiada de las métricas
14.	Tenga en cuenta la variación en los tipos de artículos (por ejemplo, revisiones frente a artículos de investigación) y en las diferentes áreas temáticas al utilizar, agregar o comparar métricas
Para los investigadores	
15.	Cuando participe en comités que toman decisiones sobre financiación, contratación, permanencia o promoción, realice evaluaciones basadas en el contenido científico en lugar de en métricas de publicación
16.	Cuando sea apropiado, cite literatura primaria en que las observaciones son referidas primero
17.	Utilice una gama de métricas e indicadores basadas en declaraciones personales y de apoyo, como evidencia del impacto de artículos individuales publicados y otros resultados de investigación
18.	Impugne las prácticas de evaluación que dependen indebidamente del factor de impacto y promueva y enseñe prácticas que se centren en el valor y la influencia de los resultados de investigación específicos

Fuente: <https://sfidora.org/read/es/>

Tabla 14. Manifiesto de Leiden sobre indicadores de investigación

Los diez principios del manifiesto de Leiden	
1.	La evaluación cuantitativa tiene que apoyar la valoración cualitativa por expertos
2.	El desempeño debe ser medido de acuerdo con las misiones de investigación de la institución, grupo o investigador
3.	La excelencia en investigación de relevancia local debe ser protegida
4.	Los procesos de recopilación y análisis de datos deben ser abiertos, transparentes y simples
5.	Los datos y análisis deben estar abiertos a verificación por los evaluados
6.	Las diferencias en las prácticas de publicación y citación entre campos científicos deben tenerse en cuenta
7.	La evaluación individual de investigadores debe basarse en la valoración cualitativa de su portafolio de investigación
8.	Debe evitarse la concreción imprecisa y la falsa precisión
9.	Deben reconocerse los efectos sistémicos de la evaluación y los indicadores
10.	Los indicadores deben ser examinados y actualizados periódicamente

Fuente: <http://www.leidenmanifesto.org/>

2.1.3. Fuentes de datos

Para el desarrollo de los estudios bibliométricos es necesario disponer de los datos bibliográficos incluidos en las publicaciones científicas y que a su vez se encuentran representados y ampliados en forma de metadatos en bases de datos referenciales o en catálogos de bibliotecas.²⁶⁸ Esta labor se ha facilitado enormemente gracias a los exponenciales y continuos avances de la informática, que a día de hoy permiten el acceso a valiosas bases de datos, generalmente internacionales, donde se almacena información cada vez más precisa y detallada de las publicaciones científicas indexadas.²⁶⁹

- a) **MEDLINE:** es una base de datos desarrollada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Tiene la ventaja del acceso gratuito y que tiene un sistema de búsqueda homogéneo, exhaustivo y preciso: el lenguaje MeSH o de descriptores.²⁷⁰ Tiene la limitación en relación con las literaturas nacionales, que se trata de una base de datos internacional y que predominan las revistas de habla inglesa, si bien en los últimos años se están incluyendo cada vez más revistas en otros.
- b) **Web of Science (WoS®):** concebida por Eugene Garfield, pero ahora propiedad de Clarivate Analytics, WoS es una de las principales bases de

datos de búsqueda bibliográfica y de citas científicas y plataforma de información analítica en todo el mundo, que sirve tanto como una herramienta de investigación multidisciplinaria que apoya una variedad de tareas científicas y como un conjunto de datos para grandes, datos intensivos estudios. El uso de las bases de datos de WoS permite el análisis de todas las afiliaciones institucionales reportadas en los documentos y el cálculo de los indicadores de citas. Reúne la literatura más visible a nivel mundial. Una de sus limitaciones es su escasa cobertura de las revistas biomédicas no inglesas, además de que se trata de una base de datos de pago.²⁷¹

- c) **SCOPUS:** propiedad Elsevier. Es una base de datos que incluye una cobertura mayor de revistas que las otras dos y que además tiene entre sus aplicaciones la posibilidad de hacer descargas para realizar estudios bibliométricos. Tiene la limitación de que se trata de una base de datos de pago y no todas las instituciones la pueden tener disponible; aunque en el caso de España, FECYT gestiona su licencia además de la de WoS, facilitando su acceso dentro de los recursos científicos disponibles para investigadores; así las instituciones con acceso a estas bases de datos, son las universidades (públicas y privadas), organismos públicos de Investigación, centros tecnológicos, parques científicos, servicios de investigación sanitaria y administración pública de I+D.²⁷²
- d) **EMBASE:** también propiedad de Elsevier, su acceso es de pago y al igual que Medline está especializada en biomedicina y salud, aunque tiene una mayor cobertura. Se emplea en menor medida en estudios bibliométricos.²⁷³
- e) **ÍNDICES CSIC:** Información y Documentación de la Ciencia en España, es un recurso gestionado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, una agencia estatal española adscrita al Ministerio de Ciencia e Innovación. Su base de datos multidisciplinar, recopila y difunde principalmente artículos de investigación publicados en revistas científicas españolas. Se puso en funcionamiento en el año 2018 para integrar los registros de las



antiguas bases gestionadas por la misma agencia: Índice Médico Español (IME), Ciencia y Tecnología (ICYT); Ciencias Sociales y Humanidades (ISOC). Es de consulta libre, aunque la suscripción permite acceder a la versión avanzada y a los servicios de personalización.²⁷⁴

Al impulso de la bibliometría han contribuido principalmente y de forma decisiva dos de las bases de datos bibliográficas comentadas: WoS y Scopus, que junto a la información bibliográfica incluyen numerosos indicadores bibliométricos de producción científica o de impacto, como el “índice h”; además de disponer de dos productos asociados que establecen un ranking de las revistas científicas consideradas de mayor prestigio, visibilidad o impacto en sus respectivas disciplinas, el *Journal Citation Reports (JCR)* y *SCImago Journal and Country Rank (SJR)* respectivamente.^{275,276}

2.1.4. Principales indicadores bibliométricos

Los indicadores bibliométricos o de producción científica son datos estadísticos que se deducen al analizar las distintas características de las publicaciones científicas, en base al importante papel que estas desempeñan en la transmisión y difusión del conocimiento generado en la investigación.²⁷⁷ de forma que facilitan información sobre los resultados de la actividad investigadora, su volumen, visibilidad e impacto.^{278,279}

Frente a otros métodos empleados para la evaluación de la actividad científica, los indicadores bibliométricos tienen una serie de ventajas, partiendo de que son métodos objetivos, verificables reproducibles y que permiten el análisis de un gran volumen de datos.²⁸⁰

Se han propuesto varias clasificaciones para de alguna manera agrupar los diferentes indicadores, siendo una de las más extendidas la de López y Terrada que considera las siguientes categorías:^{249,281}

- a) **De producción:** o de actividad, se basan en la cuantificación o recuento del número de publicaciones científicas de un autor, grupo de investigación,

institución, región o país. Aportan información únicamente desde un punto de vista cuantitativo, pero no sobre la calidad de las publicaciones.²⁴⁹

- b) **De circulación:** miden la distribución o presencia de las publicaciones en las bibliotecas y a nivel de las bases de datos bibliográficas. La especialización y el idioma de las publicaciones condiciona estos indicadores.²⁸²
- c) **De dispersión:** permiten analizar las publicaciones sobre un área o tema específico entre las diversas fuentes. Su aplicación ayuda a determinar las publicaciones que constituyen el núcleo de un área o disciplina, siendo habitualmente aquellas que acumulan el 50% de las citas. Permiten también conocer si los trabajos de un área específica se concentran en pocas o en muchas revistas.^{263,283}
- d) **De consumo u obsolescencia:** miden el envejecimiento de las publicaciones considerando la vida media de un artículo a través de la antigüedad de las referencias bibliográficas incluidas en el mismo, o por extensión del conjunto de trabajos publicados en una revista científica o en una disciplina. La vida media es muy variable en cada campo al igual que cada área temática dentro del mismo existiendo ámbitos con una rápida obsolescencia de la literatura (el nuevo conocimiento sustituye rápidamente al anterior) y otros con un envejecimiento más lento.^{261,263}
- e) **De repercusión, citación o impacto:** miden el grado de influencia de los autores y relevancia las publicaciones a partir del análisis de citas o de enlaces web. Dado el efecto directo que tienen estos indicadores sobre las carreras profesionales de los investigadores son los más conocidos. En este sentido, los conocidos como “*hot papers*” son documentos o publicaciones que en un periodo muy corto son muy citados, mientras que los “clásicos” son los que siguen siendo citados durante muchos años. De la misma manera, este análisis se aplica también para medir la relevancia o repercusión de las revistas científicas por medio del indicador conocido como “*factor de impacto*” (FI), que permite cuantificar el número de veces que se cita por término medio un artículo publicado en dicha revista en un



período de dos años.^{263,284} El FI fue propuesto en 1955 por Eugene Garfield, con el fin de crear un método para valorar la importancia de una revista dentro de un campo científico para ayudar a los investigadores a seleccionar las revistas con más repercusión para difundir sus publicaciones.²⁸⁵

Pese a la amplia aceptación del FI para la evaluación de las revistas científicas este índice tiene varias limitaciones y no permite evaluar la actividad científica individual de un investigador, por lo que para suplir esta deficiencia se han desarrollado otros métodos como el “Índice h” o de Hirsch, propuesto por el físico estadounidense Jorge Hirsch en el año 2005, que consiste en ordenar los trabajos de un autor de forma decreciente en virtud de las citas recibidas por cada trabajo. En el momento en el que el rango (posición en la lista) supera o iguala al valor de la cita, determina el índice h.²⁸⁶

- f) **De colaboración:** si bien no es una categoría incluida en la clasificación de López y Terrada,²⁸¹ se pueden agrupar bajo esta denominación los indicadores que miden las relaciones existentes entre los investigadores que participan en una publicación; así puede medirse la proporción de trabajos con dos, tres o más autores e identificarse aquellos individuos o instituciones que más han publicado conjuntamente e incluso a través de un análisis más complejo como las “redes de colaboración” o de red social, establecer la participación conjunta en la publicación a nivel de autores, instituciones, regiones o países,²⁶³ permitiendo estudiar las características comunes o los vínculos existentes entre un conjunto de individuos, agentes o elementos, con el objeto de analizar las estructuras emergentes que resultan de esas relaciones o atributos compartidos.²⁸⁷⁻²⁹⁰ Los fundamentos teóricos y conceptuales del análisis de redes integran aportes matemáticos y de la teoría de grafos.

La colaboración se representa gráficamente en forma una red, en donde los nodos representan los autores, instituciones o países y vínculos entre los nodos representan coautorías entre los mismos, de forma que cuanto más

intensa es la colaboración, más gruesos es la línea de enlace entre los nodos, pero además los nodos se pueden representar con una distribución espacial a través de un algoritmo para colocar los más prominentes (aquellos con una mayor cantidad de documentos y enlaces de colaboración) en el centro del mapa (Figura 6).²⁹⁰

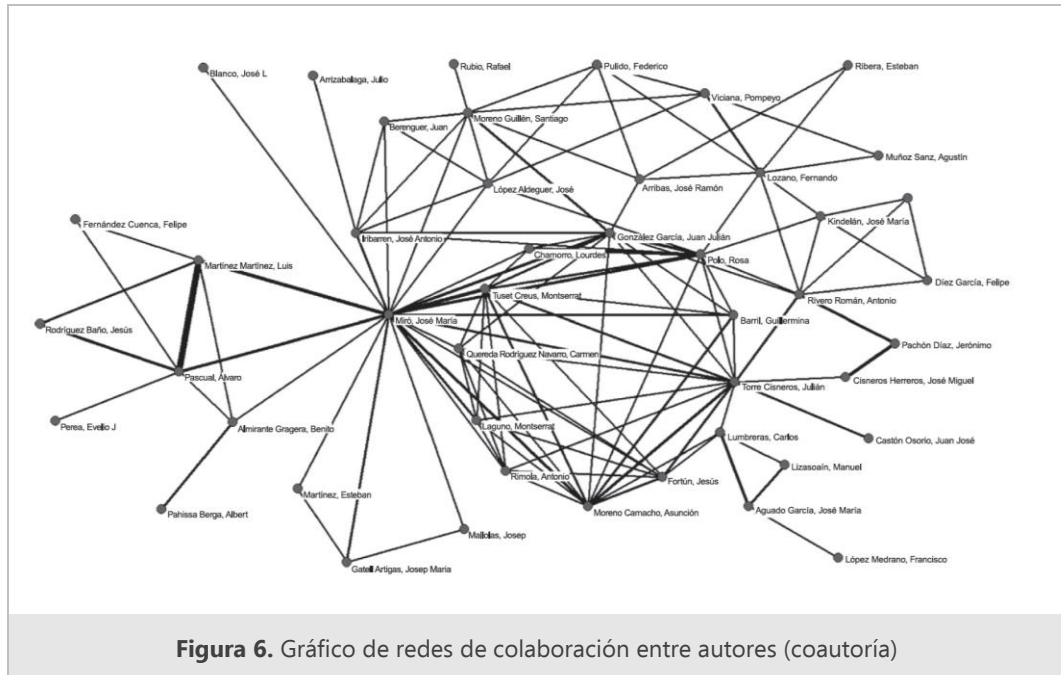
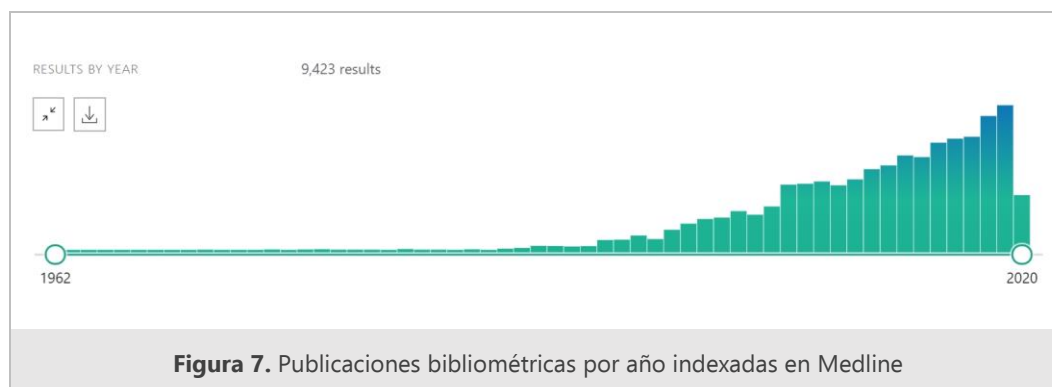


Figura 6. Gráfico de redes de colaboración entre autores (coautoría)

2.2. Bibliometría en Ciencias de la Salud

2.2.1. Estudios bibliométricos en las Ciencias de la Salud

Aunque el principal campo de aplicación de la bibliometría es la evaluación de la investigación en relación con las políticas científicas; en los últimos años se ha observado un significativo crecimiento en las ciencias de la salud tal como puede inferirse a partir de una búsqueda del término “Bibliometric*” en la base de datos Medline se obtienen algo más de 9400 resultados, donde destaca un importante crecimiento en las dos últimas décadas (Figura 7).^{261,290,291}



Los estudios bibliométricos en el campo de la salud son una herramienta útil para el análisis de la inversión en las áreas de la ciencia y tecnología de la salud, y junto con otros indicadores socioeconómicos ayudan a los expertos a la toma de decisiones para la definir políticas públicas sobre investigación y desarrollo en el sector sanitario; así por ejemplo se ha demostrado una aplicación satisfactoria de los conocimientos bibliométricos en el desarrollo de iniciativas públicas de salud en enfermedades específicas como la diabetes y la tuberculosis.²⁹²⁻²⁹⁴ De igual manera, y particularmente para los investigadores nóveles tanto en las ciencias básicas como aplicadas, permite tener una idea general a modo de “fotografía” sobre la magnitud y posibles brechas de investigación en las respectivas áreas, para de alguna manera canalizar la actividad científica; e incluso se han convertido en una línea de investigación específica para muchos investigadores del ámbito de la Biomedicina o Ciencias de la Salud.

2.2.2. Estudios bibliométricos relacionados con la neumonía

Se dispone de estudios bibliométricos en numerosas áreas de investigación en ciencias de la salud en donde se trabaja con la metodología bibliométrica para conocer la producción científica, la repercusión y la colaboración de la actividad científica. Hay numerosos grupos de trabajo de investigación en esta área del conocimiento, en el entorno nacional e internacional.²⁹⁵

Por solo citar a título de ejemplo algunas de las investigaciones, se han llevado a cabo sobre enfermedades concretas como enfermedad de Chagas,²⁸⁷ abscesos hepáticos,²⁹⁶ leishmaniasis,²⁹⁷ infección por el HTLV,²⁹⁸ psoriasis,²⁸³ obesidad,²⁹⁹ etc.

Hay otros estudios bibliométricos que profundizan en la actividad y producción científica de una revista a lo largo de los años, como por ejemplo la revista “Actas dermosifilográficas”²⁸³ o “Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica”²⁸⁴ o “Gastroenterología y Hepatología.”²⁸⁹ También se ha investigado en la producción científica de un país y su evolución en el tiempo, o la comparación de un país en el contexto de un área geográfica.³⁰⁰ En los últimos años dentro de la investigación empleando herramientas bibliométricas se han incorporado estrategias de colaboración y participación de redes.^{288,301}

Sin embargo, aunque la neumonía es un proceso infeccioso frecuente, realmente hay pocos estudios que se hayan analizado la producción científica de la neumonía a nivel mundial, y están limitados a una determinada área geográfica como el estudio de Head *et al.* publicado en 2015, que analiza las publicaciones sobre neumonía, en Reino Unido.³⁰² Otro estudio aislado en el campo de la neumonía es el de Wang *et al.*, que recoge los 100 artículos más citados en la NAC.³⁰³ Finalmente hay estudios bibliométricos con entidades nosológicas concretas como el estudio de la infección por el virus respiratorio sincitial o por el coronavirus de Medio Oriente.^{304,305}

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía

Existen diferencias en: la gravedad, valoración funcional, parámetros analíticos y niveles plasmáticos de citoquinas, entre los individuos ≥ 80 años que sobreviven y entre los que fallecen a los 30 días tras ingreso por NAC en la sección de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía

La producción científica en el campo de neumonía ha aumentado a lo largo de los últimos 15 años, que los principales países productores son los países con mayor renta.

OBJETIVOS

1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía

1.1. Objetivo general

- Determinar la asociación de factores clínicos y biomarcadores analíticos e inmunológicos con el pronóstico de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en pacientes octogenarios y nonagenarios que ingresan el servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante.

1.2. Objetivos específicos

- 1.2.1. Evaluar los niveles plasmáticos de las interleucinas 1β , 6, 8, 10 y $TNF\alpha$ como predictores de mortalidad a los 30 días.

- 1.2.2. Analizar la relación entre los aspectos clínicos, las escalas de comorbilidad, dependencia, índices de PSI/PORT, CURB-65 y valores analíticos con la mortalidad a los 30 días en nuestra población.
- 1.2.3. Estudiar la correlación de los niveles plasmáticos de las interleucinas 1 β , 6, 8, 10 y TNF α con factores clínicos, analíticos y escalas pronósticas de neumonía.

2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía

2.1. Objetivo general

- Describir la producción científica mundial en la neumonía indexada en la Web of Science entre los años 2001-2015.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Describir la evolución de la producción científica en el campo de la neumonía, la distribución por países y regiones geográficas en valores absolutos y ponderados por parámetros económicos y poblacionales.
- 2.2.2. Cuantificar el impacto de las publicaciones por países y regiones, categorías temáticas, así como la colaboración internacional y focos temáticos de la investigación en la neumonía según los términos MeSH.

III. METODOLOGÍA

1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía

1.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo de una cohorte de pacientes de 80 años o más hospitalizados por NAC.

1.2. Ámbito del estudio

El estudio se desarrolló en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), dependiente de la Consejería de Sanidad Universal y Salud Pública de la Comunidad Valenciana, en el período comprendido entre enero de 2014 a diciembre 2015.

Este centro hospitalario es el mayor hospital terciario de la provincia de Alicante en número de camas (797) y servicios, ya que cuenta con casi todas las especialidades médicas y quirúrgicas del sistema sanitario español. El área de salud o área de influencia de este centro hospitalario (departamento 19/Alicante-Hospital General) cubre una población de 273 000 habitantes distribuidos entre la ciudad de Alicante y otras localidades cercanas. Este hospital no cuenta con una unidad de geriatría, de forma que es el servicio de medicina interna (MIN) el encargado de la asistencia hospitalaria de la gran mayoría de patologías clínicas en la población geriátrica. Existe también un hospital de apoyo para pacientes crónicos de larga estancia dentro del área de salud, de forma que una minoría de pacientes que requieren ingreso hospitalario con previsión de estancia prolongada (en general paliativos con necesidad de un manejo clínico básico) se remiten directamente al mismo tras ser valorados en el servicio de urgencias.³⁰⁶

El servicio de MIN del HGUA tiene asignadas a su cargo 33 camas, aunque tiene un índice de ocupación de 139%. Anualmente el servicio gestiona alrededor de 1500 hospitalizaciones, donde los pacientes mayores de 80 años representan algo más del 60%.³⁰⁷

1.3. Población y tamaño muestral

A partir de una población de 340 pacientes se consideró un tamaño muestral de 115 individuos, considerando una heterogeneidad del 20% (por datos de estudios previos), para alcanzar un nivel de confianza del 90% y asumiendo un margen de error del 5%.

1.3.1. Criterios de inclusión

- Edad \geq 80 años de edad de ambos sexos.
- Pacientes hospitalizados desde urgencias a cargo del servicio de medicina interna del HGUA con impresión diagnóstica de neumonía durante el período de estudio
- Casos diagnosticados de neumonía cumpliendo los criterios establecidos por Fang *et al.* (pág. 18)⁶⁶
- Pacientes con criterios epidemiológicos de neumonía que de adquisición comunitaria según las guías de práctica clínica.⁴¹

1.3.2. Criterios de exclusión

- Datos clínicos incompletos por ausencia de información en la historia clínica electrónica.
- Pacientes que al ser reevaluados en la planta de hospitalización de medicina interna no cumplían los criterios diagnósticos de Fang *et al.*⁶⁶
- No disponibilidad de muestra sanguínea en biobanco para determinación de citoquinas.
- Consentimiento informado de biobanco no firmado por paciente o representante.
- Pacientes en los que no fue posible conocer su situación vital a los 30 días del alta hospitalaria.

1.4. Variables del estudio

Nuestro variable de resultado fue la mortalidad a los 30 días de la admisión hospitalaria. Recolectamos varias variables independientes para analizar su asociación con la variable de resultado:

- Demográfico: edad (en años) y sexo (hombre/mujer)
- Antecedentes clínicos: diabetes mellitus, hipertensión, episodios de aspiración bronquial, deterioro cognitivo, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica.
- Parámetros de bioquímica y recuento sanguíneo completo: glucosa (mg/dl), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, mL/min, calculada por CKD-EPI), sodio (mEq/L), potasio (mEq/L), proteína C reactiva (PCR mg/dL), lactato (mmol/L), hemoglobina (g/dL), pH, leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) y plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$).
- Puntuaciones pronósticas: PSI, agrupado en cinco clases según puntuación: clase I (<50 puntos), clase II (51–70 puntos), clase III (71–90 puntos), clase IV (91–130 puntos), clase V (> 131 puntos), y CURB-65 con puntaje de 1 a 5, dependiendo del número de criterios cumplidos por el paciente.
- Dependencia: con el índice de Barthel, considerando cuatro categorías según el puntaje en la escala; dependencia leve (91-99 puntos), moderada (61 a 90 puntos), grave (21 a 60 puntos) y total (≤ 20 puntos).
- Comorbilidad: con el índice de Charlson, categorizándola en tres grupos según el puntaje obtenido; ausencia de comorbilidad (0-1 puntos), comorbilidad baja (2 puntos) y alta (≥ 3 puntos).
- Agente etiológico de la NAC según estudios microbiológicos realizados.
- Citocinas: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α (pg/mL)

1.5. Recolección de datos

Los datos de cada uno de los pacientes se recogieron en una ficha diseñada para el estudio (**Anexo 6**).

1.5.1. Antecedentes personales y datos clínicos al ingreso hospitalario

La información referente a los antecedentes personales y las características clínicas de la NAC al ingreso hospitalario, se extrajo desde la historia clínica electrónica, revisando detalladamente el informe del episodio asistencial en el servicio de urgencias previo a la admisión en medicina interna y el informe de anamnesis realizado al ingreso en planta de hospitalización, ya que en este último se recogen sistemáticamente información complementaria sobre las escalas de dependencia y comorbilidad.

Los puntajes de las escalas de gravedad se recogieron del informe de urgencias y cuando no se disponía del dato se realizó su cálculo siempre y cuando se contara con todos los datos necesarios.

Para conocer los datos de tratamiento, tiempo de hospitalización, complicaciones y desenlace del episodio durante la hospitalización se realizó una detallada revisión de la evolución hospitalaria. Finalmente, en los pacientes dado de alta se validó la mortalidad a los 30 días a través del Sistema de Información Sanitaria de la Comunidad Valenciana (Abucasis).

1.5.2. Estudios de laboratorio, microbiológicos y radiológicos

Para el estudio se consideraron los valores de la bioquímica sanguínea, hemograma, coagulación y gasometría de la analítica extraída durante la valoración en el servicio de urgencias.

Respecto a los estudios microbiológicos se realizó una revisión clínica de los resultados de cada una de las muestras biológicas tomadas al paciente (cultivos de esputo, hemocultivos o datos en serología, antígenos urinarios o de microbiología molecular) estableciendo su significado en el contexto clínico.

Para la recogida de los hallazgos radiográficos se tomó en cuenta la evaluación de la radiografía de tórax realizada al ingreso por el médico internista responsable del paciente.

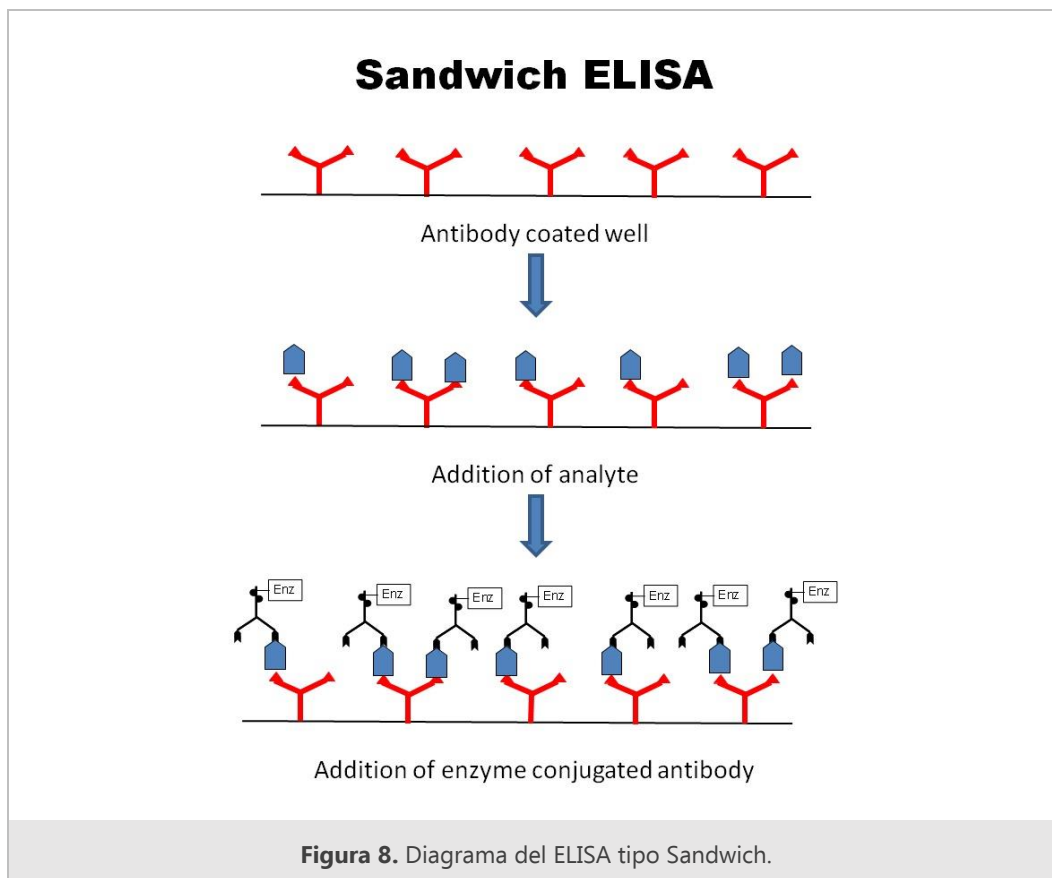
1.5.3. Determinación de citoquinas

El análisis de las citocinas se realizó sobre una muestra de sangre extraída dentro de las primeras 48 h del ingreso hospitalario. Algunos pacientes contaban además con una segunda muestra extraída 3 a 4 días después de la primera extracción. Las muestras fueron centrifugadas, congeladas a -80°C y almacenadas en el biobanco del hospital. Las citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α) se midieron mediante ELISA (Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas) tipo sándwich (**Figura 8**).

Su fundamento se basa en la captura del antígeno, en nuestro caso la citocina que se desea determinar, entre dos anticuerpos, el segundo de los cuales contiene un sustrato susceptible de ser degradado por una enzima, dando color en función de la cantidad de antígeno capturado. La alta sensibilidad y especificidad de este método permite detectar pequeñas concentraciones de interleucinas en suero, convirtiéndolo en la técnica idónea para este fin.

Para su realización se emplearon los kits comerciales ELISA Ready-SET-Go! (Affymetrix eBioscience, England). Estos kits proporcionan los reactivos necesarios para su realización, así como dos placas de 96 pocillos cada una. En ellos, el fabricante provee del protocolo que se debe seguir:³⁰⁸

1. En primer lugar, se carga la placa con 100 μl por pocillo de anticuerpo de captura diluido en un tampón de carga comercial (48 μl de anticuerpo en 12 ml de "1X Coating Buffer"). Este tampón de carga está compuesto principalmente por una solución de bicarbonato sódico y carbonato sódico. Se deja la placa incubar toda la noche a 4°C para que el anticuerpo de captura se adhiera al fondo de los pocillos.



Fuente: NCBI Bookshelf³⁰⁹

2. Al día siguiente, se vacía el contenido de la placa y se hacen 3 lavados con 250 μ l por pocillo de tampón de lavado (1X PBS, 0.05% Tween-20), previamente preparado en el laboratorio. Cada lavado consiste en llenar los pocillos con el volumen adecuado de tampón, dejar un minuto para que los pocillos se empapen, desechar el contenido de la placa y sacudir esta sobre un papel absorbente con el propósito de secarla lo mejor posible.
3. A continuación, se diluye una parte de 5X ELISA/ELISPOT Diluent en 4 partes de agua destilada (10 ml de 5X ELISA/ELISPOT en 40 ml de agua destilada). Se bloquea la placa con 200 μ l por pocillo de esta disolución y se deja incubar durante una hora a temperatura ambiente.
4. Mientras transcurre esta hora de espera, se reconstituyen los estándares liofilizados, dejándolos reposar durante 15 minutos. Para la reconstitución se emplea agua destilada, el volumen de la misma variará en función de qué

interleucina se vaya a medir, es decir, en cada kit indica el volumen necesario para reconstituir.

5. Se realiza un lavado opcional, igual a los realizados en el paso 2. En nuestro caso, siempre se llevó a cabo, con el fin de aumentar la sensibilidad de la prueba.

En este paso, se realiza la recta patrón y se añaden las muestras que se quieren incubar. La recta patrón se confeccionó a partir de una serie de diluciones, en 1X ELISA/ELISPOT Diluent, de la concentración más alta de estándar. Esta concentración variaba según la interleucina medida, viniendo explicado en el protocolo cómo hacerla en cada caso. De esta recta, se ponen 100 μ l/pocillo en las dos primeras columnas, ya que debe haber un duplicado, siendo los pocillos superiores los más concentrados y los inferiores el blanco. En el resto de la placa se añaden 100 μ l/pocillo de las muestras problema seleccionadas. Posteriormente, se incuba a 4°C durante toda la noche, con el fin de maximizar la sensibilidad.

6. Al día siguiente, se vacía el contenido de la placa y se hacen 4 lavados idénticos a los del paso 2.
7. Para continuar, se añaden 100 μ l/pocillo de la disolución del anticuerpo de detección. En todos los casos, esta disolución se prepara añadiendo 48 μ l de anticuerpo de detección a 12 ml de 1X ELISA/ELISPOT. Estos anticuerpos son anti-interleucina (anti-human IL-8, anti-human IL-6, etc.). Se deja incubar 1 hora a temperatura ambiente.
8. Se realizan 4 lavados, igual a los realizados en el paso 2. A continuación, se añaden 100 μ l/pocillo de la disolución de la enzima, en nuestro caso Avidina-HRP (Horseradish peroxidase), específica para TMB (Tetrametil-Bencidina). Para todos los kits, esta disolución se prepara añadiendo 48 μ l de enzima a 12 ml de 1X ELISA/ELISPOT. Se deja incubar 30 minutos a temperatura ambiente.
9. Se realizan 6 lavados, igual a los realizados en el paso 2, pero esta vez dejando la placa 1-2 minutos con el tampón de lavado.

10. Para que la reacción enzimática se lleve a cabo, se añaden 100 μl /pocillo de TMB (sustrato de la enzima) y se deja incubar a temperatura ambiente durante 15 minutos.
11. Por último, se añaden 50 μl /pocillo de solución de parada, H_2SO_4 2N, para detener la reacción.
12. Se lee la placa en un lector de placas de 96 pocillos Epoch 2 Microplate Reader de Biotek. La longitud de onda adecuada es 450nm, extrayendo los valores de 570nm.

1.6. Análisis estadístico

Los datos categóricos se describieron mediante recuentos absolutos y relativos y se compararon mediante la prueba de chi cuadrado. Las variables continuas se describieron usando medianas y rangos intercuartiles (RIC). Para comparar una variable continua con una variable categorial, utilizamos la prueba U no paramétrica de Mann-Whitney, y para estudiar la correlación entre dos variables continuas, utilizamos la rho de Spearman. Las variables continuas se dicotomizaron utilizando la mediana como punto de corte.

Realizamos un análisis Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Recepto (ROC) para establecer un límite para cada una de las citoquinas que permitirían la discriminación entre las personas que murieron y las que sobrevivieron. Consideramos significativos los valores de p menor de 0,05.

En el análisis multivariado, que se realizó mediante regresión logística múltiple para reducir los efectos de confusión, los valores del análisis de regresión se expresaron como odds ratios ajustados (ORa) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Utilizamos modelos de regresión logística múltiple para identificar asociaciones entre IL y mortalidad a los 30 días después del ajuste por sexo y edad, utilizando un método de selección gradual con la prueba de razón de probabilidad. La validez del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow para estimar la bondad de ajuste a los datos y su capacidad discriminatoria mediante el área debajo la curva [área under the curve] (AUC). La magnitud del efecto se

cuantificó como un odds ratio ajustado (aOR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Todos los análisis se llevaron a cabo en el software SPSS versión 23.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.). La presentación de informes del estudio se ajusta a STROBE y EQUATOR.^{310,311}

1.7. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del HGUA (**Anexo 3**). Adicionalmente se verificó el consentimiento firmado por el paciente o su representante que acreditaba la donación voluntaria de la muestra sanguínea al biobanco del hospital sobre la que se realizó las determinaciones de las citoquinas.

1.8. Financiación

El estudio se pudo financiar a través de la beca (NI-13/2012) de la Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario de Alicante (**Anexo 4**) y de la beca (UGP-14-272) de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO)-ALICANTE (**Anexo 5**).

2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía

2.1. Determinación de la población de documentos objeto de estudio

Para la realización del estudio, se optó por identificar los documentos sobre neumonía mediante el tesoro MeSH en la base de datos MEDLINE porque este es un instrumento detallado para controlar la terminología. El tesoro emplea a un equipo humano de indexadores especializados para analizar cada artículo y asignar títulos de temas médicos para ello, además de procesos automatizados para mejorar la indexación; el resultado es un sistema de clasificación altamente consistente para temas de investigación.³¹²⁻³¹⁴

El descriptor de “pneumonía” fue introducido en 1963 como una enfermedad del tracto respiratorio y del pulmón y se definió como “infección del pulmón a menudo acompañado de inflamación”.³¹⁵ Sinónimos de este descriptor (y por lo tanto también incluido en resultados de búsqueda) son “Lung Inflammation” y “Pulmonary Inflammation”. En la **Tabla 15** se recoge el árbol terminológico del MeSH “Pneumonia”.

Se identificaron los documentos que tenían asignado asignado en MEDLINE el descriptor “pneumonía” indexados a su vez en las bases de datos de la Web of Science (WoS), constituyendo éstos la población objeto de estudio.

Aunque no se estableció inicialmente ninguna limitación para la búsqueda, de cara al cálculo de los indicadores únicamente se consideraron las tipologías documentales “article” y “review”, por tratarse de los principales referentes a nivel investigador. Se limitó el análisis al período 2001-2015, ya que debido al retraso en los procesos de asignación de los descriptores MeSH a los documentos, no están actualizadas las publicaciones sobre el topic analizado de los años más recientes. Las búsquedas fueron realizadas a través de la plataforma WoS de Clarivate Analytics, que incluye la base de datos MEDLINE, el 20 de marzo de 2018.

Tabla 15. Descriptores incluidos en el término MeSH Pneumonia

All MeSH Categories	
Diseases Category	
Respiratory Tract Diseases	
Lung Diseases	
Pneumonia	
Bronchopneumonia	
Pleuropneumonia	
Pneumonia, Aspiration	(1967)
Pneumonia, Lipid	
Pneumonia, Bacterial	(1995)
Chlamydial Pneumonia	
Pneumonia of Calves, Enzootic	
Pneumonia of Swine, Mycoplasmal	
Pneumonia, Mycoplasma	
Pneumonia, Pneumococcal	
Pneumonia, Rickettsial	
Pneumonia, Staphylococcal	
Pneumonia, Necrotizing	(2017)
Pneumonia, Pneumocystis	(2004)
Pneumonia, Ventilator-Associated	(2007)
Pneumonia, Viral	(1994)

En paréntesis año de inclusión

2.2. Características bibliográficas analizadas y revisión de la homogeneidad de los datos

De cada uno de los documentos recuperados se descargaron las siguientes características bibliográficas: año de publicación, revista de publicación y categoría temática, tipología documental, autoría de los documentos, número de citas, afiliación/es institucional/es, descriptores MeSH.

A continuación, se efectuó un proceso de homogenización, unificando a United Kingdom (UK) las afiliaciones institucionales correspondientes a England, North Ireland, Scotland and Wales; y se asignaron las colectividades periféricas francesas, los territorios británicos de ultramar o las islas que no tienen entidad política

propia reconocida a nivel internacional al país correspondiente (por ejemplo los documentos firmados por French Polynesia, Guadeloupe, Martinique, New Caledonia y Reunión se asignaron a Francia, si bien se ha mantenido su vinculación geográfica a la región correspondiente). La producción científica de Taiwán, que en WoS es considerado como un país diferente de la República Democrática de China (China) y tiene un estatus político discutido a nivel internacional, se analizó por separado.

Los países responsables de las publicaciones fueron categorizados de acuerdo con su clasificación del Banco Mundial por nivel de ingresos: bajos ingresos (<USD 1025), ingresos medios bajos (USD 1026 a USD 4035), ingreso medio-alto (USD 4036 a USD 12,475), y altos ingresos (\geq USD 12,476). Cada uno de los países identificados fue asignado a una región macro geográfica (continental) según los grupos establecidos por el Banco Mundial basado en criterios geopolíticos y económicos (**Anexo 7 y Anexo 8**).³¹⁶

2.3. Cálculo de indicadores

Se obtuvieron dos tipos de indicadores:

2.3.1. Indicadores descriptivos de la evolución de la producción científica

Se analizó la evolución del número de documentos por año de publicación, agrupando la producción científica en tres quinquenios: 2001-2005; 2006-2010 y 2011-2015; y se determinaron las frecuencias de documentos publicados por países, áreas geográficas, revistas y descriptores.

Asimismo, se estimó la tasa de crecimiento de la producción científica entre el primer y el último quinquenio analizado, calculada como el número de publicaciones en el periodo 2011-2015 menos el número de publicaciones en el periodo 2001-2005 dividido entre el número de publicaciones en el período 2001-2005.

2.3.2. Producción por país ajustada a parámetros demográficos, económicos y recursos humanos dedicados a las actividades de investigación

Determinamos indicadores estandarizados de la productividad de cada país con respecto a:

- Población: número de publicaciones por millón de habitantes (Índice de población).
- Producto Interno Bruto (PIB): números de publicaciones por mil millones de dólares estadounidenses de PIB (Índice PIB).
- Ingreso Nacional Bruto (INB) per cápita: número de publicaciones por 100 dólares estadounidenses de INB per cápita (Índice INB per cápita).
- Gastos de investigación y desarrollo (I+D): Número de publicaciones por % del gasto del PIB en I+D (índice de gasto en I+D).
- Investigadores en I+D: número de publicaciones por investigador por millón de habitantes (Índice de investigadores en I+D).

Los datos se obtuvieron de las bases de datos del Banco Mundial sobre Indicadores del Desarrollo Mundial.³¹⁷ Calculamos un valor medio para cada indicador basado en los datos disponibles para el período de estudio. El análisis de limitó a los 30 países más destacados en cada uno de los indicadores analizados.

Para facilitar la comparación entre la producción científica, los indicadores demográficos y el desarrollo económico de los países, creamos cartogramas o mapas anamórficos utilizando el método Diffusion-based method for producing density-equalizing maps (DEMP), una técnica basada en el algoritmo de Gastner y Newman para visualizar procesos de evaluación comparativa mediante mapas anamórficos, de forma que el tamaño de las áreas geográficas se representa de forma proporcional al valor analizado que posee cada región.³¹⁸ Los cartogramas fueron generados con el software ScapeToad versión 1.1³¹⁹ y QGIS 3.2 versión Bonn³²⁰ a partir de un mapa mundial en formato ESRI Shapefile (SHP).³²¹

2.4. Indicadores de citas

Calculamos los siguientes indicadores de citas por revista, país y región geográfica:

- *Cita de las publicaciones*: número absoluto de citas recibidas.
- *Tasa de citas (CR)*: número de citas dividido por número de publicaciones.
- *Índice de Hirsch (Índice h)*: es una medida semicualitativa para evaluar el impacto del autor o la producción de investigación del país sobre la comunidad científica en función de la cantidad de citas que han recibido sus documentos.²⁸⁶ Es decir, es el balance entre el número de publicaciones y las citas a estas de forma que si el valor del índice h es “n”, entonces “n” publicaciones han sido citadas más de “n” veces.

Para evaluar las diferencias en las distribuciones de las publicaciones según el prestigio de las revistas, realizamos un análisis específico de una submuestra de publicaciones en revistas que ocupan el 10% superior en la clasificación del factor de impacto en sus respectivas categorías temáticas en el JCR (edición 2015). Se analizó la participación en estas "revistas prestigiosas" según la ubicación geográfica (regiones y países), nivel de colaboración y número de citas.

2.5. Indicadores de colaboración y análisis de redes

Calculamos el porcentaje de documentos producidos en colaboración internacional y la evolución por quinquenio para estimar el alcance de las prácticas de colaboración a nivel global, considerando a toda la población de documentos analizados (campo de investigación) por país y región geográfica.

Para analizar específicamente la colaboración entre países, se generaron redes de colaboración para cada uno de los tres quinquenios usando el software Pajek.³²² La distribución espacial de los nodos que representan los países de los autores (según lo determinado de sus afiliaciones institucionales), responde a la ejecución del algoritmo Kamada-Kawai en Pajek, que coloca más nodos prominentes (aquellos con una mayor cantidad de documentos y enlaces de colaboración) en el

centro del mapa, y los nodos con un número menor de publicaciones y grado de colaboración hacia la periferia. Los y vínculos entre los nodos representan coautorías entre países, es decir, una colaboración internacional de una publicación; cuanto más intensa es la colaboración, más gruesos los enlaces entre los nodos.³²³

2.6. Análisis de los principales temas abordados en la investigación

Se efectuó un análisis para identificar a partir de los términos MeSH los principales focos temáticos de investigación en el área, generando mapas de densidad utilizando el programa VOSviewer,³²⁴ con una descripción espacial de los principales términos MeSH para cada tipo de neumonía: (A) “Pneumonia, Aspiration” (B) “Pneumonia, Bacterial,” (C) “Pneumonia, Ventilator-Associated,” (D) “Pneumonia, Viral,” and (E) “Pneumonia, Pneumocystis”).

El proceso de generar y La interpretación de los mapas se realizó de la siguiente manera:

1. Generó una matriz de coocurrencias: se determinó la concurrencia para cada uno de los términos MeSH identificados en documentos generando de una matriz de valores absolutos. La asignación de dos descriptores en un solo documento implica una afinidad temática, ya que ambos aspectos se abordan simultáneamente en el mismo documento esta afinidad será más intensa a medida que se repita un mayor número de veces en la colección de documentos analizados.
2. Eliminación de descriptores genéricos: eliminamos algunos descriptores excesivamente genéricos (como “humans” or “animals”), junto con descriptores geográficos y los relacionados con grupos de edad, ya que estos descriptores mostraron relaciones de muy alta densidad, lo que complica el análisis y la interpretación de los resultados, por lo que se analizó la frecuencia de los mismos de forma específica.
3. Representación visual de la red: para establecer los principales temas que existen para cada tipo de neumonía y representarlos visualmente, la matriz



fue procesada con el programa VOSviewer, que utilizando un algoritmo de agrupamiento genera un mapa de densidad que muestra los principales términos MESH distribuidos espacialmente, identificando con diferentes colores las áreas con un mayor número de nodos interrelacionados entre sí, lo que permite identificar los focos de mayor relevancia y desarrollo a nivel investigador.³²⁵

2.7. Aspectos éticos

Debido a la naturaleza del estudio y el conjunto de datos, no fue necesario obtener consentimiento informado o la aprobación de un Comité de Ética Institucional.

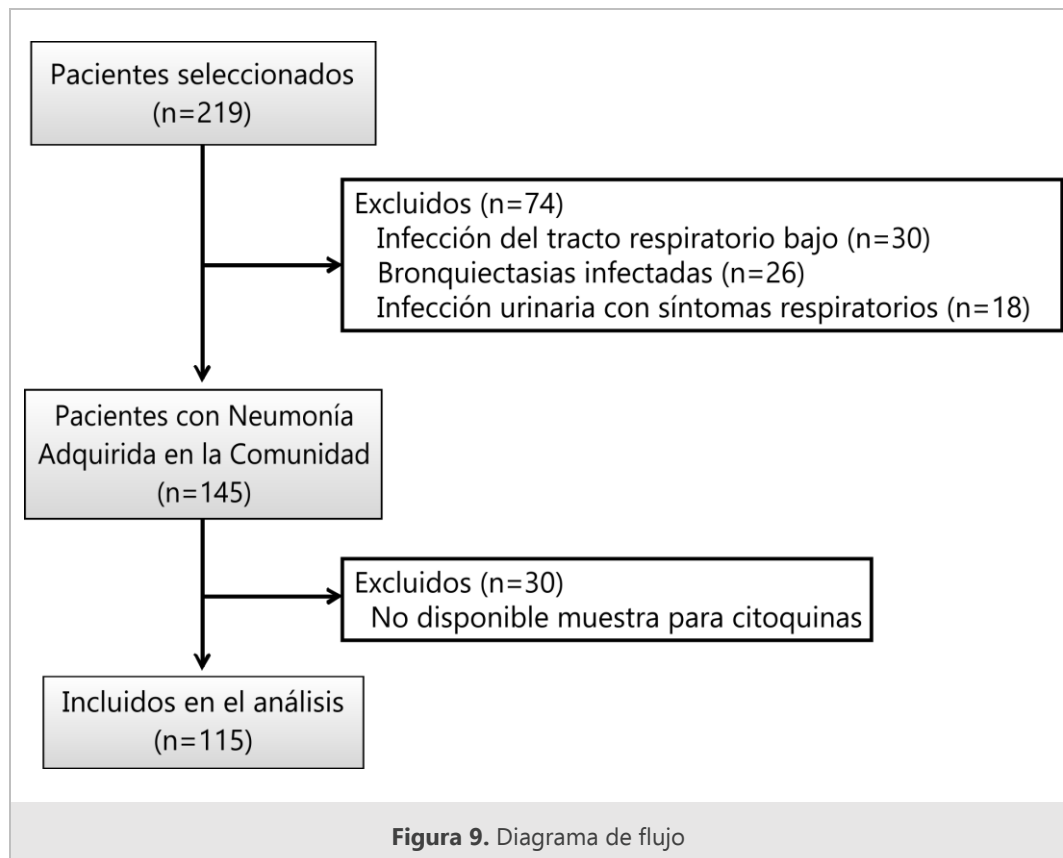
IV. RESULTADOS

1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía

1.1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio

De los 219 con sospecha inicial de NAC, fueron excluidos 74 tras descartar el diagnóstico (tenían una infección respiratoria no neumónica u otro síndrome infeccioso como infección urinaria asociando síntomas respiratorios).

Se confirmó el diagnóstico de NAC en los restantes 145 pacientes, aunque se tuvo que excluir 30 pacientes porque no se les realizó la toma de la respectiva muestra para la medición de citoquinas. Finalmente, incluimos 115 participantes como se recoge en el diagrama de flujo (**Figura 9**).



1.2. Características epidemiológicas de los pacientes de edad avanzada con neumonía

En la **Tabla 16** se recogen las principales características de los pacientes incluidos en el estudio. La mediana de edad de los pacientes fue de 86 años, 62 (53,9%) eran varones. De todos los pacientes incluidos 53,9% tenían neumonía por aspiración y 19,1% tenían neumonía asociada a cuidados de la salud,

Tabla 16. Características epidemiológicas de los pacientes

Variables epidemiológicas	Total
Total de pacientes con NAC	115 (100%)
Edad en años, mediana (RI)	86 (83-89)
Sexo, varón, n° (%)	62 (53,9)
Institucionalizado, n° (%)	22 (19,1)
Pacientes con NAS, n° (%)	62 (53,9)

NAC- Neumonía Adquirida en la Comunidad; *NACS-* neumonía asociada a cuidados sociosanitarios; *NAS-* neumonía por aspiración; *RI-* rango intercuartílico.

1.3. Comorbilidades de los pacientes de edad avanzada con neumonía

La gran mayoría de los pacientes tenían alguna comorbilidad, cabe destacar que el 81,7% eran hipertensos, el 45,6% tenían una insuficiencia cardiaca crónica de base, el 42,6% demencia, el 33,9% insuficiencia renal y el 27% EPOC. Además, cabe destacar que el 49,6% tenía desorientación a su ingreso (**Tabla 17**).

Tabla 17. Comorbilidades y grado de dependencia de los pacientes

Comorbilidad y dependencia	Total
Comorbilidades, n° pacientes (%)	
Hipertensión arterial	94 (81,7)
Insuficiencia cardiaca crónica	52 (45,5)
Demencia	49 (42,6)
Diabetes mellitus tipo 2	42 (36,5)
Enfermedad renal crónica	39 (33,9)
EPOC	31 (27,0)
Obesidad	19 (16,59)
Grado de comorbilidad y dependencia, n° pacientes (%)	
Puntuación de ICC, mediana (RIC)	5 (6-9)
ICC ≥3	106 (92,2%)
Índice de Barthel, mediana (RIC)	30 (5-65)
Índice de Barthel < 20 puntos	61 (56,0)

EPOC- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; *ICC-* Índice de Comorbilidad de Charlson.; *RIC-* rango intercuartílico.

La mediana del índice de Barthel era de 30 puntos y el 56% tenía un índice de Barthel menor de 20 puntos. La mediana de la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson era de 5 y el 92,2% tenían una puntuación ≥ 3 (Tabla 17).

1.4. Manifestaciones clínicas de los pacientes de edad avanzada con neumonía

En la Tabla 18 se describen las manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes al ingreso hospitalario; la disnea fue el síntoma más frecuente, presente en el 82,6% de los pacientes, seguida por la tos (67,8%), fiebre y desorientación con igual frecuencia (55,7%) y expectoración (49,6%).

En cuanto a las constantes vitales la mediana de frecuencia cardiaca fue de 94 latidos por minuto, la de frecuencia respiratoria 32 respiraciones por minuto, la tensión arterial sistólicas de 125 mmHg y la diastólicas de 67 mmHG, mientras que la mediana de temperatura fue de 36,7°C y la saturación de oxígeno de 91%.

Tabla 18. Manifestaciones clínicas de los pacientes

Datos clínicos y constantes vitales	
Síntomas y signos n° (%)	
Tos	78 (67,8)
Expectoración	57 (49,6)
Fiebre	64 (55,7)
Disnea	95 (82,6)
Desorientación	57 (49,6)
Constantes vitales, mediana (RIC)	
Frecuencia cardiaca, (latidos por minuto)	94,0 (83,0-112,5)
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	32 (28-36)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	125 (103,5-145)
Tensión arterial diastólica (mmHg)	67 (59-79)
Tensión arterial media (mmHg)	89,5 (77-97,9)
Temperatura (°C)	36,7 (36-37,5)
Saturación de oxígeno (%)	91 (87-94)

1.5. Escalas de gravedad de los pacientes de edad avanzada con neumonía

La escala de gravedad de los pacientes estudiados está recogida en la Tabla 19, donde se observa que el 54,6% de los pacientes tenía una clase V en la escala PSI y el 57,4% un puntaje ≥ 3 en la escala de CURB-65.

Tabla 19. Escalas de gravedad de los pacientes

Severidad de la neumonía	Total
PSI score, mediana (RIC)	139 (119-172)
PSI clase V, n° (%)	63 (54,8%)
CURB-65 score, mediana (RIC)	3 (2-3)
CURB-65 puntaje ≥ 3, n° (%)	66 (57,4%)

1.6. Parámetros analíticos de los pacientes de edad avanzada con neumonía

Los parámetros analíticos de los pacientes con neumonía están recogidos en la **Tabla 20**. Se muestran los valores de la mediana y el rango intercuartílico.

Tabla 20. Valores analíticos de los pacientes

Parámetros analíticos	Mediana (RIC)
Hemograma	
Leucocitos (x10 ³ /μl)	13,09 (9,93-17,06)
Neutrófilos (x10 ³ /μl)	10,21 (7,86-14,15)
Linfocitos (x10 ³ / μl)	1 (0,64-1,73)
Hemoglobina (g/dl)	12,10 (10,70-13,10)
Hematocrito (%)	37 (33-40)
Plaquetas (x10 ³ / μl)	237 (180-290)
Bioquímica	
Glucosa (mg/dL)	148 (117-198)
Urea (mg/dL)	68 (47,30-108)
Creatinina (mg/dL)	1,28 (0,95-1,89)
eFG (mL/min/1,73 m ²)	51 (33-72)
Sodio (mEq/L)	140 (135-143)
PCR (mg/dL)	15 (6,70-24,81)
Gasometría arterial	
pH arterial	7,42 (7,37-7,469)
pO ₂ (mmHg)	62,50 (52,75-83,75)
Lactato (mmol/L)	2,30 (1,70-3,20)

eFG= filtrado glomerular estimado; PCR= proteína C reactiva

1.7. Datos microbiológicos de la neumonía en los pacientes de edad avanzada

En el 74,8% de los pacientes no se llegó a establecer un diagnóstico etiológico. El 11,3% tuvo neumonía asociada a la influenza, el 9,6% neumonía neumocócica y el 2,6% una coinfección de neumonía neumocócica e influenza.

Respecto a la positividad de los estudios microbiológicos, la RCP del virus de la influenza en aspirado nasofaríngeo fue positiva en el 18,3 % de los pacientes, los cultivos de esputo en el 15,7%, el antígeno urinario de neumococo en el 9,6% y los hemocultivos en el 7% (**Tabla 21**).

Tabla 21. Etiología de la NAC y estudios microbiológicos

Patógenos y estudios microbiológicos	
Etiología de la neumonía, n° (%)	
Infección neumocócica	11 (9,6)
Influenza	13 (11,3)
Coinfección neumocócica e influenza	3 (2,6)
Otros*	8 (7,0)
No diagnóstico etiológico	86 (74,8)
Hemocultivos, n° (%)	
Positivos	8 (7,0)
Negativos	58 (50,4)
No solicitados/no extraídos	49 (42,6)
Cultivos de esputo, n° (%)	
Positivos	18 (15,7)
Negativos	21 (18,3)
No solicitados/no extraídos	76 (66,1)
Antígenos urinarios de neumococo, n (%)	
Positivos	11 (9,6)
Negativos	93 (80,8)
No solicitados/no extraídos	11 (9,6)
RCP de virus de influenza**, n (%)	
Positiva	21 (18,3)
Negativa	23 (20,0)
No solicitada/no extraída	70 (60,87)

RCP= reacción en cadena de la polimerasa

**Pseudomonas aeruginosa* (n=3), *Escherichia coli* (n=1), *Rothia mucilaginosa* (n=1), *Klebsiella pneumonia* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=1), *Enterococcus spp.* (n=1).

** En aspirado nasofaríngeo

1.8. Radiología de la neumonía en los pacientes de edad avanzada

En la **Tabla 22** se puede observar que el 55,65% de los pacientes presentó una afectación multilobar en la radiografía de tórax realizada al ingreso hospitalario, contra el 44,35% en que la afectación fue unilobar.

Tabla 22. Afectación radiológica en los pacientes

Radiografía simple de tórax	
Lóbulos afectados, n (%)	
Unilobar	52 (44,35)
Multilobar	64 (55,65)

1.9. Perfil de las citocinas de los pacientes de edad avanzada con neumonía

La mediana de los valores de las citoquinas estudiadas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y TNF α ** están recogidos en la **Tabla 23**.

Tabla 23. Valores plasmáticos de citoquinas de los pacientes

Citoquinas	
IL-1 β (pg/mL) mediana (RIC)	0,51 (0,25-3,54)
IL-6 (pg/mL) mediana (RIC)	17,27 (7,73-35,67)
IL-8 (pg/mL) mediana (RIC)	18,94 (10,33-34,00)
IL-10 (pg/mL) mediana (RIC)	13,00 (5,59-23,93)
TNF α ** (pg/mL) mediana (RIC)	0,00 (0,34-2,87)

IL= interleucina; RIC= rango intercuartílico; TNF= factor de necrosis tumoral

1.10. Correlación de los valores de citocinas entre ellas y con los parámetros clínicos epidemiológicos de los pacientes de edad avanzada con neumonía

En la **Tabla 24** se analiza la relación entre los niveles plasmáticos de las citocinas; así, los niveles de IL-10 se correlacionaron de manera significativa y moderada con los de IL-1 β ($p < 0,001$) y los de IL-6 ($p < 0,001$); y se correlacionaron significativamente y débilmente con los niveles de IL-8 ($p = 0,009$). Además, los niveles de IL-1 β se correlacionaron débilmente con IL-6 ($p = 0,012$) e IL-8 ($p = 0,023$).

Tabla 24. Correlación de Spearman entre los niveles de citoquinas y las variables continuas

	IL-1 β	IL-6	IL-8	IL-10	TNF α
Citoquinas (pg/mL)					
IL-1 β	-	0,233*	0,211*	0,441**	0,116
IL-6	-	-	0,274**	0,338**	0,112
IL-8	-	-	-	0,243**	0,232*
IL-10	-	-	-	-	0,083
TNF α ***	-	-	-	-	-
Variables continuas					
Edad (años)	0,010	0,114	-0,004	0,028	0,074
Puntaje escala Barthel	-0,025	0,063	-0,033	-0,114	-0,196*
Puntaje PSI	-0,016	0,053	0,179	0,146	0,002
Puntaje CURB-65	0,155	0,060	-0,038	0,322**	0,022
Urea (mg/dL)	0,029	0,099	0,192*	0,207*	0,033
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	-0,103	-0,049	-0,151	-0,174	0,045
Creatinina (mg/dL)	0,125	0,087	0,169	0,233*	-0,032
Sodio (mEq/L)	-0,053	-0,052	0,090	0,041	0,071
Proteína C reactiva (mg/dL)	-0,052	0,037	-0,032	-0,007	-0,105
Leucocitos (x10 ³ / μ L)	0,055	0,032	0,010	0,040	0,043
Lactato (mmol/L) mediana	-0,010	-0,060	0,185	0,077	0,156

IL= interleucina; PSI= pneumonia severity index; TNF= factor de necrosis tumoral

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

*** $n = 112$

Luego estudiamos la correlación entre las variables continuas y las citocinas (**Tabla 24**), observando una moderada correlación entre los niveles de IL-10 y la

puntuación CURB-65 ($p < 0.001$) y una correlación débil entre los niveles de IL-10 y los niveles de creatinina ($p = 0,012$) y los niveles de urea ($p = 0,032$). Se encontraron otras correlaciones débiles entre los niveles de IL-8 y urea ($p = 0,049$) y entre los niveles de IL-6 y el número de plaquetas ($p = 0,047$). Los valores de TNF- α se correlacionaron negativamente con el índice de Barthel ($p = 0,032$).

1.11. Tratamiento de la neumonía en los pacientes de edad avanzada

En cuanto al tratamiento recibido, el 51,3% de los pacientes fueron tratados con quinolonas, 35,7% con cefalosporinas, 32,2% con carbapenemes y 36,5% con una combinación de estos antibióticos (Tabla 25).

Tabla 25. Tratamiento antimicrobiano

Tratamiento y esquema	
Antimicrobianos, n° (%)	
Carbapenemes	37 (32,2%)
Cefalosporinas	41 (35,7%)
Quinolonas	59 (51,3%)
Amoxicilina/clavulánico	13 (11,3%)
Piperacilina tazobactam	3 (2,6%)
Macrólido	8 (7%)
Esquema de tratamiento, n° (%)	
Monoterapia	73 (63,5)
Combinación	42 (36,5)

1.12. Evolución de los pacientes de edad avanzada con neumonía

Como se observa en la Tabla 26, la mediana de estancia hospitalaria de los 115 pacientes estudiados fue de 10 días (RIC de 6 a 16 días). Precisaron reingreso hospitalario un total de 11 (9,6%) pacientes.

Del total de pacientes, 67% fueron dados de alta hospitalaria y la mayoría al domicilio (56,5%), aunque una parte de estos (23,5%) fue remitido para seguimiento domiciliario por la Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHD). El resto de altas hospitalarias tuvo como destino final una residencia/centro geriátrico (9,6%) y solo en 1 caso (0,9%) el paciente fue trasladado a otro hospital para continuar su tratamiento.

Fallecieron un total de 45 pacientes (39,1%) a los 30 días de admisión hospitalaria; de los que 16 (13,9%) lo hicieron dentro de los primeros 7 días. De los 45 pacientes fallecidos, 38 (33,0%) murieron durante la hospitalización y el resto tras el alta hospitalaria; 5 (4,4%) en el domicilio y 2 (1,7%) en una residencia/centro geriátrico.

Tabla 26. Evolución hospitalaria de los pacientes

Estancia, reingreso, alta y mortalidad	
Estancia y reingreso hospitalario	
Estancia hospitalaria en días, mediana (RIC)	10 (6-16)
Reingreso hospitalario, n° (%)	11 (9,6)
Alta hospitalaria, n° (%)	
A domicilio y seguimiento MAP	38 (33,0)
A domicilio y UHD	27 (23,5)
A residencia /centro geriátrico	11 (9,6)
A otro hospital	1 (0,9)
Mortalidad global, n° (%)	
A los 30 días	45 (39,1)
A los 7 días	16 (13,9)
Mortalidad a los 30 días, n° (%)	
Durante hospitalización inicial	38 (33,0)
En domicilio tras alta hospitalaria	5 (4,4)
En residencia tras alta hospitalaria	2 (1,7)

MAP= médico de atención primaria; RIC= rango intercuartílico; UHP= unidad de hospitalización domiciliaria

1.13. Factores clínico-epidemiológicas de los pacientes de edad avanzada con neumonía fallecidos a los 7 y 30 días

Las variables clínico-epidemiológicas más significativas, relacionadas con la mortalidad a los 7 y 30 días se muestran en la **Tabla 27**.

La mortalidad fue mayor en hombres y en los pacientes con estratificación PSI clase V y CURB-65 ≥ 3 , tanto a los 7 como a los 30 días. No hubo diferencias con los casos de neumonía aspirativa, ni con el tipo de comorbilidad, ni el grado de la misma (ICC ≥ 3), excepto en el caso de la diabetes mellitus, ya que en el grupo de los pacientes que fallecieron a los 30 días de admisión el 24,4% eran diabéticos, mientras que en el grupo de los que sobrevivieron lo eran el 44,3% (p=0,031).

Tabla 27. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes fallecidos a los 7 y 30 días

	Mortalidad a los 7 días			Mortalidad a los 30 días		
	Si (n=16)	No (n=99)	p-valor	Si (n= 45)	No (n=70)	p-valor
<i>Edad en años, mediana (RIC)</i>	87 (82,90)	86 (83,89)	0,467	87 (83,89)	86 (82,88)	0,231
<i>Sexo, varón, n° (%)</i>	13 (81,3)	49 (49,5)	0,018	30 (66,7)	32 (45,7)	0,022
<i>Institucionalizados, n° (%)</i>	4 (25)	18 (18,2)	0,364	8 (17,8)	14 (20)	0,831
<i>Estancia hospitalaria en días, mediana (RI)</i>	4 (3,25-5)	11 (8-17)	NA	11 (5- 18,5)	10 (7- 15)	NA
<i>NAS, n° (%)</i>	7 (43,8)	55 (55,6)	0,379	28 (45,2)	34 (48,6)	0,152
Comorbilidades, n° (%)						
Diabetes mellitus	4 (25)	38 (38,4)	0,302	11 (24,4)	31 (44,3)	0,031
Hipertensión arterial	14 (87,5)	80 (80,8)	0,405	38 (84,4)	56 (80)	0,547
EPOC	4 (25)	27 (27,3)	0,559	13 (28,9)	18 (25,7)	0,708
Insuficiencia cardíaca congestiva	8 (50)	44 (44,4)	0,679	23 (51,1)	29 (41,4)	0,309
Enfermedad renal crónica	7 (43,8)	32 (32,3)	0,370	18 (40)	21 (30)	0,260
Demencia	6 (37,5)	43 (43,4)	0,656	19 (42,2)	30 (42,9)	0,946
Obesidad	1 (6,3)	18 (18,2)	0,210	5 (11,19)	14 (20,0)	0,210
Dependencia y comorbilidad, n° (%)						
Índice de Barthel < 20 puntos	5 (33,3)	56 (59,6)	0,057	24 (54,5)	37 (56,9)	0,806
ICC ≥3	15 (93,8)	91 (91,9)	0,636	42 (93,3)	64 (91,4)	0,920
Gravedad de la neumonía, n° (%)						
PSI clase V	13 (81,3)	50 (50,5)	0,022	33 (73,3)	30 (42,9)	0,001
CURB-65 puntaje ≥ 3	14 (87,5)	52 (52,5)	0,009	35 (77,8)	31 (44,3)	<0,001

ICC= índice de comorbilidad de Charlson; NA= no aplicable; PSI= pneumonia severity index; RIC= rango intercuartílico;

1.14. Factores analíticos, microbiológicos, y radiológicos de los pacientes de edad avanzada con neumonía fallecidos a los 7 y 30 días

En la **Tabla 28**, donde se describen analizan las variables analíticas más relevantes, microbiológicas y radiológicas en relación con la mortalidad en los pacientes, se observa que los pacientes que fallecieron tanto a los 7 como a los 30 días presentaron niveles más elevados de urea (≥ 68 mg/dL), de creatinina ($\geq 1,28$ mg/dL) y sodio (≥ 140 mEq/L). El eFG ≤ 50 mL/min/1,73 m² en estos pacientes se asoció solo a mortalidad a 30 días.

De los pacientes que fallecieron a los 30 días el 17,8% tenía infección neumocócica y de los que sobrevivieron únicamente el 4,3%; estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0,023). Por otro lado, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que presentaron neumonía por virus de la influenza o por el resto de agentes etiológicos tipificados.

Respecto al grado de afectación radiológico multilobar, tampoco observamos diferencias entre los individuos que fallecieron y los que sobrevivieron a la NAC.

Tabla 28. Características bioquímicas, microbiológicas, y radiológicas de los pacientes fallecidos a los 7 y 30 días

	Mortalidad a los 7 días			Mortalidad a los 30 días		
	Si (n=16)	No (n=99)	p-valor	Si (n= 45)	No (n=70)	p-valor
Hemograma y bioquímica, n (%)						
Leucocitos $\geq 13,0 \times 10^3/\mu\text{l}$	10 (62,5)	49 (49,5)	0,334	20 (33,9)	39 (55,7)	0,284
Glucosa ≥ 148 mg/dL	10 (62,5)	46 (46,5)	0,234	23(51,1)	33 (47,1)	0,678
Urea ≥ 68 mg/dL	14 (87,5)	45 (45,5)	0,002	31 (68,9)	28 (40,0)	0,002
Creatinina $\geq 1,28$ mg/dL	12 (75)	46 (46,5)	0,034	30 (66,7)	28 (40,0)	0,005
eFG ≤ 50 mL/min/1,73 m ²	11 (68,8)	47 (47,5)	0,114	29 (64,4)	29 (41,4)	0,016
Sodio ≥ 140 mEq/L	11 (68,8)	43 (43,4)	0,060	31 (68,9)	23 (32,9)	0,001
PCR ≥ 15 mg/dL,	8 (50)	50 (50,5)	0,970	25 (55,6)	33 (47,1)	0,379
Lactato $\geq 2,3$ mmol/L	11 (68,8)	53 (53,5)	0,256	29 (64,4)	35 (50,0)	0,079
Etiología de la neumonía, n° (%)						
Infección neumocócica	1 (6,3)	10 (10,1)	0,527	8 (17,8)	3 (4,3)	0,023
Influenza	2 (12,5)	11 (11,1)	0,571	5 (11,1)	8 (11,4)	0,965
Otros*				0 (0,0)	8 (11,4)	0,622
Radiografía, multilobar, n° (%)						
	6 (37,5)	26 (26,3)	0,258	15 (33,3)	17 (24,3)	0,291

eFG= filtrado glomerular estimado; PCR= proteína C reactiva

*Otros patógenos: *Pseudomonas aeruginosa* (n=3), *Escherichia coli* (n=1), *Rothia mucilaginosa* (n=1), *Klebsiella pneumonia* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=1), *Enterococcus spp.* (n=1).

1.15. Niveles plasmáticos de las citocinas de los pacientes de edad avanzada que fallecieron por NAC

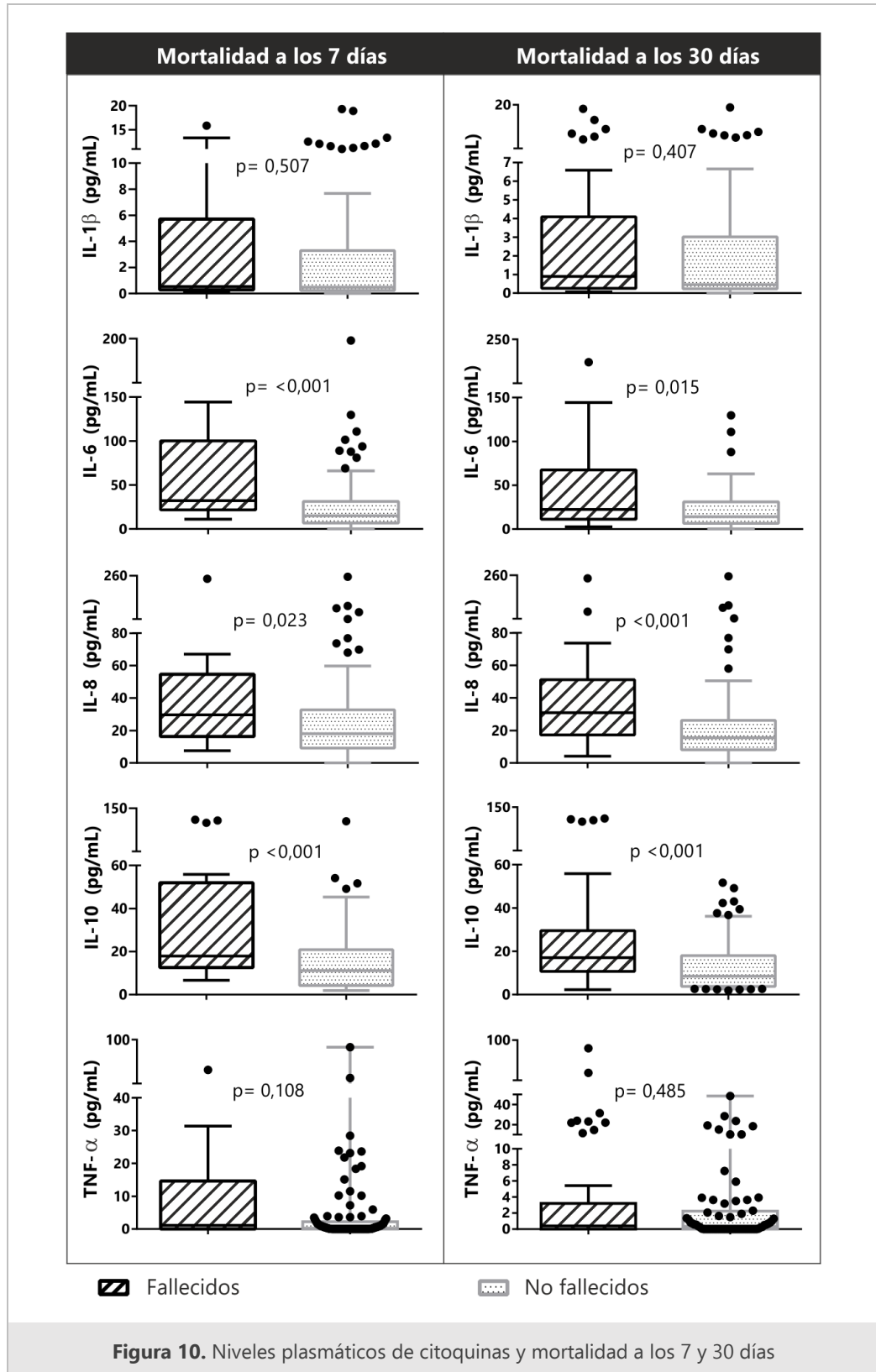
En la **Tabla 29** se detallan los niveles plasmáticos de las citoquinas analizadas (en mediana y rango intercuartílico) entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron a la NAC a los 30 días. Se observa que, si bien en todos los casos los valores de las citoquinas fueron más elevados en los pacientes que fallecieron a los 30 días, solo se observan diferencias significativas entre ambos grupos para la IL-6 ($p=0,015$), IL-8 ($<0,001$) e IL-10 ($<0,001$).

Tabla 29. Niveles plasmáticos de citoquinas de los pacientes que fallecieron y de los que sobrevivieron a la NAC a los 30 días

	Total (n=115)	Mortalidad a los 30 días		p-valor
		Si (n=45)	No (n=70)	
IL-1 β (pg/mL), mediana (RIC)	0,51 (0,25; 3,54)	0,95 (0,25; 4,09)	0,44 (0,26; 3,11)	0,407
IL-6 (pg/mL), mediana (RIC)	17,27 (7,73; 35,67)	21,76 (11,25; 60,75)	14,2 (6,50; 31,14)	0,015
IL-8 (pg/mL), mediana (RIC)	18,94 (10,33; 34,00)	28,86 (17,24; 51,17)	15,61 (8,86; 25,61)	<0,001
IL-10 (pg/mL), mediana (RIC)	13,00 (5,59; 23,93)	16,82 (10,74; 28,60)	8,43 (3,86; 17,28)	<0,001
TNF- α * (pg/mL), mediana (RIC)	0,34 (0,00; 2,87)	0,40 (0,00; 3,11)	0,29 (0,00; 2,19)	0,485

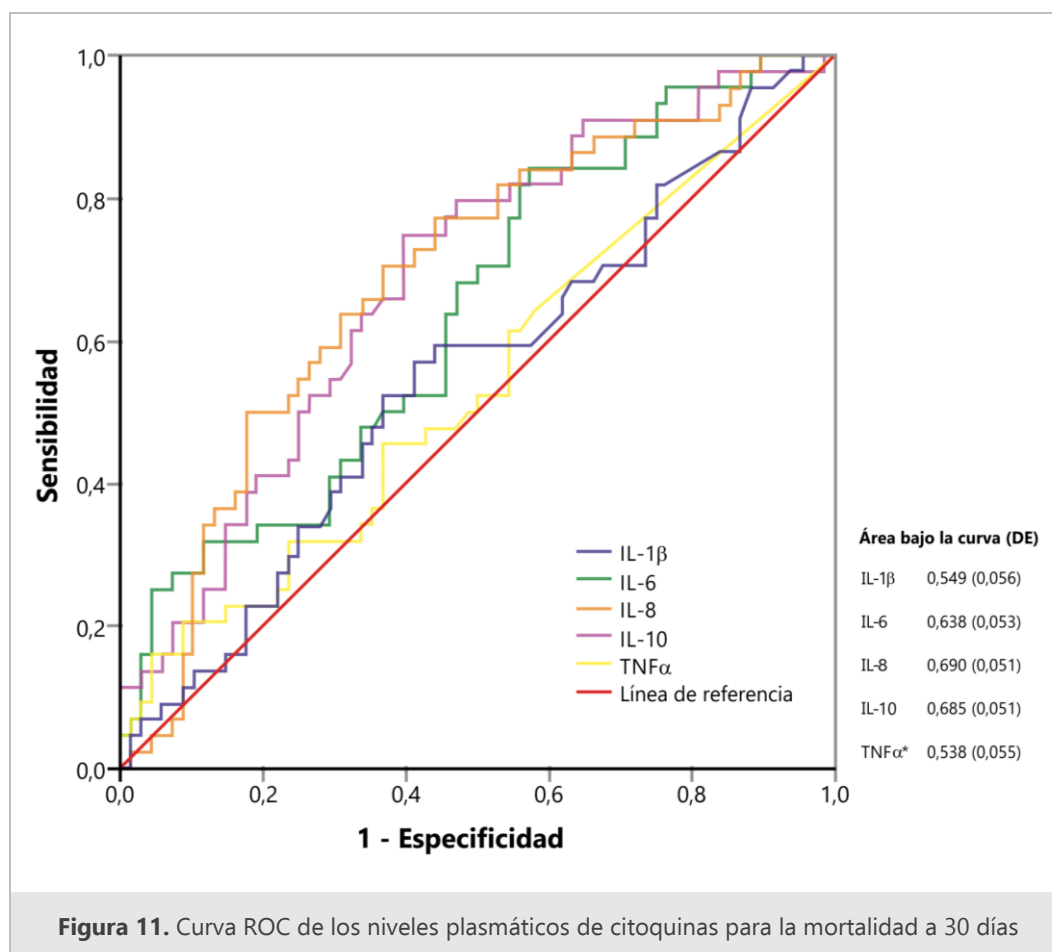
IL= interleucina; RIC= rango intercuartílico

*total (n=112), no fallecidos (n=44), fallecidos (n=68)



La **Figura 10** muestra los niveles de citoquinas de pacientes que murieron dentro de los 7 días a los 30 días. En ambos casos, los pacientes que fallecieron tenían niveles plasmáticos significativamente más altos de IL-6 ($p < 0,001$ vs. $p = 0,01$), IL-8 ($p = 0,02$ vs. $p < 0,001$) e IL-10 ($p < 0,001$, lo mismo en ambos) que los que sobrevivieron; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-1 β ni de TNF- α entre ambos grupos.

Además, en el análisis de las curvas ROC, IL-6, IL-8 e IL-10 alcanzaron significación estadística para la discriminación de la mortalidad a los 30 días, con valores de AUC de 0,638, 0,69 y 0,685, respectivamente para los siguientes puntos de corte: 14,41 pg/ml (IL-6), 19,00 pg/ml (IL-8) y 11,29 pg/ml (IL-10), tal como se observa en la **Figura 11**.



La sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y las razones de probabilidad se muestran en la **Tabla 30**.

Tabla 30. Puntos de corte para la discriminación de mortalidad por NAC a los 30 días

Citoquinas	Punto de corte (pg/mL)	p-valor	S	E	VPP	VPN	RVP	RVN
IL-6	14,42	0,032	0,68	0,51	0,48	0,72	1,42	0,60
IL-8	19,00	0,001	0,71	0,64	0,56	0,78	1,99	0,45
IL-10	11,29	0,001	0,76	0,59	0,54	0,79	1,82	0,42

S- sensibilidad; *E-* especificidad; *VPP-* valor predictivo positivo; *VPN-* valor predictivo negativo; *RVP-* razón de verosimilitud positiva; *RVN-* razón de verosimilitud negativa.

En la **Tabla 31** se muestra que hubo una mortalidad significativamente mayor en los pacientes con niveles plasmáticos de IL-6 \geq 14,42 pg/mL (68,9% vs. 48,6%; $p=0,04$), de IL-8 \geq 19 pg/mL (71,1% vs. 35,7%; $p<0,001$), así como de IL-10 \geq 11,29 pg/mL (75,6% vs. 41,4%; $p<0,001$).

Tabla 31. Citoquinas y mortalidad a los 30 días

Citoquinas*, n° (%)	Mortalidad a los 30 días		p-valor
	Si (n= 45)	No (n=70)	
IL-6 \geq 14,42 pg/mL	31 (68,9)	34 (48,6)	0,04
IL-8 \geq 19 pg/mL	32 (71,1)	25 (35,7)	<0,001
IL-10 \geq 11,29 pg/mL	34 (75,6)	29 (41,4)	<0,001

IL- interleucina

* Punto de corte calculado para la mortalidad a 30 días. IL-1 β y TNF- α no incluidos porque no mostraron significación estadística en el análisis

1.16. Análisis de regresión logística del riesgo de mortalidad a los 30 días de los pacientes de edad avanzada con neumonía

En un análisis exploratorio multivariable, probando asociaciones con mortalidad a los 30 días, introducimos IL-8, IL-10, edad y sexo en el modelo de regresión logística.

Observamos asociaciones independientes entre mortalidad a los 30 días y edad, sexo masculino, valores de IL-8 de 19 pg/ml o más y valores de IL-10 de 11,29 pg/ml o más (**Tabla 32**). En este modelo, el valor p para la prueba de bondad de ajuste de



Hosmer-Lemeshow fue de 0,442, con un AUC de 0,79 (lo que significa una buena capacidad predictiva)

Tabla 32. Análisis de regresión multivariante del riesgo de mortalidad a 30 días en octogenarios y nonagenarios con NAC

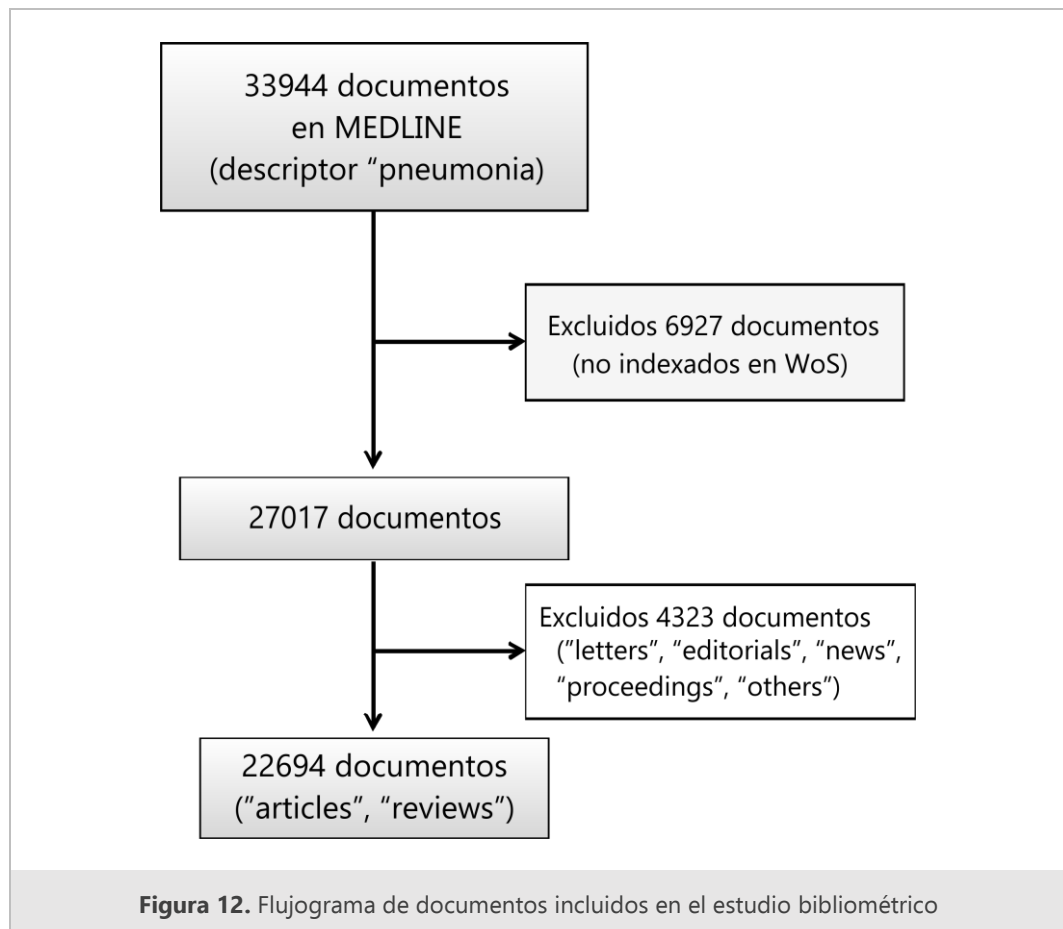
	ORa (95% IC)	p-valor
Edad, años	1,13 (1,02 – 1,26)	0,017
Sexo, varón	2,85 (1,14 – 7,14)	0,026
IL-8 \geq 19 pg/mL	4,09 (1,67 – 10,01)	0,002
IL-10 \geq 11,29 pg/mL	4,00 (1,58 – 10,12)	0,003

IL= interleucina; ORa= odds ratio ajustada; IC= intervalo de confianza

2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía

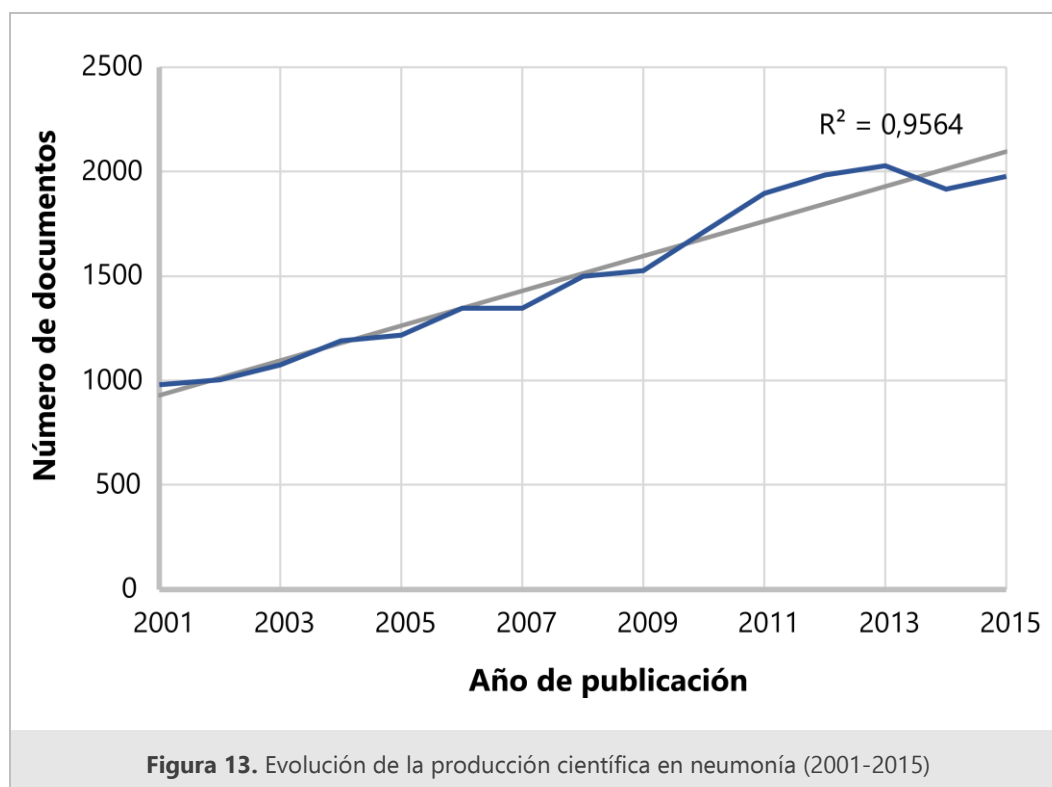
2.1. Documentos incluidos en el estudio bibliométrico de neumonía

Se identificaron 33944 documentos publicados entre 2001 y 2015 a los que se asignó el descriptor “pneumonia” en la base de datos MEDLINE, de los cuales 27017 (79,59%) estaban a su vez indexados en las bases de datos de la WoS. De esos documentos, 20918 (77,44%) fueron clasificados como artículos y 1776 (6,57%) como revisiones, por tanto, a partir de los 22694 documentos correspondientes a “articles” y “reviews” se calcularon todos los indicadores y se efectuaron los análisis que se presentan a continuación. Se excluyeron las letters (n=2213; 8,19%), editorials (n = 1998; 7,39%), news (n=58; 0,21%), proceedings (n= 17; 0,06%) y others (n=31, 0.11%). La **Figura 12** corresponde al flujograma de este proceso.



2.2. Evolución cronológica de la producción científica en neumonía

El número de documentos ha pasado de 981 en el año 2001 a 1977 en el año 2015. En la **Figura 13** se puede ver la evolución anual de la producción científica, que se ajusta a un modelo de crecimiento lineal con un R^2 de 0,956 y que ha experimentado un incremento del 200% en el conjunto del período analizado.



2.3. Evolución por países y región geográfica de la producción científica en neumonía

En las **Tabla 33** observamos que el país con mayor número de documentos fue EE.UU. (30,16%) seguido de lejos por Reino Unido (5,63%), Japón (5,46%), Alemania (5,33%) y Francia (5,27%). Aunque EE.UU. ocupa la primera posición en todos los períodos, ha experimentado un descenso de su aporte relativo, que ha pasado del 34,76% de los documentos en el quinquenio 2001-2005 al 27,14% en el quinquenio 2011-2015. Destaca en cambio, el aumento de China que ha pasado del 0,96% en el primer quinquenio (ocupando la posición 22) al 6,27% en el tercer quinquenio

(ocupando la segunda posición) (incremento del 1234%); también se ha observado un aumento del peso de Corea del Sur, que ha pasado de aportar el 1,10% de los documentos en el primer quinquenio (posición 19) al 2,39% en el tercer quinquenio (posición 12) (incremento 344%), al igual que de Taiwán y Brasil, que han pasado del 0,99% y 1,14%, respectivamente, en el primer quinquenio, al 2,24% y 2,37% en el tercero, lo que supone un incremento del 363% en el caso de Taiwán y del 323% de Brasil.

Tabla 33. Los 30 países con más publicaciones en neumonía por quinquenio

Países	Total Nº doc. %	*Δ	Países	2001-2005 Nº doc. %	Países	2006-2010 Nº doc. %	Países	2011-2015 Nº doc. %
EE.UU.	8735 38,49	-4,61	EE.UU.	2248 41,13	EE.UU.	2907 39,14	EE.UU.	3580 36,52
Reino Unido	1629 7,18	-0,03	Francia	417 7,63	Alemania	521 7,01	China	827 8,44
Japón	1581 6,97	1,22	Reino Unido	403 7,37	Japón	518 6,97	Japón	725 7,40
Alemania	1544 6,80	-0,62	Alemania	388 7,10	Reino Unido	512 6,89	Reino Unido	714 7,28
Francia	1527 6,73	-1,39	Japón	338 6,18	Francia	498 6,71	Alemania	635 6,48
España	1251 5,51	-0,01	España	297 5,43	España	423 5,70	Francia	612 6,24
China	1126 4,96	7,31	Canadá	290 5,31	Canadá	361 4,86	España	531 5,42
Canadá	1091 4,81	-0,82	Países Bajos	205 3,75	Italia	298 4,01	Canadá	440 4,49
Países Bajos	911 4,01	0,61	Italia	160 2,93	Países Bajos	279 3,76	Países Bajos	427 4,36
Italia	859 3,79	1,16	Australia	150 2,74	China	237 3,19	Italia	401 4,09
Australia	734 3,23	0,92	Suiza	128 2,34	Australia	225 3,03	Australia	359 3,66
Brasil	600 2,64	1,84	Bélgica	87 1,59	Brasil	213 2,87	Corea del Sur	315 3,21
Suiza	541 2,38	-0,06	Suecia	84 1,54	Suiza	190 2,56	Brasil	313 3,19
Corea del Sur	534 2,35	1,91	Dinamarca	83 1,52	Taiwán	149 2,01	Taiwán	296 3,02
Taiwán	509 2,24	1,85	Turquía	83 1,52	Corea del Sur	148 1,99	Suiza	223 2,28
Bélgica	401 1,77	0,38	Brasil	74 1,35	Turquía	131 1,76	Bélgica	193 1,97
Turquía	384 1,69	0,21	Finlandia	73 1,34	Grecia	127 1,71	Turquía	170 1,73
Suecia	333 1,47	-0,15	Sudáfrica	72 1,32	Bélgica	121 1,63	India	162 1,65
India	311 1,37	0,84	Corea del Sur	71 1,30	Suecia	113 1,52	Suecia	136 1,39
Grecia	295 1,30	0,26	Israel	64 1,17	India	105 1,41	Grecia	117 1,19
Dinamarca	278 1,22	-0,35	Taiwán	64 1,17	Dinamarca	80 1,08	Dinamarca	115 1,17
Israel	258 1,14	-0,01	China	62 1,13	Israel	80 1,08	Israel	114 1,16
Sudáfrica	233 1,03	-0,48	Austria	58 1,06	Sudáfrica	79 1,06	Argentina	93 0,95
Finlandia	217 0,96	-0,67	Grecia	51 0,93	Finlandia	78 1,05	Austria	92 0,94
Austria	205 0,90	-0,12	India	44 0,81	Argentina	63 0,85	Sudáfrica	82 0,84
Argentina	193 0,85	0,27	Argentina	37 0,68	Austria	55 0,74	Finlandia	66 0,67
Tailandia	136 0,60	0,31	Rusia	30 0,55	Tailandia	52 0,70	Polonia	65 0,66
Chile	125 0,55	0,1	México	27 0,49	Chile	42 0,57	Tailandia	65 0,66
Polonia	114 0,50	0,33	Chile	26 0,48	Irlanda	35 0,47	Nueva Zelanda	59 0,60
México	113 0,50	0,07	Singapur	23 0,42	Nueva Zelanda	31 0,42	Chile	57 0,58

Nº doc. = número de documentos; *Δ = Incremento desde el período 2001-2005 al período 2011-2015

La **Figura 14** consiste en un cartograma o mapa mundial anamórfico (density equalising mapping projections) para observar visualmente el hecho de que EE.UU., Europa y algunos países asiáticos (Japón y China en concreto), concentran en términos absolutos, el mayor volumen de las publicaciones científicas sobre neumonía en el período comprendido entre los años 2001 a 2015.

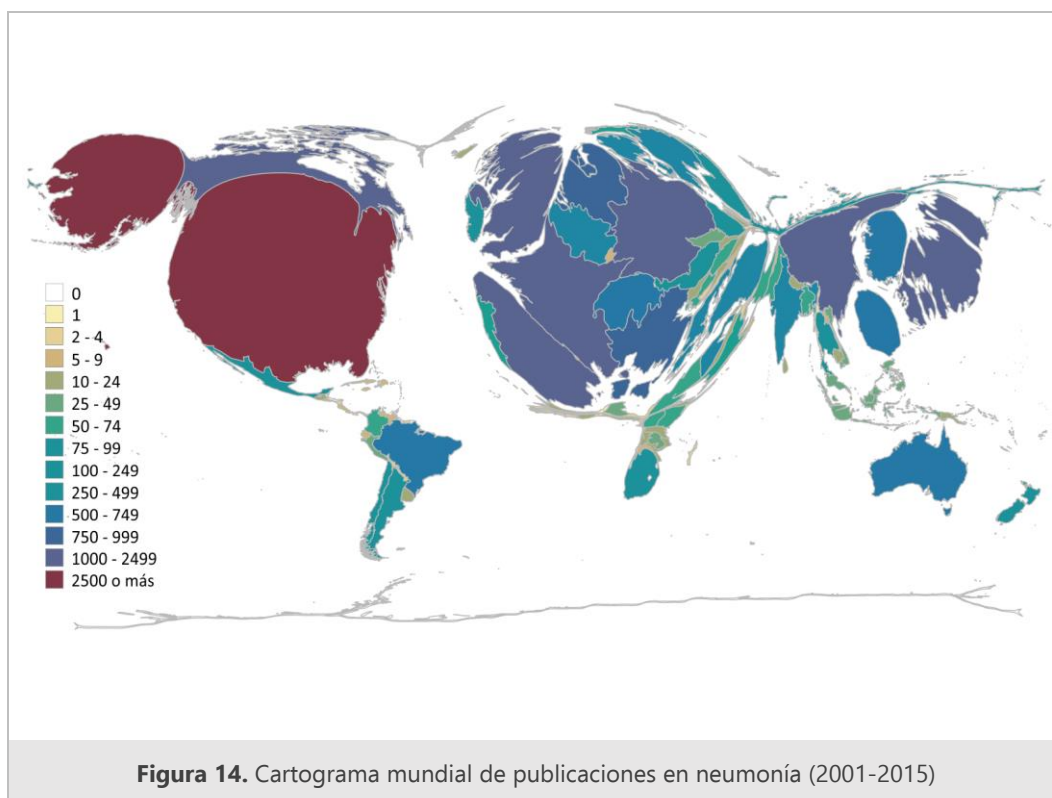


Figura 14. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía (2001-2015)

Con el mismo esquema de representación a través de un mapa mundial anamórfico, en la **Figura 15** se muestra la evolución de la producción científica en neumonía por países en cada uno de los quinquenios analizados. En estos mapas se puede observar que de forma general la tendencia en las publicaciones desde el primer quinquenio (2001 – 2005), representado en la **Figura 15.a**, hasta el último quinquenio (2011 – 2015), representado en la **Figura 15.c**, es de estabilidad en el volumen de documentos producidos por EE.UU. y Europa y de un incremento de las publicaciones en el caso de algunos países asiáticos, principalmente China, Corea del Sur, Taiwán y la India y también de Brasil en el caso de los países latinoamericanos.

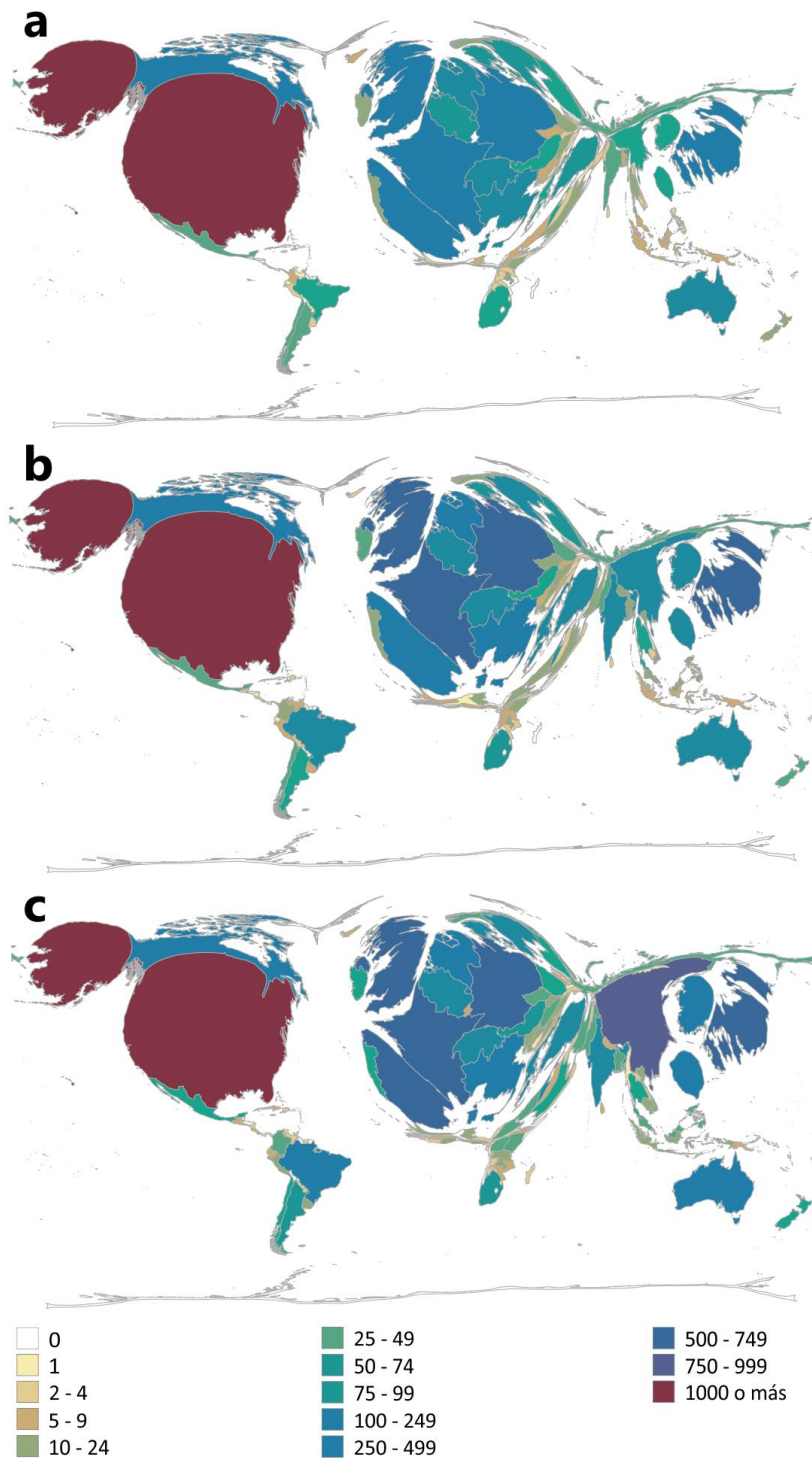


Figura 15. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía por quinquenio

(a) 2001–2005, (b) 2006–2010 y (c) 2011–2015

La distribución de la producción científica en neumonía por regiones geográficas y nivel de ingreso económico de los países y su evolución por quinquenios se describe en la **Tabla 34**, donde se aprecia que el grueso de publicaciones está concentrada en los países de Europa y América del Norte, ya que ambas regiones totalizan el 72,64% de los documentos en el conjunto del período, con tasas de crecimiento del 83% y 58% respectivamente, pese a que se ha reducido ligeramente su peso relativo en la producción científica mundial en el quinquenio 2011-2015. Los países de Asia Oriental y Pacífico y de América Latina y El Caribe presentaron un aporte del 17,32% y del 4,28% de los documentos, con incrementos mucho más acentuados que se situaron en el 261% y 246%, respectivamente. El resto de regiones también presentan crecimientos destacados, si bien su punto de partida en cuanto al número de documentos y su peso relativo es mucho menor.

En la **Tabla 34** se muestra también la producción científica de acuerdo al ingreso económico o renta de los países, donde destaca que los más desarrollados o de ingreso alto (IA) fueron responsables de la producción del 88,58% aunque con un descenso relativo del -7,76% del período 2001-2005 (93,17%) al 2011-20015 (85,41%). En contraposición los países menos desarrollados de ingreso medio-alto (IMA), ingreso medio-bajo (IMB) e ingreso bajo (IB) aunque han duplicado en promedio su aporte relativo, su contribución sigue siendo muy reducida.

Tabla 34. Publicaciones en neumonía por regiones geográficas y renta de países

Área geográfica	Total			2001-2005		2006-2010		2011-2015	
	Nº doc.	%	°DP	Nº doc.	%	Nº doc.	%	Nº doc.	%
Norteamérica	9549	42,08	-5,46	2469	45,18	3187	42,91	3893	39,72
Europa y Asia Central	9256	40,79	-4,54	2359	43,17	3110	41,87	3787	38,63
Asia Oriental y Pacífico	4742	20,90	13,18	743	13,60	1374	18,50	2625	26,78
América Latina y El Caribe	1099	4,84	2,52	174	3,18	366	4,93	559	5,70
Medio Oriente y África del Norte	590	2,60	0,93	115	2,10	178	2,40	297	3,03
África subsahariana	523	2,30	0,35	121	2,21	151	2,03	251	2,56
Asia del Sur	461	2,03	1,48	56	1,02	160	2,15	245	2,50
Países por ingreso									
IA	20102	88,58	-7,76	5092	93,17	6638	89,38	8372	85,41
IMA	3094	13,63	10	434	7,94	902	12,14	1758	17,94
IMB	803	3,54	2,43	109	1,99	261	3,51	433	4,42
IB	222	0,98	0,74	32	0,59	60	0,81	130	1,33

Nº doc. = número de documentos; *°DP* = Diferencia porcentual del período 2001-2005 y el período 2011-2015

IA = ingreso alto; *IMA* = ingreso medio-alto; *IMB* = ingreso medio-bajo; *IB* = ingreso bajo

2.4. Relación de indicadores demográficos y económicos de los países con la producción científica en neumonía

La **Tabla 35** clasifica la producción de los 30 países principales, ajustada por indicadores demográficos y económicos.

Tabla 35. Los 30 países más destacados clasificados según indicadores demográficos y económicos (2001-2015)

País ¹	Índice Población ¹	País	Índice PIB ²	País	Índice INB per capita ³	País	Índice gasto en I+D ⁴	País	Índice investigadores ⁵
Suiza	70,32	Gambia	30,83	EE.UU.	18,31	EE.UU.	3276,91	EE.UU.	2,25
Países Bajos	55,23	Malawi	9,27	China	14,08	España	1056,90	Níger	2,16
Islandia	51,70	Níger	3,64	India	8,25	Reino Unido	993,78	India	1,84
Dinamarca	50,54	Uganda	3,42	Malawi	5,19	China	735,50	Uganda	1,39
Finlandia	40,77	Guinea-Bisáu	2,62	Brasil	4,83	Italia	731,10	China	1,22
Bélgica	37,29	Andorra	1,94	Reino Unido	4,67	Francia	712,03	Malawi	1,16
Suecia	35,94	Kenia	1,88	Japón	4,54	Alemania	589,28	Brasil	1,06
Israel	35,05	Vanuatu	1,78	Francia	4,40	Canadá	579,61	Tanzania	0,78
Australia	34,24	Camboya	1,60	España	4,20	Brasil	557,01	Camboya	0,67
Canadá	32,71	Nepal	1,55	Alemania	4,06	Turquía	532,13	Sudáfrica	0,62
USA	28,78	Granada	1,35	Uganda	4,04	Países Bajos	500,78	Italia	0,54
España	27,90	Israel	1,26	Bangladés	3,07	Japón	493,90	Filipinas	0,53
Grecia	26,84	Papua N. Guinea	1,26	Canadá	2,89	Grecia	448,47	Colombia	0,52
Reino Unido	26,32	Mozambique	1,25	Kenia	2,86	Tailandia	445,07	Mozambique	0,52
Nueva Zelanda	25,65	Países Bajos	1,22	Italia	2,59	Gambia	423,33	Turquía	0,51
Austria	24,66	Túnez	1,19	Turquía	2,43	India	401,21	Ghana	0,50
Irlanda	23,89	Grecia	1,18	Níger	2,37	Filipinas	391,67	España	0,49
Francia	23,79	Islandia	1,09	Sudáfrica	2,21	Indonesia	389,99	Kenia	0,45
Alemania	18,88	Croacia	1,07	Países Bajos	2,16	Colombia	388,93	Francia	0,42
Singapur	18,84	Suiza	1,04	Australia	2,03	Argentina	386,97	Reino Unido	0,41
Noruega	16,03	España	1,01	Corea del Norte	1,93	Chile	347,09	Alemania	0,41
Gambia	14,98	Zambia	0,96	Gambia	1,69	Australia	342,18	Pakistán	0,40
Italia	14,62	Dinamarca	0,96	Pakistán	1,67	Sudáfrica	291,92	Zambia	0,37
Japón	12,38	Finlandia	0,96	Mozambique	1,64	Perú	252,79	México	0,36
Croacia	12,35	Bélgica	0,93	Argentina	1,23	Arabia Saudita	248,51	Chile	0,34
Luxemburgo	12,12	Mónaco	0,84	Tailandia	1,18	México	247,87	Etiopía	0,34
Eslovenia	11,84	Nueva Zelanda	0,82	Etiopía	1,17	Zambia	221,07	Guatemala	0,33
Corea del Sur	10,88	Sudáfrica	0,82	Grecia	1,13	Guatemala	197,84	Nepal	0,33
Granada	9,61	Canadá	0,79	Tanzania	1,12	Pakistán	196,32	Laos	0,32
Portugal	8,87	Laos	0,79	Nepal	1,11	Bélgica	195,18	Japón	0,30

¹ Número de publicaciones por millón de habitantes.

² Número de publicaciones por 1000 millones de dólares estadounidenses de Producto Interno Bruto (PIB)

³ Número de publicaciones por cada 100 dólares de Ingreso Nacional Bruto (INB) per cápita

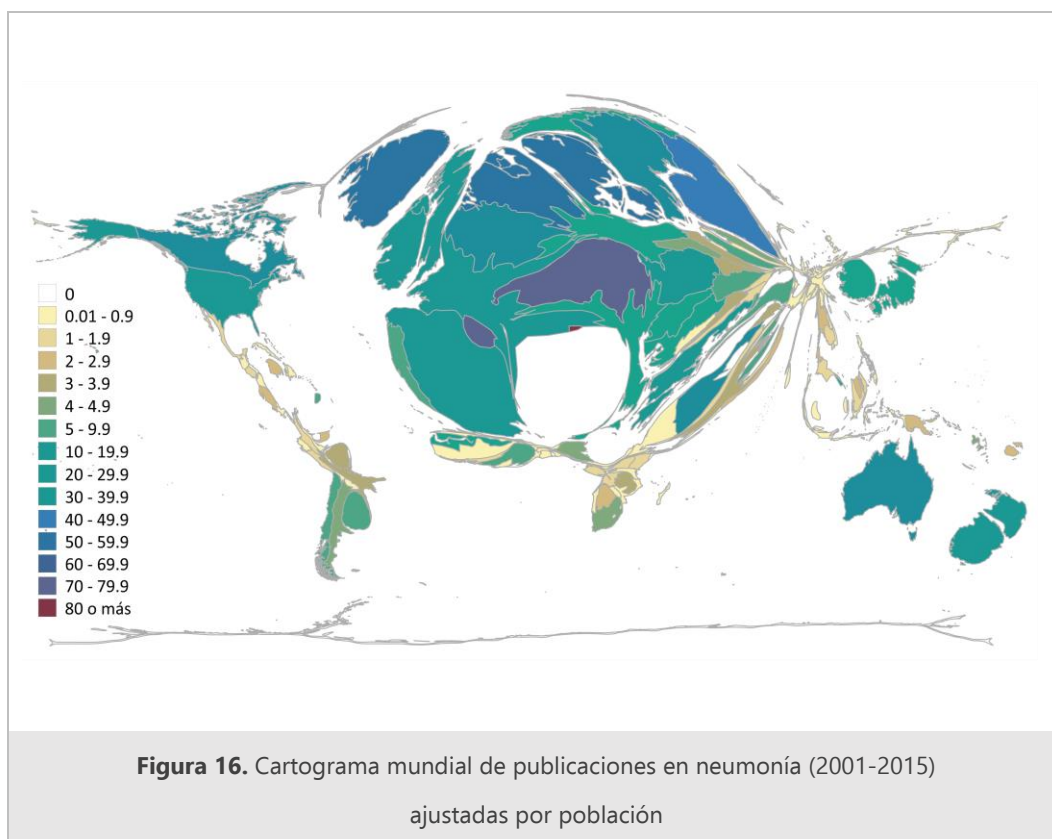
⁴ Número de publicaciones por % del gasto del PIB en Investigación y Desarrollo (I+D)

⁵ Número de publicaciones por investigador por millón de habitantes.

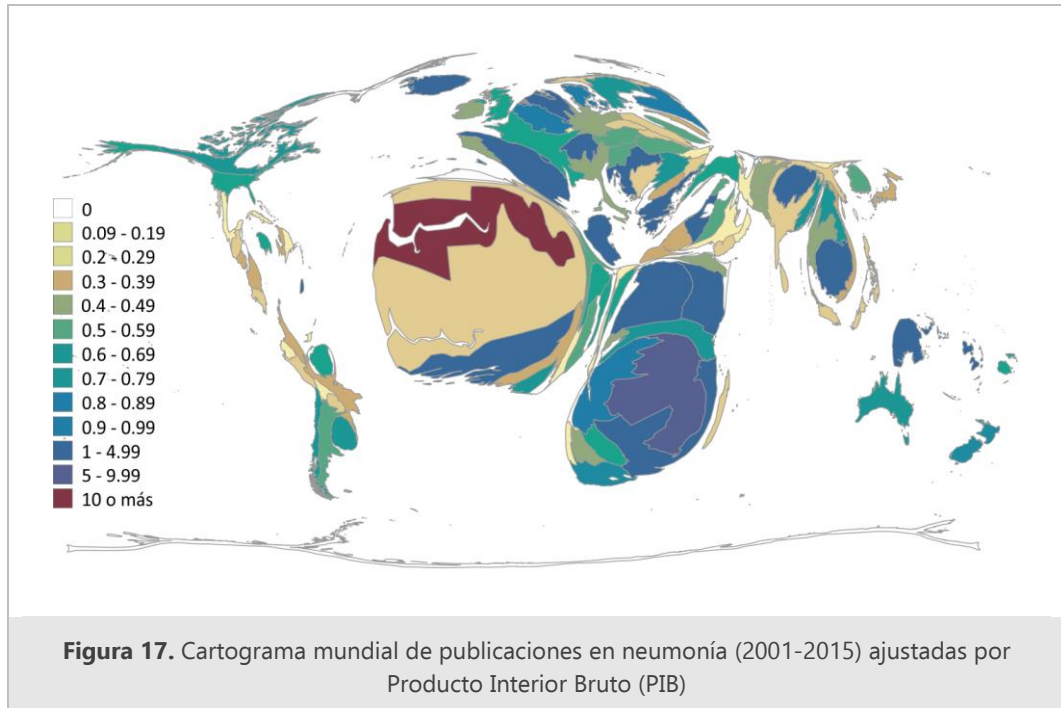
† Mónaco tuvo un índice de población de 112,42 y Andorra, 75,86; estos países fueron excluidos debido a su tamaño y población especialmente pequeños.

Cuando se ajustó la producción por índice poblacional, los países más productivos fueron Suiza, los Países Bajos, Islandia y Dinamarca. Ajustado por el índice del PIB los más productivos fueron países de bajos ingresos como Gambia, Malawi, Uganda y Guinea Bissau. Cuando se ajustó el número de documentos por el Ingreso Nacional Bruto (INB) per cápita, EE. UU., China, India, Malawi y Brasil fueron los más productivos. Ajustando por índice de gasto en I + D, EE. UU. ocupó el primer lugar, seguido de España, el Reino Unido, China e Italia. En relación con los investigadores en el índice de I+D, EE. UU. también lidera el ranking, seguido de India, Uganda y China.

Todos estos índices se han representado también a través de los respectivos cartogramas. Así como se puede apreciar en la **Figura 16**, cuando se ajustan las publicaciones científicas en neumonía de cada país, por el número de sus habitantes (índice de población), se observa como en este caso destacan los países europeos.



En el cartograma de la **Figura 17** se representan las publicaciones de cada país ajustadas por cada 1000 millones de dólares estadounidenses de Producto Interno Bruto (índice PIB) estando a la cabeza los países africanos y del sudeste asiático.



Siguiendo la misma metodología de representación, en la **Figura 18** se representan el número de publicaciones de cada país por cada 100 dólares de su Ingreso Nacional Bruto (INB) per cápita; este ajuste es favorable a EE.UU. seguido por China otros países emergentes como Brasil e India y algunos países europeos.

Ajustando el número de publicaciones por indicadores económicos en el campo científico, como el gasto en investigación calculado por el número de publicaciones por % del PIB destinado a Investigación y Desarrollo (**Figura 19**) o por recursos humanos a través del número de publicaciones por investigador por millón de habitantes (**Figura 20**), se puede observar en los respectivos cartogramas que con ambos ajustes EE.UU. es el país más destacado, sin embargo en el primer supuesto es seguido por países europeos, China y otros países emergentes; mientras que en el segundo supuesto es seguido por países africanos y emergentes.

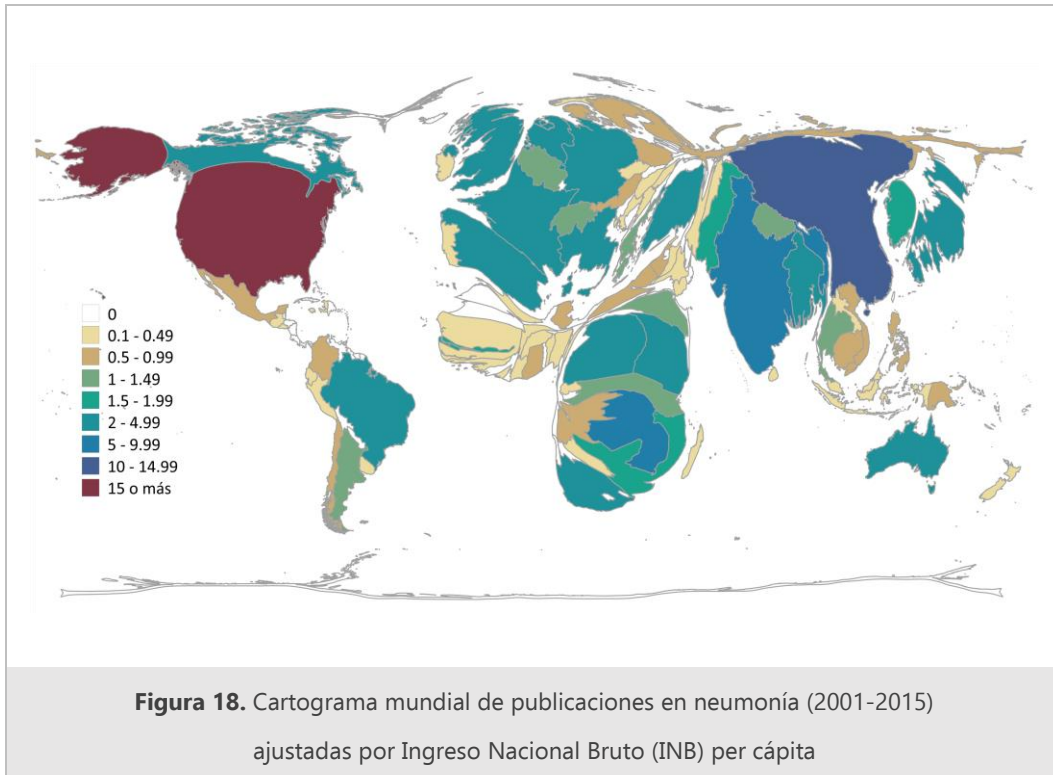


Figura 18. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía (2001-2015) ajustadas por Ingreso Nacional Bruto (INB) per cápita

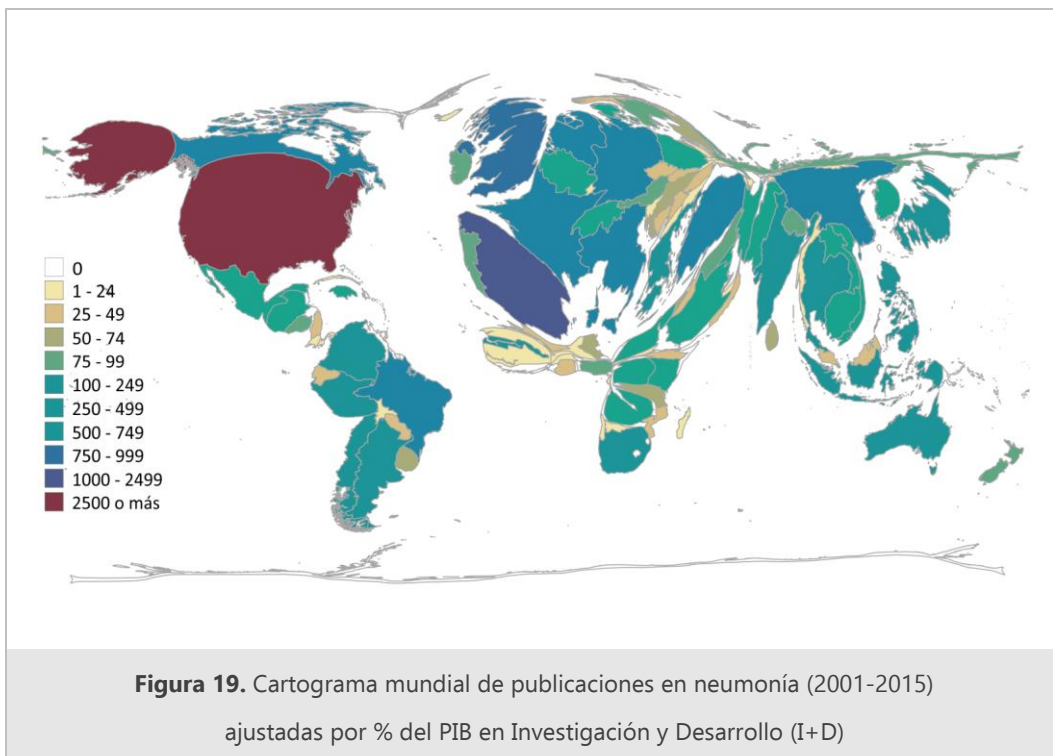
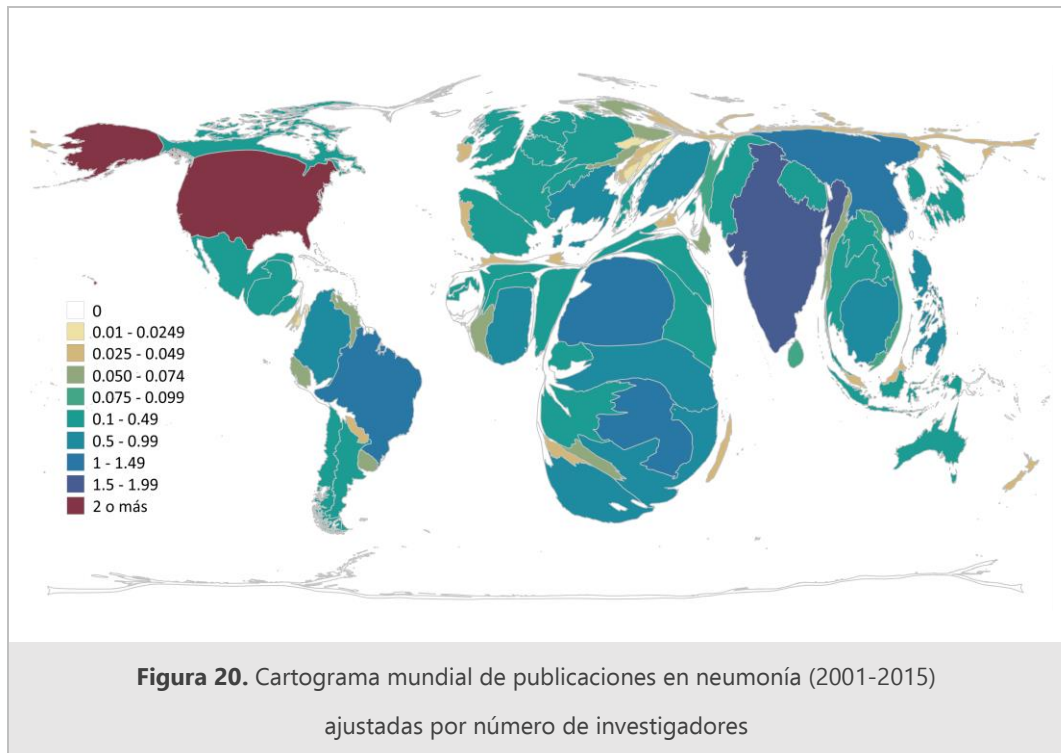
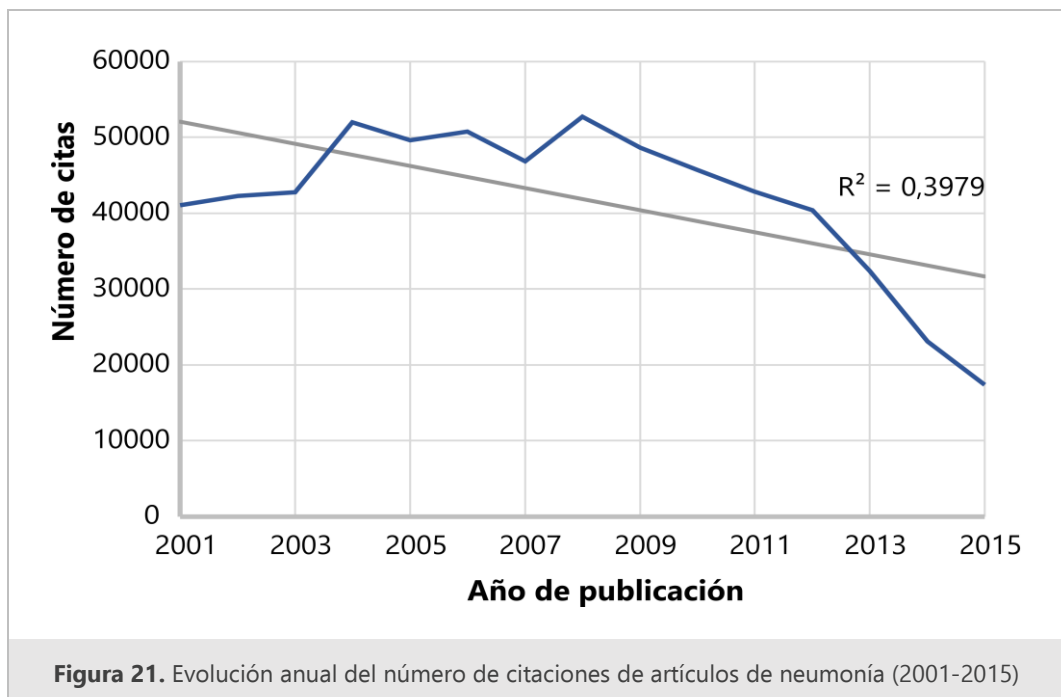


Figura 19. Cartograma mundial de publicaciones en neumonía (2001-2015) ajustadas por % del PIB en Investigación y Desarrollo (I+D)



2.5. Impacto de las publicaciones científicas en neumonía

En la **Figura 21** se muestra la evolución en números absolutos de las citas de los artículos sobre neumonía publicados entre 2001-2015.





Los artículos con afiliación estadounidense de los autores fueron los más citados (316,942 citas), seguidos de artículos del Reino Unido (n=62,612), Francia (n=48,019), España (n=43,459) y Alemania (n=43,434). Con respecto a la tasa de citación (TC), el país que encabezó la clasificación fue Vietnam (50,79), seguido por Suiza (42,94), Sudáfrica (42,85), Nueva Zelanda (40,49), Arabia Saudita (38,62) y el Reino Unido (38,44) (**Figura 22 y Tabla 37**). Respecto al índice h, Estados Unidos y el Reino Unido fueron los países mejor clasificados (197 y 106 respectivamente), seguidos de Francia (96), España (94) y Alemania (94) (**Tabla 37 y Figura 23**).

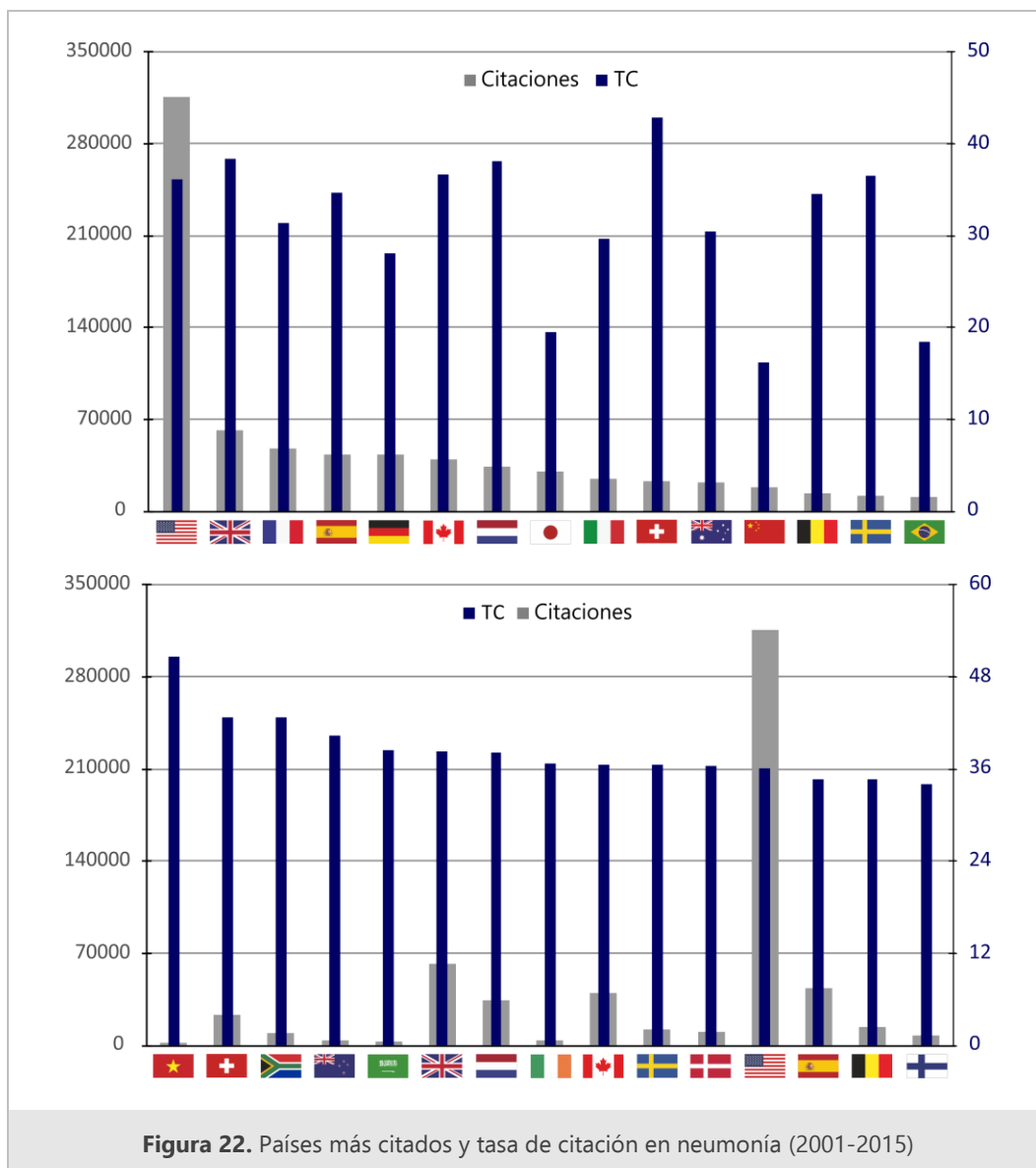
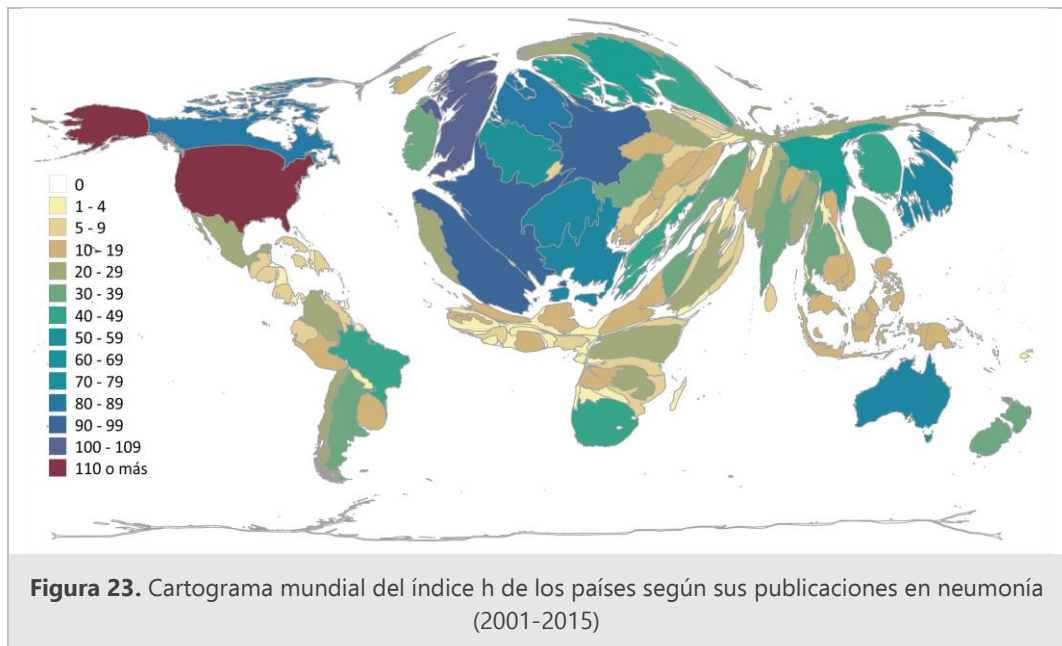


Tabla 36. Los 30 países más destacados en neumonía según el número de citaciones, tasa de citaciones e índice h (2001–2015)

<i>País</i>	Citaciones	TC	Índice h		
EE.UU.	316942	Vietnam	50,79	EE.UU.	197
Reino Unido	62612	Suiza	42,94	Reino Unido	106
Francia	48019	Sudáfrica	42,85	Francia	96
España	43459	Nueva Zelanda	40,49	España	96
Alemania	43436	Arabia Saudita	38,62	Alemania	94
Canadá	40090	Reino Unido	38,44	Canadá	88
Países Bajos	34798	Países Bajos	38,20	Países Bajos	88
Japón	30978	Irlanda	36,85	Japón	74
Italia	25600	Canadá	36,75	Suiza	74
Suiza	23228	Suecia	36,65	Australia	71
Australia	22440	Dinamarca	36,53	Italia	70
China	18370	EE.UU.	36,28	Bélgica	62
Bélgica	13919	España	34,74	Suecia	56
Suecia	12203	Bélgica	34,71	Dinamarca	55
Brasil	11136	Finlandia	34,17	China	54
Corea del Sur	10486	Croacia	32,69	Grecia	48
Dinamarca	10154	Francia	31,45	Brasil	47
Sudáfrica	9985	Kenia	31,40	Corea del Sur	47
Grecia	7851	República Checa	30,90	Sudáfrica	46
Taiwán	7424	Australia	30,57	Finlandia	43
Finlandia	7415	Pakistán	30,56	Argentina	38
Israel	6355	Italia	29,80	Israel	38
Turquía	5989	Argentina	29,48	Austria	37
India	5836	México	29,09	India	36
Argentina	5690	Filipinas	28,25	Taiwán	36
Austria	5042	Alemania	28,13	Turquía	35
Nueva Zelanda	4413	Singapur	27,51	Irlanda	34
Irlanda	3832	Bangladés	27,40	Nueva Zelanda	32
Tailandia	3685	Tailandia	27,10	Tailandia	30
Arabia Saudita	3360	Portugal	27,04	Portugal	27

TC- tasa de citación



La **Tabla 37**, donde se muestra el análisis de la citación por regiones geográficas, pone de manifiesto el equilibrio entre el grado de citación en términos absolutos entre Europa y Norteamérica, quedando a mucha distancia el resto de regiones. En cambio, considerando la tasa de citación, Norteamérica se sitúa sensiblemente por delante (36,33) de Europa (32,72) y destaca África subsahariana (31,35), con el resto de regiones con valores inferiores (21,21-24,20). En consonancia con este aspecto, los países de ingresos altos (mayoritariamente en Europa y América del Norte) presentan un mayor grado de citación que el resto de países considerando su nivel de desarrollo económico.

Tabla 37. Indicadores de citación en neumonía según región geográfica e ingresos económicos de los países (2001–2015)

	Citaciones		TC		Índice h
Área geográfica					
Europa y Asia Central	366857	Norteamérica	36,33	Norteamérica	205
Norteamérica	357032	Europa y Asia Central	32,72	Europa y Asia Central	201
Asia Oriental y Pacífico	106458	África Sub-Sahariana	31,35	Asia Oriental y Pacífico	110
América Latina y El Caribe	28168	Medio Oriente y África del Norte	24,20	América Latina y El Caribe	68
Medio Oriente y África del Norte	14885	América Latina y El Caribe	22,73	África Sub-Sahariana	57
África subsahariana	17745	Asia del Sur	21,71	Medio Oriente y África del Norte	54
Asia del Sur	10577	Asia Oriental y Pacífico	21,21	Asia del Sur	50
Países por ingreso					
IA	804106	IA	32,78	IA	262
IMA	70089	IMB	25,22	IMA	97
IMB	22570	IB	21,65	IMB	68
IB	4957	IMA	21,20	IB	34

TC= tasa de citación; **IA**= ingreso alto; **IMA**= ingreso medio-alto; **IMB**= ingreso medio-bajo; **IB**= ingreso bajo

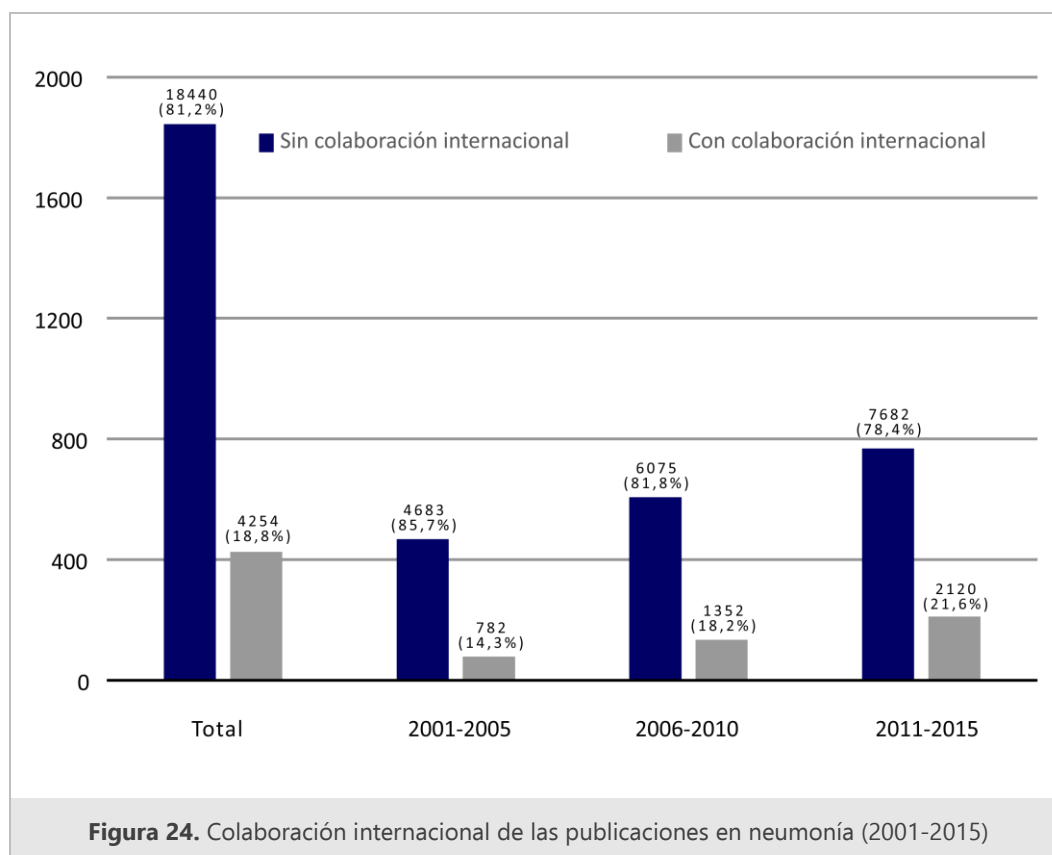
A continuación, en la **Tabla 38** se muestran los datos de los 15 artículos más citados (autores, título, tipo de documento, año de publicación, país/es, número de citaciones y revista de publicación), es decir las publicaciones que han despertado el mayor interés en el campo de la neumonía hasta la fecha. Se destacan cuatro artículos de revisión: dos pautas sobre el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad, una sobre biopelículas bacterianas y otra sobre la neumonía asociada al ventilador, más 11 artículos originales.

Tabla 38. Las 15 publicaciones más citadas sobre neumonía (2001–2015)

Autor	Título	Tipo de documento	Año	País (es)	Citaciones	Revista
Mandell LA <i>et al.</i>	<i>Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults</i>	Review	2007	Canada, USA, España	2769	Clinic Infect Dis
Hall-Stoodley L <i>et al.</i>	<i>Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases</i>	Review	2004	EE.UU.	2549	Nat Rev Microbiol
Park H <i>et al.</i>	<i>A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17</i>	Article	2005	EE.UU.	2532	Nat Immunol
Chastre J & Fagon JY	<i>Ventilator-associated pneumonia</i>	Review	2002	Francia	1475	Am J Respir Crit Care Med
Liu L <i>et al.</i>	<i>Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000</i>	Article	2012	EE.UU., Reino Unido, Sudáfrica, Suiza	1430	Lancet
Niederman MS <i>et al.</i>	<i>Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia - Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention</i>	Review	2001	EE.UU.	1385	Am J Respir Crit Care Med
Thompson WW <i>et al.</i>	<i>Influenza-associated hospitalizations in the United States</i>	Article	2004	EE.UU.	1358	JAMA
Lim WS <i>et al.</i>	<i>Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study</i>	Article	2003	Reino Unido, Países Bajos, Nueva Zeanda	1174	Thorax
O'Brien KL <i>et al.</i>	<i>Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates</i>	Article	2009	EE.UU., Suiza, Reino Unido	1141	Lancet
Hidron AI <i>et al.</i>	<i>Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007</i>	Article	2008	EE.UU.	1094	Infect Control Hosp Epidemiol
Zaki AM; <i>et al.</i>	<i>Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia</i>	Article	2012	Arabia Saudita, Países Bajos	990	N Engl J Med
Gillet Y <i>et al.</i>	<i>Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients</i>	Article	2002	Francia	958	Lancet
Perez-Padilla R; <i>et al.</i>	<i>Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico</i>	Article	2009	México	875	N Engl J Med
Magill SS <i>et al.</i>	<i>Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections</i>	Article	2014	EE.UU.	812	N Engl J Med
Falsey AR <i>et al.</i>	<i>Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults</i>	Article	2005	EE.UU.	774	N Engl J Med

2.6. Análisis de la colaboración internacional

En general, el 18,80% de los artículos publicados en el período de estudio fueron escritos en colaboración internacional, aunque las tasas aumentaron del 14,35% en el primer quinquenio (2001–2005) al 21,64% en el último quinquenio (2011–2015) tal como se aprecia en la **Figura 24**.



En la **Tabla 39** se muestra el grado de colaboración internacional entre los 15 países más productivos, observando que esta fue mucho más intensa en los países europeos, Brasil, Canadá y Australia (34 a 62%) en comparación con Estados Unidos (26,33%) y los países más productivos de Asia oriental y Pacífico (China, Corea del Sur y Taiwán: 16 a 28%). Los niveles muy altos de colaboración internacional son aún más pronunciados en algunos países latinoamericanos, como Colombia con el 63,01%, Argentina 60,94% y México 52,21%, también en el caso de países de Asia Oriental y el Pacífico y Asia meridional como el caso de Bangladesh con el 73,61%,

Tailandia 60,29%; y Pakistán un 58,82%; así mismo la colaboración es elevada de forma global en los países de África subsahariana tal como se explica más adelante donde se analiza la colaboración regional.

Tabla 39. Grado de colaboración internacional por países de la producción científica en neumonía (2001-2015)

País	Total			2001 - 2005			2006 - 2010			2011 - 2015		
	Nº doc.	Nº doc. col. int.	%	Nº doc.	Nº doc. col. int.	%	Nº doc.	Nº doc. col. int.	%	Nº doc.	Nº doc. col. int.	%
EE.UU.	8735	2300	26,33	2248	427	18,99	2907	761	26,18	3580	1112	31,06
Reino Unido	1629	811	49,82	403	156	38,71	512	241	47,07	714	414	57,98
Japón	1581	285	18,03	338	58	17,16	518	94	18,15	725	133	18,34
Alemania	1544	626	40,54	388	113	29,12	521	186	35,70	635	327	51,50
Francia	1527	513	33,59	417	98	23,50	497	155	31,19	613	260	42,41
España	1251	422	33,73	297	61	20,54	423	124	29,31	531	237	44,63
China	1126	320	28,42	62	21	33,87	237	91	38,40	827	208	25,15
Canadá	1091	503	46,10	290	112	38,62	361	145	40,17	440	246	55,91
Países Bajos	911	414	45,44	205	69	33,66	279	127	45,52	427	218	51,05
Italia	859	345	40,16	160	43	26,88	298	115	38,59	401	187	46,63
Australia	734	355	48,37	150	65	43,33	225	111	49,33	359	179	49,86
Brasil	600	216	36	74	30	40,54	213	75	35,21	313	111	35,46
Suiza	541	337	62,29	128	62	48,44	190	123	64,74	223	152	68,16
Corea del Sur	534	105	19,66	71	19	26,76	148	32	21,62	315	54	17,14
Taiwán	509	83	16,31	64	11	17,19	149	23	15,44	296	49	16,55
Total	22593	4248	18,80	5442	781	14,35	7373	1351	18,32	9778	2116	21,64

Nº doc. = número de documentos; *Nº doc. col. int.* = número de documentos en colaboración internacional

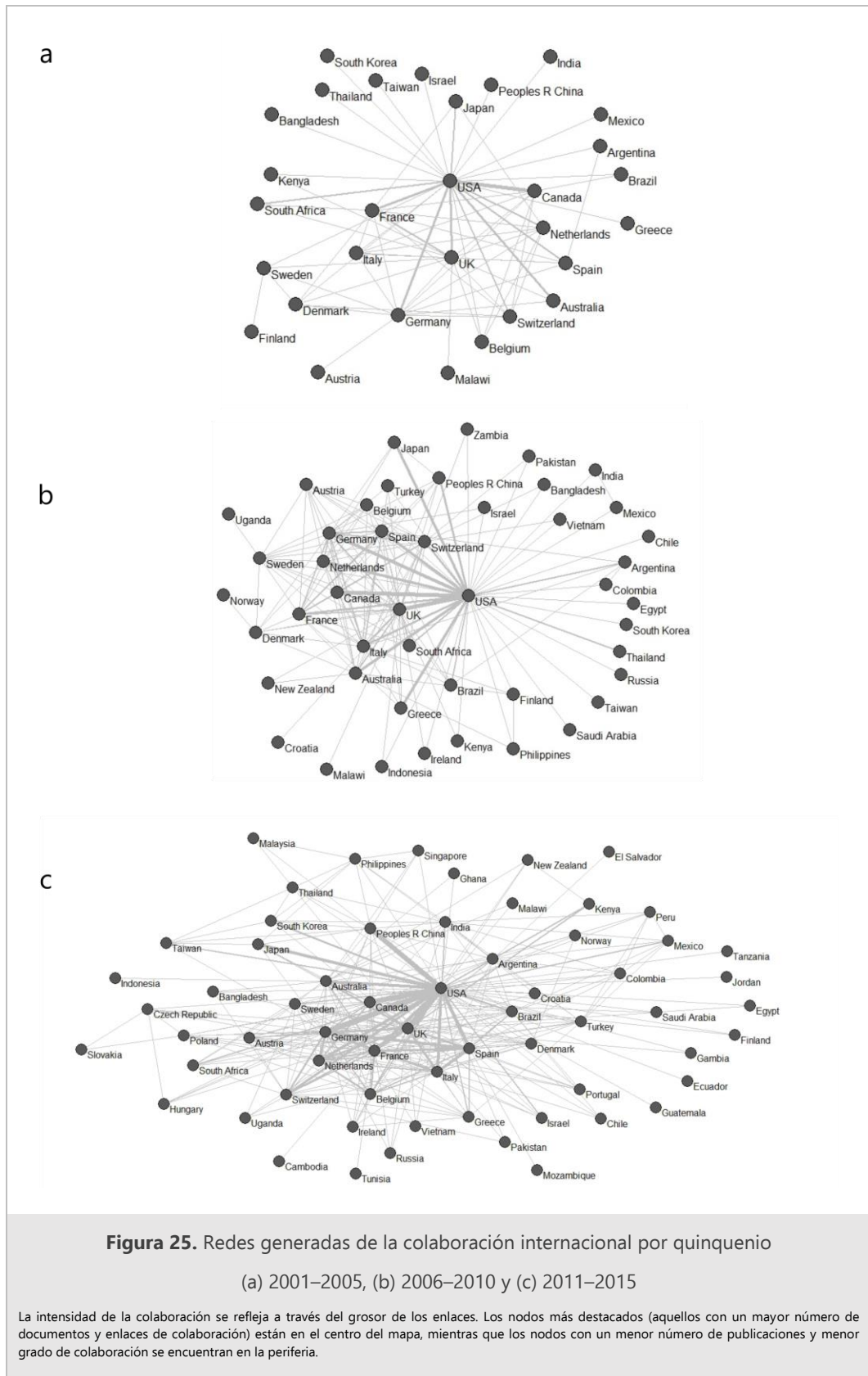
El análisis de la colaboración por regiones geográficas (Tabla 40), muestra que globalmente, África subsahariana fue la región que contó con mayor colaboración interregional, ya que esta representó el 46,08% de sus artículos producidos, seguida de lejos por la región de Asia del sur (23,43%) y América Latina y El Caribe (22,66%); por el contrario la región de Europa y Asia central fue la que contó con menor grado de colaboración interregional.

Tabla 40. Grado de colaboración internacional por regiones geográficas de la producción científica en neumonía (2001-2015)

Área Geográfica	Total			2001 - 2005			2006 - 2010			2011 - 2015		
	Nº doc.	Nº doc. col. int.	%	Nº doc.	Nº doc. col. int.	%	Nº doc.	Nº doc. col. int.	%	Nº doc.	Nº doc. col. int.	%
Norteamérica	9549	1276	13,36	2469	216	8,75	3187	407	12,77	3893	653	16,77
Europa y Asia Central	9250	1033	11,16	2358	167	7,08	3106	341	10,96	3786	525	13,86
Asia Oriental y Pacífico	4744	610	12,86	743	100	13,36	1376	209	15,21	2625	301	11,47
América Latina y El Caribe	1107	249	22,66	174	45	25,86	368	68	18,58	565	136	24,33
Medio Oriente y África del Norte	590	110	18,64	115	14	12,17	178	28	15,73	297	68	22,90
África subsahariana	527	241	46,08	123	43	35,54	153	67	44,37	251	131	52,19
Asia del Sur	461	108	23,43	56	10	17,86	160	33	20,63	245	65	26,53
Total	22593	3109	13,76	5442	536	9,85	73,73	1007	13,66	9778	1566	16,02

Nº doc. = número de documentos; *Nº doc. col. int.* = número de documentos en colaboración internacional

En la **Figura 25** se recogen las redes de colaboración entre diferentes países por quinquenio. Como puede observarse, los países más destacados a lo largo de todos los períodos que ocupan posiciones centrales en las redes con múltiples vínculos cooperativos son: Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Alemania, Francia y los Países Bajos, con una presencia muy escasa de países de Sudamérica y África en todos los períodos. Únicamente Sudáfrica se destaca más en el tercer quinquenio (**Figura 25c**). Cabe resaltar algunos países que “emergen” con un destacado grado de vínculos de colaboración en el segundo período, como España, Grecia, Italia y Australia; y también China y Japón, si bien, estos dos últimos países no están integrados en la red de colaboración global destacando solamente sus vínculos cooperativos con Estados Unidos (**Figura 25b**); Finalmente, otros países europeos aunque están presentes a lo largo de los tres períodos analizados, cobran mucho más protagonismo en el tercer período, como es el caso de Suecia, Suiza, Bélgica, Austria; mientras que por otro lado países como China y Japón aparecen más integrados en la red, destacando también India y Corea del Sur en este tercer período (**Figura 25c**).



2.7. Revistas de publicación

Los documentos analizados se publicaron en 2115 revistas científicas. Doce revistas representaron el 16,63% de la literatura sobre neumonía. La **Tabla 41** muestra una lista de las 30 principales revistas con el mayor número de artículos publicados de 2001 a 2015, así como sus factores de impacto para el año 2015, categoría de tema según la clasificación de los informes de citas de revistas y TC. Las revistas con mayor número de artículos publicados sobre neumonía fueron *PLoS One* (n=494), *Clinical Infectious Disease* (n=412) and *Chest* (n=397).

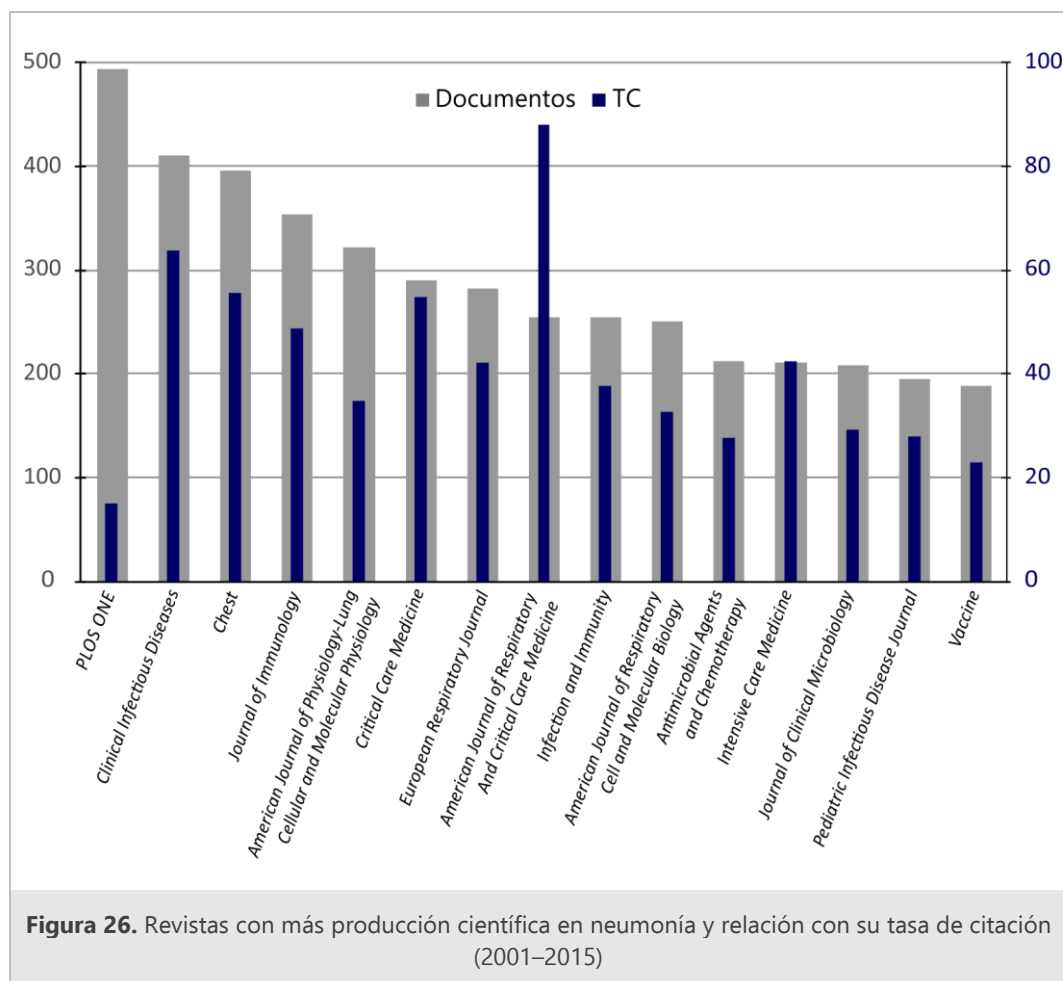
Tabla 41. Las 30 revistas más productivas en investigación en neumonía y sus indicadores de citas (2001–2015)

30 revistas más productivas	N° doc.	%	Citac.	TC	FI 2015	Categorías de revista (posición)
<i>PLoS One</i>	494	2,18	7471	15,12	3,057	Multidisciplinary Sciences (11 of 63)
<i>Clinical Infectious Diseases</i>	412	1,81	26351	63,96	8,736	Immunology (9 of 151) Infectious Diseases (2 of 83) Microbiology (10 of 123)
<i>Chest</i>	397	1,75	22212	55,95	6,136	Respiratory System (6 of 58) Critical Care Medicine (5 of 33)
<i>Journal of Immunology</i>	354	1,56	17382	49,10	4,985	Immunology (32 of 151)
<i>American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology</i>	323	1,42	11292	34,96	4,721	Physiology (8 of 83) Respiratory System (8 of 58)
<i>Critical Care Medicine</i>	291	1,28	16049	55,15	7,422	Critical Care Medicine (4 of 33)
<i>European Respiratory Journal</i>	283	1,25	12025	42,49	8,332	Respiratory System (3 of 58)
<i>Infection and Immunity</i>	256	1,13	9668	37,77	3,603	Immunology (56 of 151) Infectious Diseases (20 of 83)
<i>American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine</i>	256	1,13	22647	88,46	13,118	Critical Care Medicine (2 of 33) Respiratory System (2 of 58)
<i>American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology</i>	251	1,11	8225	32,77	4,082	Biochemistry & Molecular Biology (74 of 289) Cell Biology (64 of 187) Respiratory System (10 of 58)
<i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>	213	0,94	5929	27,84	4,415	Microbiology (22 of 123) Pharmacology & Pharmacy (34 of 255)
<i>Intensive Care Medicine</i>	212	0,93	9041	42,65	10,125	Critical Care Medicine (3 of 33)
<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	209	0,92	6174	29,54	3,631	Microbiology (36 of 123)

30 revistas más productivas	Nº doc.	%	Citac.	TC	FI 2015	Categorías de revista (posición)
<i>Pediatric Infectious Disease Journal</i>	196	0,86	5506	28,09	2,587	Immunology (84 of 151) Infectious Diseases (38 of 83) Pediatrics (22 of 120)
<i>Vaccine</i>	190	0,84	4367	22,98	3,413	Immunology (60 of 151) Medicine, Research & Experimental (36 of 124)
<i>Journal of Infectious Diseases</i>	183	0,81	9299	50,81	6,344	Immunology (20 of 151) Infectious Diseases (5 of 83) Microbiology (14 of 123)
<i>Clinical Microbiology and Infection</i>	175	0,77	4772	27,27	4,575	Infectious Diseases (10 of 83) Microbiology (20 of 123)
<i>BMC Infectious Diseases</i>	160	0,70	2774	17,34	2,690	Infectious Diseases (33 of 83)
<i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>	159	0,70	2919	18,36	2,857	Infectious Diseases (29 of 83) Microbiology (50 of 123)
<i>Thorax</i>	154	0,68	9579	62,20	8,121	Respiratory System (4 of 58)
<i>Respiratory Research</i>	153	0,67	4410	28,82	3,751	Respiratory System (13 of 58)
<i>Critical Care</i>	148	0,65	4780	32,30	4,950	Critical Care Medicine (7 of 33)
<i>Pediatric Pulmonology</i>	147	0,65	3257	22,16	2,850	Pediatrics (15 of 120) Respiratory System (23 of 58)
<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	140	0,62	3927	28,05	4,919	Infectious Diseases (9 of 83) Microbiology (19 of 123) Pharmacology & Pharmacy (20 of 255)
<i>Respiratory Medicine</i>	138	0,61	3217	23,31	3,036	Cardiac & Cardiovascular Systems (47 of 124) Respiratory System (19 of 58)
<i>Respirology</i>	131	0,58	2067	15,78	3,078	Respiratory System (16 of 58)
<i>Internal Medicine</i>	131	0,58	1205	9,20	0,832	Medicine, General & Internal (103 of 155)
<i>International Journal of Antimicrobial Agents</i>	127	0,56	2255	17,76	4,097	Infectious Diseases (16 of 83) Microbiology (25 of 113) Pharmacology & Pharmacy (40 of 261)
<i>Scandinavian Journal of Infectious Diseases</i>	126	0,56	1819	14,44	1,366	Infectious Diseases (66 of 83)
<i>Journal of Infection and Chemotherapy</i>	123	0,54	1107	9,00	1,425	Infectious Diseases (62 of 83) Pharmacology & Pharmacy (198 of 255)

Nº doc. = número de documentos; Citac. = citas; TC = tasa de citación; FI = factor de impacto

En la **Figura 26** se ha intentado representar de una forma más visual la relación del número de los documentos de las revistas más productivas en el campo de la neumonía con su tasa de citación.



En la **Tabla 42** se presenta la clasificación de las 30 revistas con mayor número de citaciones, encabezando el listado *Clinical Infectious Disease* ($n=26,351$), seguida por *American Journal of Respiratory and Critical Care* ($n=22,647$) y *Chest* ($n=22,212$), todas ellas están situadas también entre las 30 revistas más productivas (**Tabla 41**).

En lo que respecta a las revistas con mayor TC, en la **Tabla 43** se muestra el listado de las 30 mejor clasificadas, se ubica a la cabeza *New England Journal of Medicine* (75 documentos y $TC=278$) y a continuación *The Lancet* (54 documentos y $TC=210,17$) and *JAMA* (49 documentos y $TC=199,71$); aunque estas revistas aparecen también entre las 30 más citadas ninguna de ellas se sitúa entre las 30 más productivas.

Tabla 42. Las 30 revistas más citadas en neumonía y tasa de citación

Revista	Nº doc.	Citaciones	TC
<i>Clinical Infectious Diseases</i>	412	26351	63,96
<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>	256	22647	88,46
<i>Chest</i>	397	22212	55,95
<i>New England Journal of Medicine</i>	75	20860	278,13
<i>Journal of Immunology</i>	354	17382	49,10
<i>Critical Care Medicine</i>	291	16049	55,15
<i>European Respiratory Journal</i>	283	12025	42,49
<i>Lancet</i>	54	11349	210,17
<i>American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology</i>	323	11292	34,96
<i>Infection and Immunity</i>	256	9668	37,77
<i>Thorax</i>	154	9579	62,20
<i>Jama-Journal of The American Medical Association</i>	49	9492	193,71
<i>Journal of Infectious Diseases</i>	183	9299	50,81
<i>Intensive Care Medicine</i>	212	9041	42,65
<i>American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology</i>	251	8225	32,77
<i>PLoS One</i>	494	7471	15,12
<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	209	6174	29,54
<i>Emerging Infectious Diseases</i>	98	6062	61,86
<i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>	213	5929	27,84
<i>Archives of Internal Medicine</i>	61	5770	94,59
<i>Pediatric Infectious Disease Journal</i>	196	5506	28,09
<i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i>	109	4814	44,17
<i>Critical Care</i>	148	4780	32,30
<i>Clinical Microbiology and Infection</i>	175	4772	27,27
<i>Respiratory Research</i>	153	4410	28,82
<i>Vaccine</i>	190	4367	22,98
<i>Annals of Internal Medicine</i>	36	4070	113,06
<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	140	3927	28,05
<i>Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care</i>	98	3628	37,02
<i>Pediatrics</i>	80	3561	44,51

Nº doc.= número de documentos; TC= tasa de citación

Tabla 43. Las 30 revistas con mayor tasa de citación*

Revista	Nº doc.	Citaciones	TC
<i>New England Journal of Medicine</i>	75	20860	278,13
<i>Lancet</i>	54	11349	210,17
<i>Jama-Journal of The American Medical Association</i>	49	9492	193,71
<i>Annals of Internal Medicine</i>	36	4070	113,06
<i>Journal of Experimental Medicine</i>	34	3232	95,06
<i>Archives of Internal Medicine</i>	61	5770	94,59
<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>	256	22647	88,46
<i>Proceedings of The National Academy of Sciences Of The United States Of America</i>	31	2481	80,03
<i>Stroke</i>	35	2795	79,86
<i>Bulletin of The World Health Organization</i>	31	2278	73,48
<i>Lancet Infectious Diseases</i>	31	2135	68,87
<i>Clinical Infectious Diseases</i>	412	26351	63,96
<i>Thorax</i>	154	9579	62,20
<i>Emerging Infectious Diseases</i>	98	6062	61,86
<i>Blood</i>	48	2904	60,50
<i>Chest</i>	397	22212	55,95
<i>Critical Care Medicine</i>	291	16049	55,15
<i>PLoS Pathogens</i>	48	2496	52,00
<i>Journal of Infectious Diseases</i>	183	9299	50,81
<i>Journal of Virology</i>	36	1811	50,31
<i>Journal of Immunology</i>	354	17382	49,10
<i>American Journal of Medicine</i>	57	2775	48,68
<i>Toxicology and Applied Pharmacology</i>	44	2127	48,34
<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>	70	3325	47,50
<i>Toxicological Sciences</i>	40	1864	46,60
<i>Pediatrics</i>	80	3561	44,51
<i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i>	109	4814	44,17
<i>Intensive Care Medicine</i>	212	9041	42,65
<i>European Respiratory Journal</i>	283	12025	42,49
<i>Anesthesiology</i>	46	1873	40,72

* con más de 30 documentos

Nº doc. = número de documentos; TC = tasa de citación

En cuanto a las categorías temáticas a las que están asignadas las revistas de publicación destacan “Infectious Diseases” (17,57% de los documentos), “Respiratory System” (15,77%), “Immunology” (14,08%), “Microbiology” (11,85%) y “Critical Care Medicine” (9,26%), categorías a las que se adscriben también muchas de las revistas más productivas. Cabe resaltar asimismo que casi todas las categorías más productivas han visto reducidos ligeramente sus aportes relativos a lo largo del tiempo, en favor de un mayor peso y dispersión de los documentos entre otras categorías menos productivas (**Tabla 44**).

Tabla 44. Las 15 categorías más importantes en Web of Science de la producción científica de neumonía (2001-2015)

Categorías de Web of Science	Total		2001-2005		2006-2010		2011-2015	
	Nº doc.	%	Nº doc.	%	Nº doc.	%	Nº doc.	%
<i>Infectious Diseases</i>	3987	17,57	957	17,51	1374	18,50	1656	16,89
<i>Respiratory System</i>	3579	15,77	989	18,10	1192	16,05	1398	14,26
<i>Immunology</i>	3195	14,08	799	14,62	1143	15,39	1253	12,78
<i>Microbiology</i>	2690	11,85	725	13,27	899	12,10	1066	10,88
<i>Critical Care Medicine</i>	2101	9,26	584	10,69	742	9,99	775	7,91
<i>Medicine, General & Internal</i>	2038	8,98	569	10,41	622	8,37	847	8,64
<i>Pharmacology & Pharmacy</i>	1664	7,33	382	6,99	526	7,08	756	7,71
<i>Pediatrics</i>	1574	6,94	437	8,00	565	7,61	572	5,84
<i>Surgery</i>	1091	4,81	270	4,94	387	5,21	434	4,43
<i>Public, Environmental & Occupational Health</i>	962	4,24	187	3,42	330	4,44	445	4,54
<i>Veterinary Sciences</i>	879	3,87	273	5,00	268	3,61	338	3,45
<i>Medicine, Research & Experimental</i>	714	3,15	149	2,73	223	3,00	342	3,49
<i>Biochemistry & Molecular Biology</i>	661	2,91	143	2,62	194	2,61	324	3,31
<i>Cell Biology</i>	602	2,65	150	2,74	170	2,29	282	2,88
<i>Multidisciplinary Sciences</i>	576	2,54	7	0,13	65	0,88	504	5,14

Nº doc.= número de documentos

En los 4100 documentos publicados en el 10% de las revistas más prestigiosas muestran una alta participación de EE. UU. (47,66%, en comparación con el 38,49% del total de documentos) y de algunos otros países europeos como Reino Unido o

España. En contraste, el peso de los países asiáticos, particularmente Japón y China, es mucho más bajo. En general, la colaboración internacional en estas revistas (N=1065; 25,98%) fue sensiblemente mayor que en el conjunto de documentos (18,8%), y el mayor grado de colaboración fue mucho más pronunciado para países como Brasil, Japón, China e incluso países europeos como Italia y Alemania; todos estos datos se recogen en la **Tabla 45**.

Tabla 45. Distribución de la participación por países en el top 10% de revistas más prestigiosas de las publicaciones de neumonía (2001-2015)

País	Nº doc.	%	Posición	Nº doc. col. int.	%	Citaciones	TC	Posición
EE.UU.	1954	47,66	1	627	32,09	139247	71,26	1
Reino Unido	473	11,54	2	263	55,6	34471	72,88	2
Japón	132	3,22	11	55	41,67	6782	51,38	11
Alemania	285	6,95	5	177	62,1	16636	58,37	7
Francia	401	9,78	3	152	37,9	26174	65,27	3
España	373	9,1	4	173	46,38	25387	68,06	4
China	105	2,56	12	51	48,57	4926	46,91	14
Canadá	271	6,61	6	141	52,03	19291	71,18	5
Países bajos	256	6,24	7	118	46,09	16820	65,7	6
Italia	174	4,24	8	111	63,79	11626	66,82	9
Australia	161	3,93	9	89	55,28	9688	60,17	10
Brasil	78	1,9	14	49	62,82	2629	33,7	22
Suiza	154	3,76	10	113	73,38	13206	85,75	8
Corea del sur	50	1,22	19	19	38	2226	44,52	23
Taiwán	41	1	22	15	36,58	1568	38,24	30

Nº doc. = número de documentos; *Nº doc. col. int.* = número de documentos en colaboración internacional

Observamos también un alto grado de colaboración entre regiones en las publicaciones que aparecen en las revistas ubicadas en el top 10% y con respecto al grado de citas, observamos una elevada tasa de citación de Norteamérica y los países europeos; siendo aún más significativa para la región de los países del Medio Oriente y África del Norte y para el África subsahariana, cuando participaron en estas revistas (**Tabla 46**).

Tabla 46. Distribución de la participación por regiones geográficas en el top 10% de revistas más prestigiosas de las publicaciones de neumonía (2001-2015)

Regiones geográficas	Nº doc.	%	Nº doc. col. reg.	%	Citaciones	TC
Norteamérica	2138	52,15	630	29,47	149290	69,83
Europa y Asia Central	1978	48,24	600	30,33	125727	63,56
Asia Oriental y Pacífico	543	13,24	241	44,38	28248	52,02
América Latina y El Caribe	152	3,71	109	71,71	8246	54,25
Medio Oriente y África del Norte	75	1,83	45	60	6383	85,11
África subsahariana	105	2,56	93	88,57	8568	81,6
Asia del Sur	70	1,71	51	72,86	3855	55,07

Nº doc. = número de documentos; *Nº doc. col. int.* = número de documentos en colaboración internacional

Nº doc. col. reg. = número de documentos en colaboración regional (áreas geográficas).

2.8. Análisis de áreas temáticas; frecuencia y distribución de términos MeSH

Con respecto a los tipos de neumonía estudiados, los términos MeSH más frecuentes fueron "neumonía bacteriana" (19,99%), seguido de "neumonía neumocócica" (7,02%) y "neumonía asociada al ventilador" (6,79 %). La **Tabla 47** muestra el número de documentos asignados a cada término que describe los diferentes tipos de neumonía.

Tabla 47. Número de documentos asignados a los términos MeSH que describen diferentes tipos de neumonía (2001-2015)

MeSH Term	Nº doc	%
<i>Pneumonia MeSH</i>		
<i>Pneumonia, Bacterial</i>	4536	19,99
<i>Pneumonia, Pneumococcal</i>	1593	7,02
<i>Pneumonia, Ventilator-Associated</i>	1542	6,79
<i>Pneumonia, Pneumocystis</i>	1323	5,83
<i>Pneumonia, Viral</i>	1212	5,34
<i>Pneumonia, Aspiration</i>	1109	4,89
<i>Pneumonia, Mycoplasma</i>	887	3,91
<i>Pneumonia, Staphylococcal</i>	423	1,86
<i>Bronchopneumonia</i>	310	1,37
<i>Pneumonia of Swine, Mycoplasmal</i>	226	1,00
<i>Pleuropneumonia</i>	129	0,57
<i>Pneumonia, Lipid</i>	70	0,31
<i>Pneumonia of Calves, Enzootic</i>	38	0,17
<i>Chlamydial Pneumonia</i>	24	0,11
<i>Pneumonia, Rickettsial</i>	2	0,01
<i>Pneumonia, Necrotizing</i>	0	0,00

Nº doc. = número de documentos

En la siguiente tabla se muestran los 30 términos MeSH más frecuentes en las publicaciones de neumonía analizadas.

Tabla 48. Los 30 términos MeSH más frecuentes en las publicaciones de neumonía (2001-2015)

MesH	N	%
<i>Humans</i>	17907	78,91
<i>Male</i>	12600	55,52
<i>Female</i>	12025	52,99
<i>Pneumonia</i>	10333	45,53
<i>Middle Aged</i>	6841	30,14
<i>Animals</i>	6406	28,23
<i>Aged</i>	6162	27,15
<i>Adult</i>	5927	26,12
<i>Pneumonia, Bacterial</i>	4536	19,99
<i>Anti-Bacterial Agents</i>	3685	16,24
<i>Lung</i>	3612	15,92
<i>Mice</i>	3602	15,87
<i>Community-Acquired Infections</i>	3129	13,79
<i>Aged, 80 and over</i>	2987	13,16
<i>Retrospective Studies</i>	2800	12,34
<i>Adolescent</i>	2794	12,31
<i>Risk Factors</i>	2611	11,51
<i>Child, Preschool</i>	2535	11,17
<i>Child</i>	2461	10,84
<i>Infant</i>	2453	10,81
<i>Treatment Outcome</i>	2428	10,70
<i>Prospective Studies</i>	2221	9,79
<i>Bronchoalveolar Lavage Fluid</i>	1955	8,61
<i>Disease Models, Animal</i>	1655	7,29
<i>Cross Infection</i>	1599	7,05
<i>Pneumonia, Pneumococcal</i>	1593	7,02
<i>Pneumonia, Ventilator-Associated</i>	1542	6,79
<i>Mice, Inbred C57BL</i>	1482	6,53
<i>Time Factors</i>	1468	6,47
<i>Severity of Illness Index</i>	1413	6,23

La **Tabla 49** clasifica a los 30 principales países en números brutos de artículos recuperados, estratificados por tipos de neumonía. Para "Pneumonia, Aspiration", los principales países fueron Estados Unidos, Japón y Alemania; para "Pneumonia, Bacterial", Estados Unidos, Francia y España; para "Pneumonia, Pneumocystis", Estados Unidos, Francia y el Reino Unido; para "Neumonía, asociada al ventilador", EE. UU., Francia y España; y para "Neumonía, viral", Estados Unidos, China y Japón.

Tabla 49. Los 30 países con más publicaciones términos MeSH

Pneumonia, Aspiration		Pneumonia, Bacterial		Pneumonia, Pneumocystis		Pneumonia, Ventilator-Associated		Pneumonia, Viral	
País	N	País	N	País	N	País	N	País	N
EE.UU.	394	EE.UU.	1709	EE.UU.	525	EE.UU.	650	EE.UU.	383
Japón	169	Francia	379	Francia	149	Francia	170	China	98
Alemania	78	España	378	Reino Unido	106	España	139	Japón	95
Reino Unido	74	Alemania	329	Japón	104	Grecia	72	Reino Unido	83
Australia	45	Japón	297	España	64	Canadá	69	Alemania	81
Canadá	44	Reino Unido	252	Alemania	58	Reino Unido	68	España	71
Francia	40	Canadá	209	Italia	46	Alemania	67	Francia	66
España	39	Italia	176	Suiza	38	China	63	Italia	59
Turquía	31	Países Bajos	173	China	38	Brasil	63	Canadá	48
China	25	China	171	Sudáfrica	35	Italia	63	Países Bajos	47
Italia	24	Australia	123	Dinamarca	28	Turquía	58	Corea del Sur	41
Corea del Sur	22	Taiwán	104	Canadá	27	Países Bajos	53	Finlandia	39
Suiza	21	Suiza	103	Taiwán	27	Australia	49	Australia	29
Países Bajos	21	Brasil	100	Países Bajos	25	Bélgica	45	Brasil	26
Taiwán	21	Corea del Sur	92	Australia	23	India	39	Tailandia	21
Israel	18	Turquía	77	Corea del Sur	23	Argentina	36	México	21
Bélgica	17	Bélgica	68	India	21	Taiwán	34	Turquía	18
India	16	Finlandia	63	Brasil	21	Japón	25	Arabia Saudita	16
Austria	15	Grecia	62	Portugal	19	Suiza	23	Taiwán	16
Brasil	11	India	58	Grecia	16	Tailandia	20	Suiza	16
Singapur	9	Suecia	53	Israel	16	Austria	16	Sudáfrica	15
Suecia	8	Israel	52	Suecia	14	Colombia	15	Argentina	13
Grecia	8	Argentina	48	Tailandia	13	Arabia Saudita	15	Bélgica	12
Dinamarca	7	Dinamarca	47	Malawi	10	Suecia	13	Dinamarca	12
Irlanda	6	Sudáfrica	45	Turquía	9	Chile	12	Israel	11
Nueva Zelanda	5	Austria	40	Túnez	8	Corea del Sur	12	Chile	11
Sudáfrica	4	Chile	29	Chile	8	Israel	10	Suecia	10
Finlandia	4	Irlanda	28	Uganda	7	Túnez	9	Singapur	9
Noruega	4	Tailandia	27	Bélgica	7	Egipto	9	Austria	9
Tailandia	3	Singapur	22	Rusia	7	Portugal	9	Grecia	8

La **Tabla 50** muestra la relación entre los términos MeSH en relación a grupos de edad y los diferentes tipos de neumonía. Las asociaciones más cercanas para "Ancianos y "mayores de 80 años" ("Aged", "Aged, 80 and over") fueron con "neumonía aspirativa (22,58 y 40,56%, respectivamente), mientras que "neumonía, viral" fue el tema más frecuente para estudios en pre-adultos ("Infant", "Child", "Child, pre-school" and "Adolescent"). La única excepción a esto fue "recién nacido" ("Infant, newborn"), donde la mayor proporción de artículos fue sobre "Neumonía por Pneumocystis". En las personas "adultas" y "de mediana edad" ("Adult" and "Middle aged") los estudios se centraron con mayor frecuencia en "neumonía bacteriana" y "neumonía asociada a ventilación".

Tabla 50. Distribución de términos MeSH en relación a grupos de edad por principales tipos de neumonía estudiadas en estos grupos

MeSH age	Pneumonia, Aspiration			Pneumonia, Bacterial			Pneumonia, Ventilator-Associated			Pneumonia, Pneumocystis			Pneumonia, Viral		
	Nº doc.	Posic.	%	Nº doc.	Posic.	%	Nº doc.	Posic.	%	Nº doc.	Posic.	%	Nº doc.	Posic.	%
Infant, newborn	51	9	4,61	143	10	3,15	80	10	5,20	112	10	9,24	35	10	2,65
Infant	98	8	8,85	140	5	10,58	89	8	5,79	278	4	22,94	278	4	22,94
Child, preschool	100	7	9,03	91	8	6,88	85	9	5,53	268	5	22,11	268	5	22,11
Child	117	5	10,57	124	6	9,37	100	7	6,50	222	7	18,32	222	7	18,32
Adolescent	107	6	9,67	148	4	11,19	145	5	9,43	250	6	20,63	250	6	20,63
Adult	280	3	25,29	548	1	41,42	493	3	32,05	397	1	32,76	397	1	32,76
Young adult	44	10	3,97	266	9	5,86	133	6	8,65	126	9	10,40	95	7	7,18
Middle aged	366	2	33,06	502	2	37,94	680	1	44,21	348	2	28,71	348	2	28,71
Aged	449	1	40,56	288	3	21,77	496	2	32,25	281	3	23,18	281	3	23,18
Aged, 80 and over	250	4	22,58	88	9	6,65	188	4	12,22	134	8	11,06	134	8	11,06

Nº doc. = número de documentos; Posic. = posición

La **Figura 27** muestra los mapas del área temática con los términos principales de MeSH en los documentos sobre (a) "Neumonía aspirativa" ("Pneumonia, Aspiration"); (b) "Neumonía bacteriana" ("Pneumonia, Bacterial"); (c) "Neumonía, asociada a ventilación" ("Pneumonia, Ventilator-Associated"); (d) "Neumonía viral" ("Pneumonia, Viral"), y (e) "Neumonía por Pneumocystis" ("Pneumonia, Pneumocystis").

El término principal de MeSH relacionado con "neumonía, aspirativa" fue "trastorno de la deglución" ("Deglutition Disorder"), pero la investigación está vinculada a una amplia gama de temas, incluidos los aspectos epidemiológicos ("Incidence", "Risk Factor", "Retrospective Studies"), aproximación al tratamiento en cuidados intensivos y procedimientos de técnicas quirúrgicas que facilitan la respiración, la deglución y la alimentación (**Figura 27a**).

Los dos términos principales de MeSH que aparecen con mayor frecuencia con "Neumonía bacteriana" son "Infecciones adquiridas en la comunidad" ("Community-acquired Infections) y "Agentes antibacterianos" ("Anti-bacterial Agents"), lo que refleja el enfoque central que la investigación ha tomado para

identificar los factores de riesgo y probar diferentes enfoques terapéuticos. Los términos MeSH relacionados con bacterias e infecciones específicas, como *Streptococcus*, *Chlamydia*, *Acinetobacter* y *Haemophilus*, también son importantes (Figura 27b).

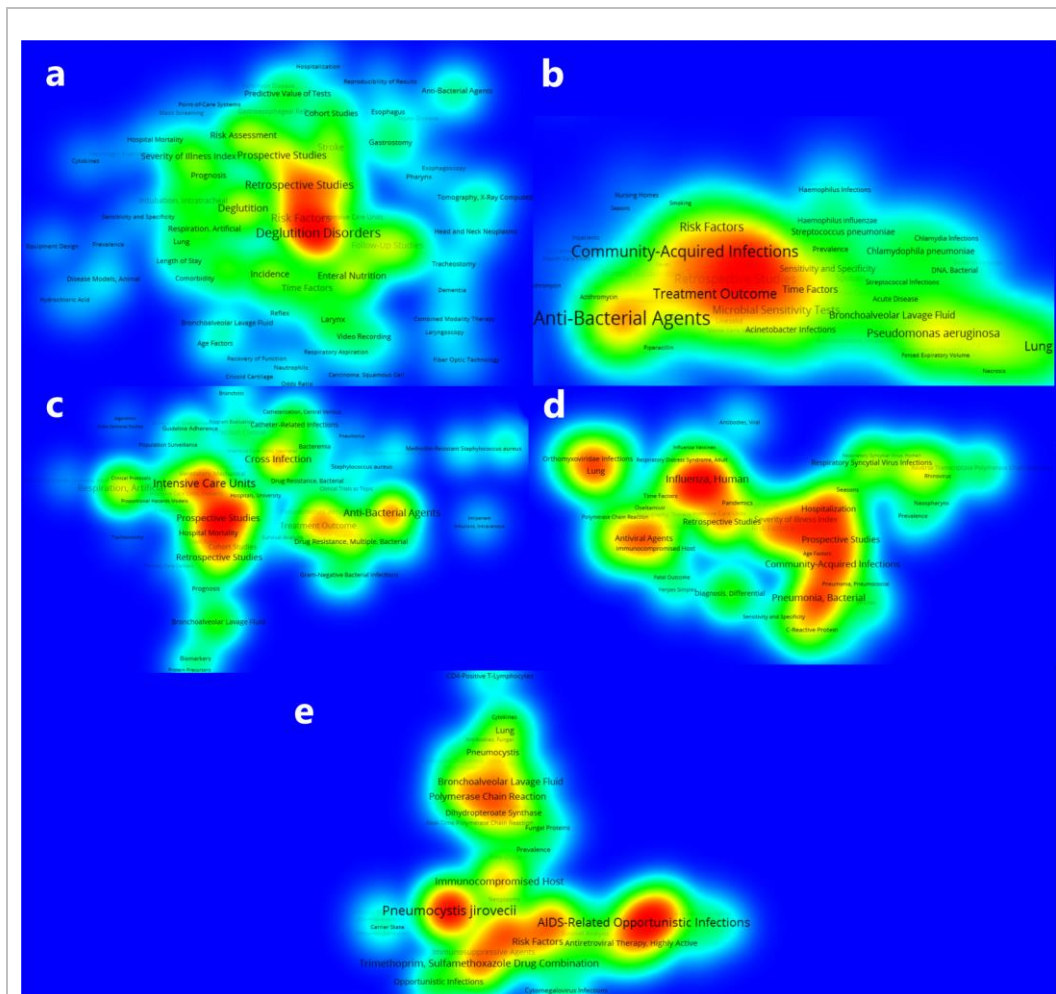


Figura 27. Mapas de áreas temáticas con los principales términos MeSH asociados con diferentes tipos de neumonía

- (a) "Pneumonia, Aspiration" (b) "Pneumonia, Bacterial" (c) "Pneumonia, Ventilator-Associated"
 (d) "Pneumonia, Viral" (e) "Pneumonia, Pneumocystis"

Las agrupaciones en forma de "islas" en tonos rojos representan los grupos principales de las redes temáticas, mientras que la gradación cromática en tonos amarillos y verdes ilustra las áreas con una menor densidad de relaciones entre MeSH. La distribución espacial del MeSH y su proximidad entre sí responde a la intensidad de la concurrencia entre ellos.

Por su parte, la investigación sobre "Neumonía asociada a ventilación" parece más dispersa, aunque en el gráfico se pueden diferenciar claramente tres áreas de interés: (a) estudios epidemiológicos, protocolos clínicos y tratamiento en unidades de cuidados intensivos (el término "Intensive Care Unit" es el más destacado en esta área); (b) resultados del tratamiento ("Treatment outcome" y "Anti-Bacterial Agents"); e (c) infecciones cruzadas ("Cross infection") (**Figura 27c**).

La investigación sobre "Neumonía viral" también muestra una naturaleza dispersa, con diferentes áreas de interés. Los aspectos epidemiológicos están cubiertos por términos como "Infecciones adquiridas en la comunidad" y "Hospitalización", mientras que, a nivel de investigador, los intereses residen en el virus de la influenza ("Influenza, Human") y ortomixovirus ("Orthomyxoviridae Infections") (**Figura 27d**).

Con respecto a "Neumonía por Pneumocystis", uno de los temas principales se enfoca en "Infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA" (AIDS-Related Opportunistic Infections) y otro en "Pneumocystis jirovecii" (**Figura 27e**).

V. DISCUSIÓN

1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía

1.1. Análisis del perfil clínico/epidemiológico de la neumonía en pacientes de edad avanzada

Nuestros pacientes octogenarios y nonagenarios presentaron un perfil característico. Se trató generalmente de pacientes pluripatológicos con una neumonía de gravedad IV o V según el índice PSI/Port, CURB65 ≥ 3 , y con insuficiencia renal.³²⁶

La estancia media en nuestro estudio fue de 10 días, esta estancia prolongada observada en esta serie, teniendo en cuenta que se define como estancia prolongada a la hospitalización mayor de 8 días. Esta descrito que la edad avanzada, así como otros factores como el consumo habitual de alcohol un PSI elevado, neumonía por aspiración y empiema pleural se relacionan con la prolongación de la hospitalización en pacientes con NAC.³²⁷ En nuestra serie aparte de la edad avanzada nuestros pacientes presentaban otros factores como un PSI elevado y un porcentaje considerable de neumonía por aspiración.¹⁴⁷

Si bien en nuestra serie solo llegamos a establecer un diagnóstico etiológico en el 25,2% de los pacientes, lo que resulta ser inferior al encontrado en otras series de población adulta general, como en el estudio realizado por Gutiérrez *et al.* sobre la etiología de la NAC en un hospital de nuestro entorno (Hospital General Universitario de Elche) en pacientes mayores de 15 años donde se identificó al agente etiológico en el 50,7% de los pacientes,³⁰ nuestros datos son similares a los descritos en otros estudios con pacientes > 75 años.³²⁶

En nuestra serie el principal diagnóstico etiológico fue el virus de la influenza, esto es así, porque ante la sospecha de gripe durante la epidemia estacional se realiza sistemáticamente la detección del ARN viral por reacción de cadena de la polimerasa en muestras nasofaríngeas, siendo esta prueba altamente sensible; este virus junto con el sincitial respiratorio son los de mayor relevancia clínica, en el

caso de la neumonía en el paciente anciano de etiología viral. El virus de la influenza puede presentarse como patógeno único o asociado a coinfección bacteriana, fundamentalmente gérmenes típicos.^{42,328} Vista la dificultad para la obtención de adecuadas muestras biológicas para el diagnóstico etiológico de la NAC en nuestros pacientes, es probable que el papel del virus de la gripe este sobredimensionado.

El segundo patógeno más identificado tras el virus de la influenza fue el neumococo (9,3%). *S. pneumoniae*, es el agente causal de un gran número de infecciones potencialmente graves con una elevada morbimortalidad principalmente en las edades extremas de la vida (niños y ancianos).³²⁹ La disponibilidad de antígenos urinarios de neumococo permite el diagnóstico etiológico por este microorganismo.⁷⁴

Las dificultades en la identificación etiológica en pacientes más ancianos se deben entre otros factores a la dificultad para la obtención de adecuadas muestras biológicas para el diagnóstico etiológico o bien por mala colaboración del propio paciente para la obtención de las mismas (dificultad para obtener un esputo de calidad).¹⁵⁰

En estos pacientes, la elevada comorbilidad y mal pronóstico que tiene la NAC en ciertos pacientes limita por parte del facultativo a realizar pruebas diagnósticas como hemocultivos, cultivos de esputos, broncoscopia para la toma de muestras o serología seriadas (basal y convalecencia). En nuestra serie el diagnóstico etiológico no era un objetivo del estudio y la obtención de muestras para el diagnóstico etiológico se realizaba según la voluntad del facultativo que atendía al paciente.

1.2. Análisis de los aspectos clínicos/epidemiológicos asociados a la mortalidad

La tasa de mortalidad por NAC en pacientes de edad avanzada es variable en los estudios, oscilando entre 30% a 60%.^{38,173,174} En nuestro estudio la mortalidad a los 30 días fue del 39,1% y la hospitalaria del 33%, cifras que son más elevadas respecto a estudios realizados en similares contextos hospitalarios como el de Zubillaga *et al.* (2008) que reporta una mortalidad hospitalaria del 22%.¹⁴ Estas diferencias podrían explicarse por un lado porque nuestros pacientes tienen una media de edad

ligeramente mayor (86,4 vs 85,5 años) y también por el modelo organizativo de nuestro hospital, ya que de los pacientes con NAC que son atendidos en el departamento de emergencias y precisan hospitalización solo una parte ingresa en medicina interna y el resto es admitido en otros servicios/unidades médicas como neumología o enfermedades infecciosas;³³⁰ generalmente cuando se trata de pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad; así, los pacientes que ingresan a medicina interna habitualmente tienen una media de edad mayor,^{14,330} a su vez esto se relaciona directamente con su comorbilidad y gravedad, tal como se ha visto en otros estudios donde se observa que los pacientes de más edad tienen puntuaciones altas de comorbilidad y de gravedad de acuerdo con las puntuaciones PSI/PORT y CURB-65, lo que por ende condiciona un peor pronóstico.^{183,331,332} A esto se suma que pese su gravedad intervienen otros condicionantes como el pronóstico global por sus patologías de base que frecuentemente se encuentran en situación paliativa terminal, de forma que se desestima intensificación de tratamiento o manejo en cuidados intensivos considerando su contexto,³³³ en nuestro caso ninguno de los pacientes fue admitido en cuidados intensivos tras su hospitalización aun cuando alrededor de la mitad presentaba una clase V en la escala PSI/PORT. Todas estas consideraciones y algunas otras variables no consideradas en el estudio, justifican de alguna manera la elevada mortalidad de nuestra serie.³³⁴

Determinadas patologías del paciente se asocian con una mayor mortalidad en pacientes con NAC,¹⁴ como es el caso de presentar una neoplasia subyacente, EPOC de base, insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus entre otros.³³⁵ En nuestro estudio no hemos encontrado una mayor mortalidad en los pacientes con EPOC, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca crónica, demencia u obesidad y paradójicamente en los pacientes con diabetes mellitus observamos una menor mortalidad. En este punto cabe recordar que, si bien los estudios coinciden en afirmar que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para desarrollar una NAC, la situación respecto al pronóstico de pacientes diabéticos con NAC es diferente, ya que, aunque existen estudios que han demostrado un vínculo entre la diabetes mellitus tipo 2 y el aumento de la mortalidad relacionada con la neumonía, que es

lo que *a priori* cabría esperar,^{336,337} otros al igual que el nuestro han observado una situación contraria; así en un gran estudio retrospectivo que analizó datos sobre pacientes con NAC y diabetes mellitus en España, la mortalidad hospitalaria por NAC fue menor en diabéticos.³³⁸ En un estudio canadiense de 2471 pacientes con NAC, la hiperglucemia (no la diabetes mellitus) fue el único factor que aumentó la tasa de mortalidad.³³⁹ En un gran estudio de cohorte observacional de beneficiarios de Medicare de 65 años o más, la diabetes mellitus tipo 2 no se asoció con la mortalidad.³³

Otra condición de particular importancia en los pacientes de edad avanzada son los trastornos de la deglución, la mayoría de las veces en relación con enfermedades neurodegenerativas como la demencia, ya que esta situación es causa de neumonía por aspiración que se ha descrito como un factor de riesgo de mortalidad.^{147,340} En nuestra serie la neumonía por aspiración fue frecuente, presente en casi la mitad de los pacientes, pero este tipo de neumonía no se relacionó con una mayor mortalidad que la neumonía no aspirativa; esta situación es similar a la observada por Fernández *et al.* en la que tampoco observan una mayor mortalidad a los 30 días en pacientes mayores de 80 años con neumonía aspirativa.³⁴¹

Respecto a la dependencia y comorbilidad, pese a que varios estudios han encontrado que índice de Barthel y Charlson pueden servir como herramientas para el pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes > 65 años, en nuestro estudio no encontramos asociación de estos índices con la mortalidad.

1.3. Análisis de los aspectos microbiológicos asociados a la mortalidad

Se conoce que la mortalidad en la NAC es variable según el agente etiológico; en este sentido la neumonía por *Streptococcus pneumoniae*, particularmente la forma bacteriémica, se ha asociado con una mortalidad más alta en relación a otras etiologías.³⁴²⁻³⁴⁴ Aunque en nuestra serie tan solo el 11% de los pacientes se diagnosticó una neumonía neumocócica, esta etiología se asoció con mayor

mortalidad en nuestro estudio, a pesar de incluir muy pocos pacientes con bacteriemia.

Hay otras bacterias implicadas directamente en la mortalidad en la neumonía como el caso del *Staphylococcus aureus*³⁴⁵ o enterobacterias (*Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*) tanto sensibles como resistentes o multirresistentes.³⁴⁶ En los pacientes con NAC grave, particularmente en unidad de críticos se ha reportado que los patógenos aislados con más frecuencia han sido gramnegativos, incluida *P. aeruginosa*, por lo que ha recomendado considerar esta etiología en casos de neumonía grave, especialmente en pacientes con neoplasia maligna subyacente, enfermedad cardiovascular de base, situación de shock séptico e hiponatremia.³⁴⁷ En nuestro estudio no se pudo identificar el agente etiológico en el 75% de los casos y los casos de neumonía en los que identifiqué estos microorganismos fue muy escasa por lo que no se pudo analizar su papel patógeno en nuestra serie. En nuestro estudio no se pudo identificar el agente etiológico en el 75% de los casos y los casos de neumonía en los que identifiqué estos microorganismos fue muy escasa por lo que no se pudo analizar su papel patógeno en nuestra serie.

Respecto a la etiología viral, la infección por el virus de influenza es responsable de mortalidad, en especial en pacientes de edad avanzada;³⁴⁸ la neumonía por gripe como patógeno aislado o como co-patógeno en la NAC es responsable de mayor mortalidad que la debida a otro patógeno respiratorio.^{328,349} De los diferentes tipos de gripe la causada por H1N1 es la que con más frecuencia se asocia a mayor mortalidad en nuestro entorno.³⁴⁹ En nuestra serie la prevalencia de gripe entre las NAC que fallecieron fue similar a las que no fallecieron (aproximadamente 11%). En este estudio no se pudo comprobar que la neumonía por virus de la gripe tuviera una mayor mortalidad. Esto se puede deber a la elevada mortalidad que ya tienen la NAC en estos pacientes y este patógeno no es responsable de mayor mortalidad.

1.4. Análisis de biomarcadores analíticos asociados a la mortalidad

Se han descrito numerosos biomarcadores analíticos responsable o implicados en la mortalidad de la NAC. En especial se ha estudiado la mortalidad en estos pacientes en relación con elevación de PCR, procalcitonina^{350,351} y otros reactantes de fase aguda como sTREM-1,³⁵⁰ la esfingosina 1-fostafo,³⁵² inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora (SLPI),³⁵³ y la presepsina,³⁵⁴ entre otros.

En nuestro estudio únicamente se evaluó como biomarcador bioquímico la PCR y los valores de este no se relacionaron con la mortalidad. En los momentos del estudio no estaba disponible la procalcitonina y por ello no se realizó en todos los pacientes; tampoco analizamos otros biomarcadores evaluados por otros autores, ya que nuestro estudio se centró en el papel de las citocinas como biomarcadores (marcadores inmunológicos) y no bioquímicos.

Los valores plasmáticos de determinadas moléculas bioquímicas se relacionan con la mortalidad, esto es el caso de valores elevados de creatinina y urea,³⁵⁵⁻³⁵⁷ niveles elevados de sodio,³⁵⁸ así como niveles elevado de lactato.^{355,359} En este sentido en nuestro estudio cabe destacar que en el análisis univariado, la mortalidad también fue más alta en los pacientes que presentaron niveles elevados de urea (≥ 70 mg/dL), de creatinina ($\geq 1,2$ mg/dL) de sodio (≥ 145 mg/dL) y de lactato ($\geq 2,3$ mmol/L), así como con niveles más bajos de la tasa estimada de filtrado glomerular (<50 mL/min).

1.5. Análisis de los niveles de citocinas y mortalidad

Diferentes moléculas inmunológicas se han relacionado con mayor mortalidad en pacientes con NAC, es el caso de la mayor expresión en los linfocitos B del receptor quimiocina C-X-C tipo 5 (CXCR5)³⁶⁰ y citocinas. Estas últimas se han estudiado como biomarcadores pronósticos en neumonía, particularmente la IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 y TNF- α .^{186,196,242,361} En nuestro estudio, incluimos IL-1 β , y no medimos IL-17, aunque esta última citocina parece estar mediada por su interacción con IL-8.³⁶¹

En general y en consonancia con otros estudios, los niveles de citoquinas en nuestros pacientes fueron más elevados en los individuos que fallecieron a los 30 días;^{195,233} sin embargo esta elevación fue relativamente menor en el caso de la IL-6 y mínima para el caso de la IL-1 β y TNF- α . Estos datos se asemejan a los reportados en otras publicaciones, donde particularmente las concentraciones de IL-1 β y TNF- α fueron bajas.^{227,231}

Si bien, inicialmente podrían resultar llamativos los bajos niveles de IL-1 β y TNF- α considerando que ambas son marcadores tempranos de la respuesta inflamatoria (citoquinas proinflamatorias primarias), y que en el caso del TNF- α , sus concentraciones pueden estar incrementadas en pacientes sanos de edad avanzada, lo que conlleva a un aumento de la actividad macrofágica, mayor susceptibilidad para el fenómeno de apoptosis y una disminución de los factores de transcripción nucleares (NF- κ B), lo que en conjunto favorece una menor supervivencia de las células inmunitarias.^{362,363} Es necesario tener en cuenta que el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la NAC influye en el perfil inflamatorio sistémico de manera diferente para cada citocina,²⁴¹ de forma que aunque la extracción de la muestra se realizó dentro de las primeras 48 horas. La producción de la IL-1 β y el TNF- α es principalmente local, con una liberación temprana a nivel pulmonar, detectable en la sangre venosa, pero solo durante un corto y prematuro período de tiempo, ya que presumiblemente su vida media es mucho más corta que otras citoquinas como la IL-6 e IL-8,²³¹ así por ejemplo en estudios sobre NAC donde las muestras se han extraído en las primeras 24 horas de admisión se han observado niveles de citoquinas más altos que los reportados en nuestra serie.²⁴¹

Por otro lado, no hay una clara relación entre la carga bacteriana y la intensidad del proceso inflamatorio en la neumonía, sin embargo, se han observado ciertos patrones de marcadores inflamatorios según los gérmenes implicados en la NAC. Así por ejemplo, se han reportado concentraciones plasmáticas más altas de las citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-12, IL-17 y IL-18 en la neumonía neumocócica y menores en la no neumocócica.⁵⁴⁻⁵⁷ En cambio, los niveles sistémicos elevados del

TNF- α se han asociado principalmente a bacteriemia e infecciones graves por microorganismos gramnegativos.³⁶⁴ Ya que los leucocitos responden al lipopolisacárido con una mayor producción de citoquinas (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 y), particularmente en los pacientes ancianos;²⁰⁶ pero en el caso de la NAC la etiología por gramnegativos es menos frecuente. Se ha descrito que niveles plasmáticos de TNF- α superiores a 11 pg/mL, pueden predecir la evolución a sepsis grave por gramnegativos (valor predictivo negativo del 89% y una especificidad del 84%).³⁶⁵

Comentar además que ya que los niveles de IL-1 β no fueron muy elevados en nuestros pacientes, ello explicaría en parte el que los niveles de IL-6 tampoco fueron considerablemente elevados respecto a otros estudios,¹⁹⁶ teniendo en cuenta que la IL-1 β estimula la producción de IL-6.³⁶⁶ Además es posible que respecto a otras series, la etiología viral sea mayor en nuestro caso, ya que muchos pacientes fueron incluidos durante el período invernal, donde hay mayor incidencia de gripe estacional y es conocido que en los casos de neumonía por virus de influenza los niveles de IL-6 suelen ser en general bajos.³⁴⁸

Pese a lo comentado, en el caso de IL-6, encontramos una asociación entre los niveles plasmáticos elevados y la mortalidad por NAC a los 30 días en el análisis bivariado, resultados comparables a los reportados en un estudio similar en 247 pacientes en Noruega;²⁴² sin embargo, a diferencia de ese estudio, también encontramos una asociación directa entre los niveles plasmáticos de IL-8 e IL-10 y la mortalidad por NAC a los 30 días, incluso en el análisis multivariado. Esto puede deberse al hecho de que la edad media de nuestros pacientes (86,4 años) fue mucho mayor que la del estudio noruego (64 años), y se ha observado que estas citocinas muestran niveles más altos en edades más avanzadas. Esto también podría explicar por qué la edad no se asoció con la mortalidad en el análisis bivariado, pero sí en el análisis multivariante ajustado para ambas citocinas. Finalmente, solo en el caso de la IL-8 e IL-10 pudimos estimar un punto de corte con valor significativo para discriminar la mortalidad a los 30 días.

Si bien el momento de la determinación de las citoquinas durante la evolución de la NAC influye en las concentraciones plasmáticas de la IL-6, IL-8 e IL-10 y algunos estudios observan una fuerte disminución de las concentraciones de citoquinas dentro de los dos primeros días de hospitalización,⁵⁶ Fernández-Serrano *et al.* (2003) al analizar de forma seriada el comportamiento de los niveles de citoquinas en la NAC, concluyen que en la práctica, las concentraciones sanguíneas de IL-6 e IL-10 en el día 2 de hospitalización predicen la mortalidad con una precisión razonable de forma, lo que refuerza nuestros hallazgos, teniendo en cuenta que las determinaciones de citoquinas fueron realizadas en nuestros pacientes dentro de las primeras 48 horas de hospitalización.

El análisis multivariado mostró una asociación de los niveles de IL-8 ≥ 19 pg/ml y de IL-10 $\geq 11,29$ pg/mL con la mortalidad a los 30 días. Teniendo en cuenta que por un lado el papel de la IL-8 es fundamentalmente proinflamatorio mientras que por el otro el de la IL-10 es antiinflamatorio, esta respuesta podría ser indicio de una desregulación inflamatoria que induzca a otros desequilibrios metabólicos y orgánicos que conlleven a una mala evolución clínica; así hay evidencia de que la muerte de los pacientes con NAC, y particularmente individuos de edad muy avanzada, aparte del propio proceso infeccioso es consecuencia de eventos cardiovasculares. Bordon *et al.* (2010) analizaron la supervivencia a largo plazo de pacientes hospitalizados por neumonía, observando que esta decreció significativamente en todo el período analizado (7,5 años) respecto al grupo control, de forma que los individuos hospitalizados por NAC presentaron un 40% más de probabilidades de morir que los hospitalizados con otras patologías médicas y que los eventos cardiovasculares fueron la causa de muerte en hasta el 61% de los sujetos. La hipótesis de esta relación es que pese a resolverse el episodio agudo de NAC se produce una respuesta inflamatoria crónica/persistente en la que las citoquinas tendrían un papel importante contribuyendo a desestabilizar las placas ateroscleróticas y en consecuencia acelerando la historia natural de la enfermedad cardiovascular.³⁶⁷ Los estudios en esta línea muestran una supervivencia reducida en personas con NAC que se curaron clínicamente pero que tenían niveles altos de



IL-6 e IL-10 al alta, es decir que abandonan el hospital con una inflamación subclínica que se asocia a un mayor riesgo de muerte.²³²

Aunque no ha sido uno de los objetivos de nuestro estudio, observamos también mayores niveles de IL6, IL-8 e IL-10 cuando analizamos la mortalidad a los 7 días del ingreso hospitalario lo que da una idea de que la elevación de estas citoquinas está relacionada con la mortalidad a corto y mediano plazo en los pacientes mayores de 80 años hospitalizados por NAC.

Por las características de nuestro estudio no se puede establecer que la mortalidad de los pacientes sea consecuencia directa del proceso infeccioso agudo, sin embargo y tal como lo demuestran estudios previos, la neumonía es el desencadenante de eventos inflamatorios/inmunológicos y otras complicaciones que derivan en el fallecimiento de los pacientes.³⁶⁷ Por otro lado el porcentaje de pacientes fallecidos (39% global y 33% durante hospitalización) se aproxima al de otros estudios de similares características epidemiológicas tomando en cuenta que la edad media de nuestros pacientes está por encima de los 85 años (más alta que otros estudios); edad a partir de la cual se ha visto una mayor mortalidad por NAC.³⁶⁸

1.6. Análisis de la correlación niveles de citocinas y parámetros clínicos y analíticos mortalidad

No observamos correlación entre los niveles de IL-6 y las puntuaciones de CURB-65 o PSI/FINE, lo que contrasta con otras publicaciones donde se describe esta asociación positiva con los puntajes de gravedad genéricos y específicos de la NAC,⁵² sin embargo debe tenerse en cuenta que en los pacientes de edad avanzada como los de nuestra serie el valor de estas escalas es limitado.³⁶⁹

Respecto a la IL-8, encontramos una débil correlación con los niveles de urea y creatinina; vale recordar que en el análisis bivariante estas tres variables (IL-8, urea y creatinina) se asociaron con una mayor mortalidad. Estos resultados pueden suponer un sesgo ya que pueden deberse a que los pacientes con función renal deteriorada tengan unos valores más elevados de la IL-8 como consecuencia de un

descenso del aclaramiento del mismo por la orina, aunque llama la atención que no observa esta correlación de la urea y creatinina con el resto de citoquinas estudiadas. En estudios recientes se han visto valores elevados de IL-8 en pacientes con deterioro de la función renal y se especula que puede un biomarcador de fallo renal con por componente de activación inmunológica.³⁷⁰

Observamos también una correlación entre los niveles de IL-10 y el puntaje de la escala de CURB-65,¹⁹⁶ aunque no encontramos asociación entre esta citoquina y las puntuaciones de PSI/FINE, algo similar a lo descrito por van Vught *et al.* (2014) quienes no encontraron una correlación positiva entre los niveles de citoquinas (entre ellas la IL-10) en los mayores de 80 años con NAC y el puntaje PSI/FINE, no así en los sujetos menores 50 años donde si se observó dicha asociación.¹⁸⁶ Estas observaciones pueden indicar que la elevación de esta citocina está asociada con una mayor gravedad de la NAC, teniendo en cuenta que el CURB-65 es una escala que también se relaciona con la mortalidad en otros estudios; es por lo tanto plausible que los pacientes con valores de IL-10 más elevados tengan una mayor puntuación en la escala CURB65.

2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía

En esta segunda parte de la discusión se comentarán los resultados obtenidos del segundo estudio que forma parte esta tesis doctoral que versa sobre el análisis bibliométrico de la producción mundial de la neumonía

2.1. Análisis de la evolución de la producción científica por países y regiones geográficas

Este estudio muestra un notable incremento en el número de publicaciones en neumonía, ya que se ha duplicado la producción científica anual del año 2001 al 2015, a lo que han podido contribuir diferentes factores:

- a) La relevancia creciente de la investigación de la neumonía como entidad clínica, al ser una de las primeras enfermedades infecciosas adquiridas en la comunidad, una destacada causa de ingreso hospitalario y responsable de una elevada morbilidad y mortalidad a nivel mundial, tanto en niños como en adultos.³⁷¹⁻³⁷³
- b) Los avances en la investigación básica inmunológica y microbiológica en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad, en relación con aspectos como la resistencia antimicrobiana, así como aspectos de prevención como la vacunación.³⁷⁴
- c) El aumento de los fondos destinados a la investigación y particularmente de los “inversiones proactivas para amenazas infecciosas emergentes”.^{302,375}
- d) Finalmente, en el incremento de la producción científica también ha podido incidir el incremento y difusión internacional de la actividad científica de los países del sudeste asiático en la base de datos utilizada como referencia, particularmente el caso de China y otras economías emergentes como Brasil, que son los países en los que se han observado las mayores tasas de crecimiento de sus respectivos ámbitos geográficos.³⁷⁶⁻³⁷⁸

No obstante, pese al importante incremento global de la investigación y las elevadas tasas de crecimiento observadas, en particular en algunos ámbitos geográficos y países de Asia del Sur (347%), Asia Oriental y Pacífico (261%), América Latina y El Caribe (246%) y África subsahariana (124%), es importante incidir en el hecho de que en gran medida responden al reducido aporte a la investigación de los países de estos ámbitos geográficos en el primer período analizado (2001-2005) y que la producción científica se sigue presentando concentrada en los países de mayor desarrollo económico y científico de Europa y Norteamérica (ambas regiones han participado en el 77% de las publicaciones), tal y como se ha constatado en otros estudios en relación con patologías como la tuberculosis, la psoriasis, obesidad o parasitología.^{298,305,379-383}

A pesar del importante aumento de la producción científica de los países menos desarrollados (superior al 300% en los países de ingreso medio alto, ingreso medio bajo e ingreso bajo) su contribución sigue siendo muy reducida y el hecho de que algunos países ocupen los primeros puestos en rankings como el número de investigadores lejos de ser un factor positivo es reflejo del escaso desarrollo de sus sistemas científicos.

Asimismo, hay que tener presente la incidencia que ha podido tener el incremento de la colaboración, que multiplica las asignaciones de documentos y puede llegar a generar valores inflacionarios, enmascarando la contribución real de los países menos desarrollados en las actividades de investigación.³⁸¹

EE.UU. constituye, sin duda, el principal referente a nivel investigador en el área en términos cuantitativos, ya que es el país que presenta el mayor volumen de publicaciones, cuadruplicando la producción científica del segundo país en el período más reciente; y mantiene esa posición hegemónica en relación con los indicadores normalizados asociados a las inversiones económicas y los recursos humanos dedicados a las actividades de investigación (índice INB per cápita, índice gasto en I+D e índice de investigadores en I+D. Otros países europeos con grandes sistemas científicos (como Reino Unido, Alemania, Francia o España), además de

Japón, Canadá, China, India y Brasil también se presentan destacados en relación con algunos de los indicadores de producción científica y desarrollo económico (índice INB per cápita e índice de gasto en I+D), si bien, lo más llamativo en relación con las ponderaciones aplicadas en el presente estudio es que permiten resaltar las contribuciones de países de menores dimensiones y tamaño poblacional. En el caso de la ponderación de las publicaciones por habitantes (índice de población) destacan Suiza, Holanda, Islandia, Finlandia o Bélgica; y en el caso de la ponderación por el índice PBI, son los países África con menores recursos económicos disponibles y que presentan una destacada morbilidad de la neumonía, como Gambia, Malawi, Uganda o Guinea Bissau, los que se presentan como más destacados, reflejo del esfuerzo a nivel investigador de los mismos. Esto se ha visto en otras publicaciones científicas en ciencias de la salud.^{298,305}

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto el interés de utilizar indicadores que permitan medir el esfuerzo y las contribuciones a las actividades de investigación considerando diferentes parámetros.^{287,302,379,384,385}

El aspecto más significativo del análisis diacrónico de la evolución de la producción científica es la emergencia de China, que se ha situado como segundo país más productivo, solamente por detrás de EE.UU. en el período más reciente (2011-2015). A ello, ha contribuido el impulso de las inversiones económicas y las políticas científicas aperturistas puestas en marcha algunas décadas atrás que han tratado de favorecer la internacionalización, que se han orientado a establecer los principales vínculos cooperativos con EE.UU. y en menor medida con países europeos y de su ámbito geográfico.^{383,386} También en el incremento de la producción científica han podido incidir otros factores, como las revistas Chinas incluidas en el WoS³⁸⁷⁻³⁸⁹ y movilidad internacional de sus investigadores o la disponibilidad de recursos humanos altamente calificados para participar en las actividades de investigación.³⁹⁰ Esto hace que reflexionar un incremento en la relevancia científica de China en la producción científica y la citación de los artículos.

2.2. Análisis de la colaboración internacional

La colaboración científica internacional observada en el campo de la neumonía en el presente estudio (19%) se sitúa por debajo de la observada en otras áreas, ^{298,305,379-383} por lo que pese al incremento observado ya que la colaboración ha pasado del 14% al 22%, se debe seguir incidiendo en la implementación de estrategias que favorezcan la colaboración.³⁷⁹

Ello puede pasar por iniciativas para el impulso de la investigación puestos en marcha desde los países más desarrollados, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *Bill & Melinda Gates Foundation* que ha invertido significativamente en investigación para definir la etiología de la neumonía en niños en países de bajos ingresos,³⁹¹⁻³⁹³ sin embargo, estas iniciativas también conllevan riesgos, ya que se ha demostrado que los principales actores de la investigación en países con ingresos medios bajos, incluida la *Bill & Melinda Gates Foundation*, están sesgados hacia la investigación realizada por investigadores de países de alto ingreso (que realizan investigaciones en estos países).³⁹⁴

La *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership and the Global Fund (EDCTP)*,³⁹⁵ es en parte responsable en gran medida del importante grado de colaboración entre los países de Europa y África subsahariana principalmente a través de diferentes proyectos en el campo del VIH, tuberculosis y malaria.³⁹⁶ La investigación operativa es importante para optimizar la distribución y la accesibilidad de los tratamientos contra la neumonía, como los antibióticos en la comunidad y el oxígeno en los hospitales, así como el desarrollo de nuevas vacunas para proteger contra las cepas de neumococo no cubiertas por las vacunas conjugadas multivalentes actuales.³⁰²

En relación con las prácticas cooperativas, uno de los aspectos más llamativos que se han observado es que la reducida participación de los países menos desarrollados en las actividades de investigación, contrasta con el elevado grado de colaboración internacional observado en muchos de ellos, lo que puede ser reflejo de una dependencia y subordinación científica, tal y como han alertado diferentes



estudios.^{380,397} En este sentido, junto a las iniciativas impulsadas desde los países más desarrollados, también resulta fundamental impulsar iniciativas de colaboración Norte-Sur y Sur-Sur que tengan en cuenta los intereses y prioridades de los países menos desarrollados y propicien el “empoderamiento” de estos países. En esta línea, una destacada iniciativa de colaboración es el *The MASCOT/MHSAR study* (Multilateral Association for Studying health inequalities and enhancing North–south and South-South Cooperation; Maternal Health and Health Systems in South Africa and Rwanda) que trató de construir una imagen más clara de esta agenda de investigación global mediante el mapeo de la investigación intervencionista en salud materna en todos los países de ingresos bajos y medianos de 2000 a 2012. Resumió los temas cubiertos, las metodologías de investigación aplicadas, el panorama de financiación de la investigación y las tendencias en la atribución de autoría entre los investigadores de los países de ingresos bajos y medianos y de alto nivel. El estudio contrastó los patrones en la investigación de sistemas de salud y promoción de la salud con los de la investigación sobre condiciones clínicas, específicamente hemorragia, hipertensión, malaria, VIH y otras infecciones de transmisión sexual.^{305,398}

Asimismo, junto a las iniciativas centradas en la financiación y la puesta en marcha de proyectos cooperativos Norte-Sur y Sur-Sur, se debería incidir en tratar de reducir las barreras asociadas a los procesos de publicación que limitan la participación de los países menos desarrollados en las principales revistas científicas a nivel internacional. En este sentido, se ha identificado en la literatura científica que factores lingüísticos o carencias metodológicas limitarían la aceptación de trabajos “with a lower level of English” o de “poor quality” de los países menos desarrollados, lo que pone de manifiesto la necesidad de mejorar las habilidades lingüísticas y las destrezas metodológicas y de redacción y comunicación.^{399,400} También se ha referido la dificultad de hacer frente a los “costes” de las revistas Open Access que han establecido un pago por publicación, por lo que se debería evaluar si los programas de apoyo a la publicación en abierto,

tanto a nivel institucional como los establecidos por editoriales como PLOS, Biomed Central or BMJ OPEN, resultan suficientes.^{401–403}

2.3. Impacto de las publicaciones por países y regiones geográficas

En relación con el impacto de la investigación, aunque Europa y Norteamérica presentan un equilibrio en cuanto al número absoluto de citas, Norteamérica se sitúa sensiblemente por encima considerando la tasa de citación. También resulta llamativo que África subsahariana presente una tasa de citación muy elevada, casi similar a la observada en los países europeos, situación que puede deberse al hecho de que estos países presenten un elevado grado de colaboración con la participación de investigadores de EE.UU. y los países europeos, recogiendo por tanto los intereses a nivel investigador de los países que constituyen la referencia de la investigación a nivel internacional. En cambio, las regiones de Latinoamérica y El Caribe, Asia del sur y Asia Oriental y Pacífico, son todas regiones con tasas de citación generalmente más bajas, aunque esta diferencia no es tan pronunciada en el caso de los artículos producidos en colaboración, tal como se ha puesto de manifiesto en otras publicaciones.⁴⁰⁴

Por países, se constata la hegemonía en cuanto a número de citas de EE.UU. y otros países europeos y la posición más retrasada en relación con su producción científica de países asiáticos como Japón y China. El posicionamiento de China como país de referencia en cuanto a su producción científica y la participación en redes internacionales de colaboración no se corresponde con la posición ocupada en relación con los indicadores de citación, pese al incremento que ha experimentado también estos indicadores a lo largo de los últimos años,³⁸³ ya que continua sensiblemente por detrás tanto de EE.UU. como de los principales países europeos, Canadá, Australia e incluso países de su ámbito geográfico como Japón. Tal y como se ha observado en otras áreas de conocimiento, esto es un reflejo de que los indicadores de citación asociados a la calidad e impacto de las publicaciones presentan un carácter más estable que los referidos a la producción científica y los



países que han ocupado tradicionalmente la tendencia de la investigación mantienen su hegemonía.⁴⁰⁵

Al igual que ocurre con los indicadores de producción científica ajustados por parámetros de desarrollo económico y poblacional, utilizando la tasa de citación destacan por encima de los grandes sistemas científicos, algunos países que, o bien han participado en algunas contribuciones científicas relevantes, o bien se trata de países de reducido tamaño pero elevado desarrollo científico, como Vietnam, Suiza, Sudáfrica, Nueva Zelanda y Arabia Saudí; destacando además en todos estos casos su considerable grado de colaboración internacional que es un factor asociado al incremento de la citación.

En este sentido, pese a los valores extremos que alertan acerca de la gran dispersión de los valores de citación, globalmente los documentos en colaboración internacional analizados en el presente estudio presentaron un promedio de citas por documento de 37,59; un valor sensiblemente superior a 25,38 observado en el caso de los documentos sin colaboración internacional.

En el caso de Vietnam, destacan dos artículos publicados en el *New England Journal of Medicine* sobre la infección por el virus de la influenza A H5N1 con más de 500 citaciones cada uno.^{406,407} Aunque la destacada producción científica y citación de Vietnam, al igual que en otros muchos “países emergentes” se presenta asociada a un destacado grado de colaboración internacional, cabe resaltar que estas colaboraciones están propiciando el fortalecimiento y la capacidad de investigación de estos países,^{396,408} lo que constituiría el objetivo fundamental a alcanzar, evitando las situaciones de codependencia investigadora y neocolonialismo científico. Suiza presenta un destacado grado de colaboración internacional con publicaciones de elevado impacto, aspecto favorecido además en este caso, por constituir la sede de destacadas instituciones de referencia internacional como la OMS (Geneva, Switzerland).^{373,409} En el caso de Sudáfrica y Nueva Zelanda destaca su vinculación con autores de referencia a nivel internacional, particularmente de EE.UU. y

Suiza,⁴¹⁰ mientras que Arabia Saudí ha participado en varios trabajos de elevado impacto sobre el coronavirus.^{411,412}

Los elevados promedios de citación de los países de África subsahariana y la participación de diferentes “países emergentes” como Vietnam o Sudáfrica en algunos de los “documentos más citados” observados en el presente estudio, ponen de manifiesto la capacidad de estos países de contribuir a la generación de publicaciones científicas de elevado impacto y excelencia científica. Otros estudios previos han mostrado asimismo la capacidad de estos países para participar en temas de investigación emergentes⁴¹³ y en el caso de los países que presentan un elevado grado de especialización en relación con determinados *topics* o ámbitos de investigación, su capacidad de integrarse de forma exitosa en redes, grupos e instituciones de referencia a nivel mundial, constituyendo una destacada aportación para fortalecer el capital humano de los países más desarrollados y posibilitar el impulso de la investigación.^{414,415}

En relación con los artículos más citados destacan cuatro artículos de revisión: dos *guidelines* referidas al manejo de la neumonía adquirida en la comunidad, un trabajo sobre biofilms bacterianos, y otro sobre neumonía ventilación mecánica.^{9,416,417} Los artículos de revisión y las *guidelines* constituyen trabajos de referencia a nivel investigador concentrando un elevado grado de citación, ya que facilitan la síntesis y difusión de la información y “traslado de la evidencia a la práctica”.⁴¹⁸ El resto de trabajos más citados están centrados en el análisis de aspectos inmunológicos de la neumonía, su epidemiología a nivel mundial, la neumonía por influenza, la escala CURB-65 para la valoración de la severidad de la neumonía,⁸⁷ aspectos microbiológicos como los patógenos resistentes, la leucocidina *Panton- Valentine*, el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS), el inicio de la pandemia de la gripe H1N1 del año 2009 y el virus respiratorio sincitial en adultos. Se trata de trabajos con un destacado grado de colaboración a nivel de autores o firmados en colaboración internacional y publicados en revistas de elevada visibilidad e impacto, todos ellos destacados factores predictivos asociados a la citación, junto la calidad de los trabajos tal y como se ha puesto de



manifiesto en una reciente revisión de los factores que afectan al grado de citación de las publicaciones científicas⁴¹⁹ así como en diferentes trabajos que han analizado de forma específica el grado de citación en las “publicaciones de investigación médica de países en desarrollo”, por encima de aspectos como la obtención de resultados positivos o la presencia de una conclusión en el título del estudio,^{420,421} lo que apoyaría tal y como se ha señalado, la relevancia de identificar y tratar de reducir las barreras idiomáticas, económicas o de otro tipo que dificultan la participación de los países menos desarrollados en las “principales revistas médicas”^{404,422} así como la necesidad de mejorar las habilidades y destrezas metodológicas y de redacción que aseguren la mayor calidad e integridad posible en los procesos de realización del trabajo y la difusión de los resultados de las actividades de investigación.⁴²³

2.4. Revistas de publicación y categorías de Web Of Science

La producción científica en neumonía se realiza en una amplia variedad de revistas de las categorías de enfermedades infecciosas, aparato respiratorio, inmunología, microbiología y salud pública. Esto es debido a que la neumonía es enfermedad infecciosa del aparato respiratorio grave debida a muchos microorganismo que pueden inducir a una reacción inmunológica en el organismo para controlar la misma y con implicaciones en la salud de la población o salud pública.^{371,424,425} *Infectious Diseases, Respiratory System, Immunology y Microbiology* constituyen las principales categorías temáticas a las que se adscriben, tanto globalmente como en relación con las revistas más productivas, lo que constata el peso de las áreas clínicas más relacionadas con el diagnóstico y abordaje terapéutico de la enfermedad; así como las publicaciones centradas en el conocimiento de los agentes causantes y los mecanismos de respuesta inmunitaria a la enfermedad.

Como aspectos llamativos en relación con la citación de las revistas, cabe resaltar que en nuestro trabajo observamos una elevada correlación entre la tasa de citación y el factor de impacto de las revistas. De forma más específica resultan

llamativos los elevados grados de tasa de citación de las revistas de como “*American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*” e “*Intensive Care Medicine*”; que en el primer caso y en gran medida se justifica por la relevancia de una revisión sobre neumonía asociada a ventilación⁴¹⁶ y las guías de manejo clínico y para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos publicadas en 2001. Estos datos reflejan la importancia que tiene esta enfermedad en el entorno de las unidades de cuidados intensivos.^{426,427}

2.5. Análisis temático: frecuencia y distribución de los términos MeSH

Los principales tipos de neumonía incluidas como MeSH situados debajo de MeSH “Pneumonia” en el árbol de términos MeSH fueron:

- *Pneumonia, Bacterial*
- *Pneumonia, Ventilator-Associated*
- *Pneumonia Pneumocystis*
- *Pneumonia, Viral*
- *Pneumonia, Aspiration*

EE.UU. fue el país líder en número de publicaciones en todos estos tipos de neumonía.

Dentro del campo de la neumonía “*Pneumonia, Bacterial*” es el eje principal de este MeSH multidisciplinar y multipatológico;^{9,371,417,424} dentro de este término MeSH se incluyen otros términos, siendo el principal “*Pneumonia, pneumococcal*” or “*Chlamydia, pneumonia*”. En las publicaciones incluidas con el término “*Pneumonia, Bacterial*” tras EE.UU., destaca Francia, España y Alemania. Estos países se han visto relevantes en la producción científica en este subconjunto dentro del grupo de la neumonía como sucedía con el termino global de neumonía. Dentro de este grupo el destacan la agrupación de “*Community-Acquired-infections*”, “*Anti-Bacterial Agents*” y “*treatment outcome*” reflejo de que la investigación está centrada en la identificación de los factores de riesgo y en los resultados de su abordaje terapéutico y resultados del mismo.



En publicaciones con el MeSH *“Pneumonia, Ventilator-Associated”* los primeros países fueron igualmente tras EE.UU.; Francia y España pero como cuarto destacaba Grecia.⁴²⁸ Respecto a los ejes de los contenidos temáticos según MeSH el principal aspecto fueron el conjunto de estudios epidemiológicos, protocolos clínicos y tratamientos en unidades de cuidados intensivos (con el MeSH *“Intensive Care Unit”*). Un ejemplo de ello es la relevancia de las guías clínicas y trascendencia en el manejo de la misma.^{416,428,429}

En el MeSH *“Pneumonia Pneumocystis”*, el líder fue EE.UU., seguido de Francia y Reino Unido. La neumonía por *Pneumocystis* está muy relacionada con la infección por el VIH e inmunodeprimidos,^{430,431} y son estos tres países los más relevantes en la investigación por el VIH.⁴³⁰ De esta neumonía destaca el aspecto temático *“AIDS-Related Opportunistic Infections”* y del microorganismo responsable del cuadro *“Pneumocystis Jirovecii”*.⁴³¹

En el término *“Pneumonia, Viral”* sigue siendo EE.UU. el país con más publicaciones, seguido de lejos por China, Japón y Reino Unido. La segunda posición de China viene de la mano de las publicaciones sobre el coronavirus y la gripe aviar en China, y de Japón las publicaciones sobre la gripe aviar.^{376,406} Los principales focos temáticos fueron los aspectos epidemiológicos de lugar de adquisición de la neumonía viral: *“Community-Acquired Infections”* y la *“Hospitalization”*. Y en segunda parte están centrados en los virus responsables de la misma: *“Influenza, Human”* y *“Orthomyxoviridae Infections”*.

Finalmente, en el término MESH *“Pneumonia, Aspiration”* los más productivos fueron los autores norteamericanos y japoneses, seguidos de lejos de alemanes e ingleses. La relevancia y trascendencia de las publicaciones en el MeSH *“Pneumonia, Aspiration”* entre los japoneses es bien conocida por la investigación clínica que vienen desarrollando desde hace varios años.⁴³²

2.6. Consideraciones finales

La neumonía es una patología relevante, prevalente y con un gran interés científico, como se ha puesto de manifiesto por la importante actividad científica

en el área y la evolución creciente del número de publicaciones identificadas en la base de datos que recoge las revistas científicas de mayor visibilidad e impacto a nivel internacional, habiéndose duplicado la producción científica anual de 2015 respecto a 2001. EE.UU. lidera la actividad investigadora, tanto por la cantidad de publicaciones, ya que cuadruplica en el período 2011-2015 las publicaciones del segundo país más productivo; como por el número de citaciones y los indicadores de impacto, destacando asimismo por su posición destacada en la red de colaboración internacional.

Junto a EE.UU., la investigación se presenta concentrada en los países de mayor desarrollo económico (países europeos, Canadá, Australia y Japón), destacando asimismo el carácter emergente de la investigación en China y en Brasil. Esta situación contrasta con la baja participación en términos absolutos de los países con menores ingresos económicos, particularmente en África, dependientes en gran medida de las redes de colaboración con los países más desarrollados.

Los indicadores de producción aportados ponderados en función del desarrollo económico y la población; y los indicadores de citación relativizados en función del volumen de actividad científica generada, han permitido ofrecer un enfoque más preciso acerca del grado de participación y del impacto de los diferentes países en las actividades de investigación en el área. En este sentido, destacan junto a las publicaciones de los países con grandes sistemas científicos situados en la vanguardia de la investigación, las contribuciones de países de reducido tamaño pero elevado desarrollo científico o países emergentes o en vías de desarrollo que han participado en algunas contribuciones científicas de elevado impacto en relación con situaciones de neumonía emergentes, como el caso de coronavirus de China, gripe H5N1 de México, gripe Aviar de Vietnam y MERS de Arabia Saudí.

El elevado grado de colaboración científica con EE.UU., Europa y otros países de elevado desarrollo científico constituye uno de los rasgos definitorios de la producción científica de los “países en desarrollo”. La colaboración internacional se presenta asimismo asociada con un incremento del grado de citación, si bien, se



debe tratar de evitar situaciones de dependencia científica, por lo que además de fomentar las iniciativas que permitan financiar las actividades de investigación y la integración Norte-Sur a través de proyectos o iniciativas cooperativas; se debe incidir en fomentar la colaboración Sur-Sur, a través de iniciativas que posibiliten el desarrollo de investigaciones que permitan generar conocimiento con un mayor grado de aplicación a su entorno y realidad socio-sanitaria; y en la implementación de medidas que reduzcan las barreras asociadas a los procesos de publicación identificadas en la literatura que limitan la participación de los países menos desarrollados en las publicaciones de referencia a nivel internacional (de tipo idiomáticas, carencias metodológicas o la imposibilidad asumir los costes de edición de las publicaciones).

VI. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

1. Estudio: Factores clínicos y biomarcadores pronósticos en pacientes de edad avanzada con neumonía

1.1. Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones; primero, su diseño es retrospectivo y en consecuencia presenta las carencias inherentes a este tipo de análisis como es la pérdida de datos. En segundo lugar, fue realizado en un solo centro hospitalario lo que limita su generalización. Por otro lado, las determinaciones de citocinas se realizaron en muestras obtenidas dentro de las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario, lo que puede haber dado como resultado concentraciones más bajas de citocinas en ese momento, además tampoco realizamos una determinación secuencial de los niveles de citoquinas. Finalmente, nuestro estudio no incluyó pacientes más jóvenes para comparar los perfiles de citoquinas como marcadores de mortalidad en diferentes grupos de edad. Debido a que se realizan pocos estudios en octogenarios y nonagenarios, además, es difícil comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura. Se debe realizar un estudio adicional en una población de mayor tamaño.

1.2. Fortalezas

Nuestro estudio es una investigación aplicada que ha sido planificada, desarrollada y publicada por profesionales médicos especializados en el área, cotidianamente involucrados en el manejo asistencial de este problema clínico.

Los resultados obtenidos contribuyen a ampliar el conocimiento ante un problema sanitario emergente en la práctica hospitalaria sobre el que en general existen pocas publicaciones y además pueden traducirse en mejores resultados clínicos, ya que profundizar en el estudio de los factores pronósticos nos permite enfocar de mejor manera la perspectiva del manejo en nuestros pacientes.

Nuestra investigación viene a corroborar indirectamente que en la NAC de los pacientes de edad avanzada, más allá de la etiología y la antibioticoterapia, parece ser la desregulación de la respuesta inflamatoria el aspecto crucial para determinar



un peor pronóstico en este grupo poblacional; así, teniendo en cuenta que el campo de la inmunología tiene un enorme potencial en las enfermedades infecciosas en general y en la neumonía en particular, nuestro análisis centrado en las citoquinas, puede ser punto de partida para estudios de investigación básica que permitan profundizar en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y las posibles dianas terapéuticas para mejorar la supervivencia en estos pacientes.

2. Estudio: Análisis de la producción científica mundial en neumonía

2.1. Limitaciones

La principal limitación del presente estudio es que se han analizado únicamente los documentos incluidos simultáneamente tanto en las bases de datos de la WoS como en Medline (80% de los documentos), por lo que han quedado fuera algunas publicaciones, particularmente de habla no inglesa. No obstante, esto ha permitido caracterizar con precisión la colaboración en el área, ya que solo recientemente Medline ha empezado a incluir todas las afiliaciones institucionales de los autores; además de posibilitar el análisis de la citación de las publicaciones, centrando el análisis en las revistas con mayor impacto y difusión a nivel internacional.

Asimismo, aunque para el estudio solo se incluyeron artículos y revisiones, ambos constituyen el núcleo principal de la producción científica (84 % de los documentos) donde se recoge la evidencia científica de la investigación tanto básica como clínica.

2.2. Fortalezas

Antes de nuestra publicación no se había realizado ningún estudio bibliométrico que evaluara el panorama mundial de la producción científica en el campo de la neumonía. Esto es fundamental porque partiendo de estos resultados podemos tener una visión general sobre aspectos generales y las tendencias en el área desde diversos puntos de vista: académico/investigador, asistencial y de gestión sanitaria; esencial para la planificación de futuros estudios tanto en ciencias básicas como aplicadas.

Por otro lado, nuestro enfoque también nos permitió caracterizar con precisión la colaboración en el área, ya que recientemente MEDLINE ha comenzado a incluir todas las afiliaciones institucionales de los autores. También pudimos analizar las citas de las publicaciones, centrándonos en las revistas con el mayor impacto y difusión a nivel internacional.

VII. CONCLUSIONES

- 1 [1]. Los pacientes con edad ≥ 80 años que ingresan por NAC presentan una alta mortalidad a los 30 de ingreso hospitalario. Las variables clínicas y analíticas asociadas a la mortalidad a los 30 días fueron gravedad de la NAC según las escalas de CURB (puntaje ≥ 3) y FINE/PSI (clase V), además de alteraciones analíticas elevación de la urea, creatinina y filtrado glomerular, sodio elevado e infección neumocócica.
- 2 [1]. Los niveles plasmáticos de IL-8 ≥ 19 pg/ml y de IL-10 $\geq 11,29$ pg/ml en las primeras 48 horas de admisión predicen una mayor mortalidad en nuestros pacientes.
- 3 [1]. La mortalidad a los 30 días se asoció directamente con la edad, el sexo masculino y los niveles plasmáticos de IL-8 e IL-10 en un modelo predictivo multivariante.
- 4. [1]. Los niveles de IL-10 se correlacionaron con el puntaje de la escala de CURB-65, al igual que con la IL-8, la correlación fue débil con la urea y creatinina.
- 5 [2]. El número de publicaciones sobre neumonía aumentó constantemente desde el año 2001 a 2015, con una tasa de crecimiento del 200% entre el inicio y el final del período analizado.
- 6 [2]. EE.UU. es el país que lidera el número de publicaciones, aunque con menor peso proporcional en los últimos años siendo destacable el crecimiento de China y otros países con economía emergente. Respecto a la producción por regiones, Europa y América del Norte lideran la producción científica, aunque con tendencia decreciente en la proporción a expensas de un significativo crecimiento de Asia Oriental y Pacífico y en menor medida Asia del Sur, América Latina y El Caribe.
- 7 [2]. Se constata la hegemonía de EEUU en cuanto al número de citas, seguido por otros países europeos y de igual manera a nivel regional, fue Norteamérica y Europa quienes lideraron las publicaciones con mayor impacto, destacando a continuación África subsahariana y Asia del sur,



como consecuencia de la colaboración internacional, la misma que globalmente fue de alrededor del 20% en toda la producción científica con un aumento moderado en el período analizado. El término MeSH “Neumonía bacteriana” fue el más frecuente en las publicaciones, agrupando a una quinta parte de todos documentos, relacionado con los términos MeSH “Infecciones adquiridas en la comunidad” y “Agentes antibacterianos” y el MeSH “Neumonía aspirativa” fue el más frecuente en las publicaciones relacionadas con edad avanzada (80 años o más).

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Blanquer Olivas J, Torres Martí A. Infecciones del aparato respiratorio. En: Farreras Rozman. 13.^a ed. Madrid; Barcelona: Mosby / Doyma libros; 1995. p. 787-98.
2. Ramirez J. Overview of community-acquired pneumonia in adults. En: File TM, editor. UpToDate. Waltham, Mass: UpToDate Inc; 2019.
3. Monedero Mira MJ, Sales MB, Domingo CG, Monedero Mira MJ, Saura BP, Mallen GR, et al. Tratamiento empírico de las infecciones del adulto. FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria. 2016;23:9-71. doi: 10.1016/j.fmc.2015.12.002.
4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61-111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
5. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration Pneumonia. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2019;380(7):651-63. doi: 10.1056/NEJMra1714562.
6. American Thoracic Society Infectious; Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416. doi: 10.1164/rccm.200405-644ST.
7. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416. doi: 10.1164/rccm.200405-644ST.
8. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. Clin Microbiol Infect. 2011;17:E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. 2007;44(Supplement_2):S27-72. doi: 10.1086/511159.
10. Falcone M, Venditti M, Shindo Y, Kollef MH. Healthcare-associated pneumonia: diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia. Int J Infect Dis. 2011;15(8):e545-50. doi: 10.1016/j.ijid.2011.04.005.
11. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. Chest. 2005;128(6):3854-62. doi: 10.1378/chest.128.6.3854.



12. Polverino E, Torres A, Menendez R, Cillóniz C, Valles JM, Capelastegui A, et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: A prospective, multicentre, case-control study. *Thorax*. 2013;68(11):1007-14. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203828.
13. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):279-87. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70032-3.
14. Zubillaga Garmendia G, Sánchez Haya E, Benavente Claveras J, Ceciaga Elexpuru E, Zamarreño Gómez I, Zubillaga Azpíroz E, et al. [Pneumonia above 80 years, admitted to the hospital]. *An Med Interna*. 2008;25(3):117-21.
15. Murcia JM, González-Comeche J, Marín A, Barberán J, Granizo JJ, Aguilar L, et al. Clinical response to ertapenem in severe community-acquired pneumonia: a retrospective series in an elderly population. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(11):1046-50. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02843.x.
16. Riquelme O, Raúl, Riquelme O, Mauricio, Rioseco Z, María Luisa, Gómez M, Valeria, Cárdenas, Gloria, & Torres C. Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano hospitalizado: Aspectos clínicos y nutricionales. *Rev Med Chil*. 2008;136(5):587-93. doi: 10.4067/S0034-98872008000500006.
17. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581st.
18. Mayaud C. [Pneumonia is the leading cause of death of infectious origin]. *Rev Prat*. 2011;61(8):1061-3.
19. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *J Am Med Assoc*. 1999;281(1):61-6. doi: 10.1001/jama.281.1.61.
20. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):543-58. doi: 10.1016/j.arbres.2010.06.014.
21. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ, Schellenberg M, Anders S, Straub RH, et al. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2007;101(9):1845-63. doi: 10.1016/j.rmed.2007.04.011.
22. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15(4):757-63.

23. Lim WS, Baudouin S V, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(Suppl 3):iii1-55. doi: 10.1136/thx.2009.121434.
24. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Wallander M-A, Johansson S. Acid-suppressive Drugs and Community-acquired Pneumonia. *Epidemiology*. 2009;20(6):800-6. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181b5f27d.
25. Welte T, Köhnlein T. Global and Local Epidemiology of Community-Acquired Pneumonia: The Experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(02):127-35. doi: 10.1055/s-0029-1202941.
26. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of Community-Acquired Pneumonia in the Population of Four Municipalities in Eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1993;137(9):977-88. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116770.
27. Almirall J, Morató I, Riera F, Verdaguer A, Priu R, Coll P, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J*. 1993;6(1):14-8.
28. Chacón García A, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en la cohorte poblacional de la base de datos en atención primaria (BIFAP). *Atención Primaria*. 2010;42(11):543-9. doi: 10.1016/j.aprim.2010.05.004.
29. Mendez-Echeverría A, García-Miguel MJ, Baquero-Artigao F, Del Castillo-Martín F. Neumonía adquirida en la comunidad. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica*. 3.ª ed. Madrid: ERGON; 2011. p. 61-6.
30. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(10):788-800. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01226.x.
31. Valdivia C. G. Epidemiología de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2005;21(2). doi: 10.4067/s0717-73482005000200002.
32. Osler W. *The principles and practice of medicine*. 9th ed. D Appleton & Co, editores. New York and London; 1920.
33. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):766-72. doi: 10.1164/ajrccm.165.6.2103038.



34. Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, Arija V, Maxenchs M, Grive M, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health*. 2008;8(1):222. doi: 10.1186/1471-2458-8-222.
35. Comes Castellano AM, Lluch Rodrigo JA, Portero Alonso A, Pastor Villalba E, Sanz Valero M. Evolución de la incidencia de neumonías en la Comunidad Valenciana desde 1995 a 2001. Estudio retrospectivo. *An Med Interna*. 2005;22(3):118-11823.
36. File TM. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. En: Bartlett JG, Ramirez JA, editores. *UpToDate*. Waltham, Mass: UpToDate Inc; 2019.
37. Cacciatore F, Gaudiosi C, Mazzella F, Scognamiglio A, Mattucci I, Carone M, et al. Pneumonia and hospitalizations in the elderly. *Geriatr Care*. 2017;3(1). doi: 10.4081/gc.2017.6377.
38. Saldías Peñafiel F, O'Brien Solar A, Gederlini Gollerino A, Farías Gontupil G, Díaz Fuenzalida A. Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano inmunocompetente que requiere hospitalización. Cuadro clínico, factores pronósticos y tratamiento. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(8):333-40. doi: 10.1016/S0300-2896(03)75400-3.
39. Cascini S, Agabiti N, Incalzi RA, Pinnarelli L, Mayer F, Arcà M, et al. Pneumonia burden in elderly patients: A classification algorithm using administrative data. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1). doi: 10.1186/1471-2334-13-559.
40. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013;144(3):999-1007. doi: 10.1378/chest.13-0062.
41. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1730-54. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.at1010.
42. González del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, et al. [Consensus guidelines for the management of community acquired pneumonia in the elderly patient]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(6):279-91. doi: 10.1016/j.regg.2014.04.002.
43. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, with Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1736-44. doi: 10.1093/cid/cix549.
44. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(5):223.e1-223.e19. doi: 10.1016/j.medcli.2012.09.034.

45. Galván JM, Rajas O, Aspa J. Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(11):590-7. doi: 10.1016/j.arbres.2015.02.015.
46. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):238-46. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70028-1.
47. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78(1):481-504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
48. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, et al. The microbiome in respiratory medicine: Current challenges and future perspectives. *Eur Respir J*. 2017;49(4). doi: 10.1183/13993003.02086-2016.
49. Kolling UK. Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia. *Thorax*. 2001;56(2):121-5. doi: 10.1136/thorax.56.2.121.
50. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, 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. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
51. Haslett C. Granulocyte apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 II):S5-11. doi: 10.1164/ajrccm.160.supplement_1.4.
52. Bordon J, Aliberti S, Fernandez-Botran R, Uriarte SM, Rane MJ, Duvvuri P, et al. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2013;17(2). doi: 10.1016/j.ijid.2012.06.006.
53. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1655-63. doi: 10.1001/archinte.167.15.1655.
54. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J*. 2002;20(4):990-5. doi: 10.1183/09031936.02.00295102.
55. Wu Q, Martin RJ, Rino JG, Breed R, Torres RM, Chu HW. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes Infect*. 2007;9(1):78-86. doi: 10.1016/j.micinf.2006.10.012.



56. Endeman H, Meijvis SCA, Rijkers GT, Van Velzen-Blad H, Van Moorsel CHM, Grutters JC, et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1431-8. doi: 10.1183/09031936.00074410.
57. Menéndez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, Martínez R, Polverino E, Cillóniz C, et al. Cytokine Activation Patterns and Biomarkers Are Influenced by Microorganisms in Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2012;141(6):1537-45. doi: 10.1378/chest.11-1446.
58. Chollet-Martin S, Montravers P, Gibert C, Elbim C, Desmonts JM, Fagon JY, et al. Subpopulation of hyperresponsive polymorphonuclear neutrophils in patients with adult respiratory distress syndrome: Role of cytokine production. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(4):990-6. doi: 10.1164/ajrccm/146.4.990.
59. Finkelstein MS, Petkun WM, Freedman ML, Antopol SC. Pneumococcal bacteremia in adults: age-dependent differences in presentation and in outcome. *J Am Geriatr Soc*. 1983;31(1):19-27. doi: 10.1111/j.1532-5415.1983.tb06283.x.
60. Faverio P, Aliberti S, Bellelli G, Suigo G, Lonni S, Pesci A, et al. The management of community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2014;25(4):312-9. doi: 10.1016/j.ejim.2013.12.001.
61. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *J Am Med Assoc*. 1997;278(17):1440-5. doi: 10.1001/jama.278.17.1440.
62. Moore M, Stuart B, Little P, Smith S, Thompson MJ, Knox K, et al. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur Respir J*. 2017;50(5). doi: 10.1183/13993003.00434-2017.
63. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2003;138(2):109-18. doi: 10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00012.
64. O'Brien WT, Rohweder DA, Lattin GE, Thornton JA, Dutton JP, Ebert-Long DL, et al. Clinical Indicators of Radiographic Findings in Patients With Suspected Community-Acquired Pneumonia: Who Needs a Chest X-Ray? *J Am Coll Radiol*. 2006;3(9):703-6. doi: 10.1016/j.jacr.2006.02.007.
65. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med*. 2004;117(5):305-11. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.029.
66. Fang G-D, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and Emerging Etiologies for Community-Acquired Pneumonia with Implications for Therapy. *Medicine (Baltimore)*.

- 1990;69(5):307-16. doi: 10.1097/00005792-199009000-00004.
67. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med.* 1999;20(3):563-73. doi: 10.1016/S0272-5231(05)70236-7.
 68. Syrjala H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lahde S. High-Resolution Computed Tomography for the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1998;27(2):358-63. doi: 10.1086/514675.
 69. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Accuracy of Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2017;151(2):374-82. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.039.
 70. Ticinesi A, Scarlata S, Nouvenne A, Lauretani F, Incalzi RA, Ungar A. The Geriatric Patient: The Ideal One for Chest Ultrasonography? A Review From the Chest Ultrasound in the Elderly Study Group (GRETA) of the Italian Society of Gerontology and Geriatrics (SIGG). *J Am Med Dir Assoc.* 2019;21(4):447-54. doi: 10.1016/j.jamda.2019.06.018.
 71. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure the BLUE protocol. *Chest.* 2008;134(1):117-25. doi: 10.1378/chest.07-2800.
 72. Bartlett JG. Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults. En: Ramírez J, editor. *UpToDate.* Waltham, Mass: UpToDate Inc; 2020.
 73. Reed WW, Byrd GS, Gates RH, Howard RS, Weaver MJ. Sputum Gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia: A meta-analysis. *West J Med.* 1996;165(4):197-204.
 74. Molinos L. Detection of Antigens in Urine. *Arch Bronconeumol English Ed.* 2006;42(3):101-3. doi: 10.1016/s1579-2129(06)60126-2.
 75. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):202-9. doi: 10.1086/648678.
 76. Bermejo-Martin JF, Cilloniz C, Mendez R, Almansa R, Gabarrus A, Ceccato A, et al. Lymphopenic Community Acquired Pneumonia (L-CAP), an Immunological Phenotype Associated with Higher Risk of Mortality. *EBioMedicine.* 2017;24:231-6. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.023.
 77. Almirall J, Bolívar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, et al. Contribution of C-Reactive Protein to the Diagnosis and Assessment of Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2004;125(4):1335-42. doi: 10.1378/chest.125.4.1335.
 78. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: A randomized trial. *Am J*



- Respir Crit Care Med. 2006;174(1):84-93. doi: 10.1164/rccm.200512-1922OC.
79. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, et al. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):183-90. doi: 10.1093/cid/cix317.
80. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: The ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(10):1059-66. doi: 10.1001/jama.2009.1297.
81. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(10). doi: 10.1002/14651858.CD007498.pub3.
82. Mirete C, Gutiérrez F, Masiá M, Manuel Ramos J, Hernández I, Soldán B. Reactantes de fase aguda en la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(7):245-7. doi: 10.1016/s0025-7753(04)75312-9.
83. Brown SM, Dean NC. Defining severe pneumonia. *Clin Chest Med*. 2011;32(3):469-79. doi: 10.1016/j.ccm.2011.05.001.
84. Torres A, Ferrer M. Infecciones del aparato respiratorio. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. 17.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 699-711.
85. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):878-83. doi: 10.1136/thx.2009.133280.
86. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50. doi: 10.1056/NEJM199701233360402.
87. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82. doi: 10.1136/thorax.58.5.377.
88. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006;260(1):93-101. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01657.x.
89. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27(1):151-7. doi: 10.1183/09031936.06.00062505.

90. Francis NA, Cals JW, Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, et al. Severity assessment for lower respiratory tract infections: Potential use and validity of the CRB-65 in primary care. *Prim Care Respir J*. 2012;21(1):65-70. doi: 10.4104/pcrj.2011.00083.
91. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2005;118(4):384-92. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.006.
92. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *J Am Med Assoc*. 2000;283(6):749-55. doi: 10.1001/jama.283.6.749.
93. Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Auble TE, et al. Factors associated with the hospitalization of low-risk patients with community-acquired pneumonia in a cluster-randomized trial. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):745-52. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00510.x.
94. Restrepo MI, Anzueto A. Severe Community-Acquired Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(3):503-20. doi: 10.1016/j.idc.2009.04.003.
95. PROA Hospital General Universitario de Alicante. Infección respiratoria [Internet]. Protocolos del PROA del Hospital General Universitario de Alicante. 2020 [citado 29 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://proax.es/clinico/infeccion-respiratoria/>
96. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164(6):637-44. doi: 10.1001/archinte.164.6.637.
97. File TM. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. En: Givens J, Schmader KE, Auerbach AD, editores. *UpToDate*. Waltham, Mass: UpToDate Inc; 2020.
98. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers J-WJ, Hustinx WMN, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ*. 2006;333(7580):1193. doi: 10.1136/bmj.38993.560984.BE.
99. Lamelo-Alfonsín F. Neumonía adquirida en la comunidad [Internet]. Guías clínicas Fisterra. Elsevier España S.L.U; 2019 [citado 2 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/neumonia-adquirida-comunidad-nac/>
100. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia in adults: diagnosis and management. Clinical Guidelines NICE. London; 2014.



101. Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, Castellsagué X, Rosón B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: A randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med.* 2005;142(3):165-72. doi: 10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00006.
102. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA.* 2016;315(6):593-602. doi: 10.1001/jama.2016.0115.
103. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):612-20. doi: 10.1007/s00134-009-1730-y.
104. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, Chalmers JD, Soni NJ, Sibila O, et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: A multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J.* 2018;52(2). doi: 10.1183/13993003.01190-2017.
105. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez AH, et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1364-76. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30267-5.
106. Gutiérrez-Pizarra A, Leone M, Garnacho-Montero J, Martin C, Martin-Loeches I. Collaborative approach of individual participant data of prospective studies of de-escalation in non-immunosuppressed critically ill patients with sepsis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(4):457-65. doi: 10.1080/17512433.2017.1293520.
107. Bartlett JG. Aspiration pneumonia in adults. En: Bond S, Sexton D, editores. UpToDate. Waltham, Mass: UpToDate Inc; 2020.
108. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2015;385(9979):1729-37. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1.
109. Anoro L, Esquinas AM, Consentini R. Non-Invasive Ventilation In Non-COPD Subjects With Pneumonia: Benefits And Potential Complications. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(5):299-300. doi: 10.1016/j.arbres.2017.10.020.
110. Vera PS. Tercera y cuarta edad en España desde la perspectiva de los hogares. *Rev española Investig sociológicas.* 1996;73:57-80.
111. National Center for Biotechnology Information. Aged [Internet]. Resources: MeSH Database.

2017. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000368>
112. González-Salgado I, Spijker J, Blanes-Llorens A. La mortalidad de las personas mayores en España: análisis temporal y territorial. *Rev Demogr Histórica*. 2018;XXXVI(II):95-123.
 113. The World Bank. Life expectancy at birth, total (years) [Internet]. The World Bank. 2020 [citado 4 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>
 114. Diario Público. España es el tercer país con la esperanza de vida más alta del mundo, por detrás de Suiza y Japón [Internet]. Diario Público (Online). Madrid; 2019 [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.publico.es/sociedad/espana-tercer-pais-esperanza-vida-alta-mundo-detras-suiza-japon.html>
 115. Instituto Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de España 2019. Madrid: Instituto Nacional de Estadística (INE); 2019. 605 p.
 116. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). Informe 2016. Las personas mayores en España. Datos estadísticos estatales y por comunidades autónomas. En: Colección Personas Mayores. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. p. 540.
 117. Fernández JL, Parapar C, Ruíz M. El envejecimiento de la población. *Lychnos*. 2010;2:6-11.
 118. Instituto Nacional de Estadística. Capítulo 2. Demografía. En: Anuario Estadístico de España 2019. Madrid; 2019. p. 39-60.
 119. Abades-Porcel M, Rayón-Valpuesta E. El envejecimiento en España ¿un reto o problema social? *Gerokomos*. 2012;23(Tabla 1):151-5. doi: 10.4321/S1134-928X2012000400002.
 120. Instituto Nacional de Estadística de España. Proyecciones de Población 2018. Notas de prensa del INE. 2018;1-19.
 121. Ramos-Rincón JM, Amo-Lozano A, Pinargote-Celorio H, Portilla-Sogorb J. Envejecimiento de los pacientes hospitalizados por neumonía en un hospital general. *Enfermedades Emergentes*. 2018;17(2):67-70.
 122. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Q*. 2005;83(4):731-57. doi: 10.1111/j.1468-0009.2005.00398.x.
 123. Olshansky SJ, Ault AB. The Fourth Stage of the Epidemiologic Transition: The Age of Delayed Degenerative Diseases. *Milbank Q*. 1986;64(3):355. doi: 10.2307/3350025.
 124. Horiuchi S. Epidemiological transitions in human history. En: Chamie J, Cliquet R, editores. *Health and Mortality, Issues of global concern Proceedings of the symposium on health and mortality*. Bruselas: Population Division Department of Economic and Social Affairs; 1999. p.



- 54-71.
125. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. En España el 73 por ciento de los mayores de 65 años presenta, al menos, una enfermedad crónica. SEGG - Nota de Prensa. 2017;
 126. García-Navarro J, Gómez-Pavón J, Maturana-Navarrete N, Ramírez-Arrizabalaga R, Rodríguez-Valcarce A, Ruipérez-Cantera I, et al. Análisis y evaluación de la red de servicios sanitarios dedicados a la dependencia: programas de prevención, atención domiciliaria y hospitalización. Madrid, España: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología; 2005.
 127. Sarukhan A. La transición epidemiológica (o de qué moríamos, morimos y moriremos) - Blog - ISGLOBAL [Internet]. Instituto de Salud Global Barcelona (ISGlobal). 2017 [citado 9 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/la-transicion-epidemiologica-o-de-que-moriamos-morimos-y-moiremos-/3098670/0>
 128. Casado-Marín D, Puig-Junoy J, Puig-Peiró R. El impacto de la demografía osbre el gasto sanitario futuro de las CCAA. Fundación Pfizer, editor. Madrid: Pfizer; 2009.
 129. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. La hospitalización de las personas mayores en el Sistema Nacional de Salud. CMBD – Año 2010. En: Estadísticas Comentadas. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
 130. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España. Indicadores de Salud 2017. En: Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018. p. 355.
 131. Abellán-García A, Ayala-García A, Pujol-Rodríguez R, João-Forjaz M. Envejecimiento demográfico y su impacto en el patrón de morbilidad hospitalaria [Internet]. Envejecimiento en red. 2018 [citado 12 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://envejecimientoenred.es/envejecimiento-demografico-y-su-impacto-en-el-patron-de-morbilidad-hospitalaria/>
 132. Instituto Nacional de Estadística de España. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria - Año 2018. Notas de prensa del INE. 2020;9. doi: 10.411.
 133. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, et al. Trends in hospitalizations for community-acquired pneumonia in Spain: 2004 to 2013. *Eur J Intern Med.* 2017;40:64-71. doi: 10.1016/j.ejim.2016.12.010.
 134. Toledo D, Soldevila N, Torner N, Pérez-Lozano MJ, Espejo E, Navarro G, et al. Factors associated with 30-day readmission after hospitalisation for community-acquired pneumonia in older patients: A cross-sectional study in seven Spanish regions. *BMJ Open.* 2018;8(3):e020243. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020243.

135. Torres OH, Gil E, Pacho C, Ruiz D. [Update of pneumonia in the elderly]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48(2):72-8. doi: 10.1016/j.regg.2012.06.001.
136. Baztán JJ, Suárez-García FM, López-Arrieta J, Rodríguez-Mañas L. [Efficiency of acute geriatric units: a meta-analysis of controlled studies]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(4):186-92. doi: 10.1016/j.regg.2011.02.005.
137. Cruz-Lendínez AJ, Pancorbo-Hidalgo PL, García Fernández FP, Carrascosa-García MI, Jiménez-Díaz MC, Villar-Dávila R. Deterioro funcional en ancianos ingresados en un hospital sin unidades geriátricas. *Gerokomos.* 2010;21(1):8-16.
138. Ding YY, Abisheganaden J, Chong WF, Heng BH, Lim TK. Effectiveness of acute geriatric units in the real world: The case of short-term mortality among seniors hospitalized for pneumonia. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13(1):55-62. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00858.x.
139. Ding YY, Sun Y, Tay JC, Chong WF. Short-term outcomes of seniors aged 80 years and older with acute illness: Hospitalist care by geriatricians and other internists compared. *J Hosp Med.* 2014;9(10):634-9. doi: 10.1002/jhm.2238.
140. Romero Rizos L, Sánchez Jurado PM, Abizanda Soler P. El anciano en la unidad de geriatría de agudos. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(1):15-26. doi: 10.1016/j.regg.2009.02.006.
141. Mody L. Approach to infection in the older adult. En: Givens J, Schmader KE, editores. *UpToDate.* Waltham, Mass: UpToDate Inc; 2020.
142. Makinodan T. Nature of the decline in antigen-induced humoral immunity with age. *Mech Ageing Dev.* 1980;14(1-2):165-72. doi: 10.1016/0047-6374(80)90115-3.
143. Murray MA, Chotirmall SH. The Impact of Immunosenescence on Pulmonary Disease. Vol. 2015, *Mediators of Inflammation.* Hindawi Publishing Corporation; 2015.
144. Weinberger B. Immunosenescence: the importance of considering age in health and disease. Vol. 187, *Clinical and Experimental Immunology.* Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1-3.
145. Klapdor B, Ewig S, Pletz MW, Rohde G, Schütte H, Schaberg T, et al. Community-acquired pneumonia in younger patients is an entity on its own. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1156-61. doi: 10.1183/09031936.00110911.
146. Reza Shariatzadeh M, Huang JQ, Marrie TJ. Differences in the features of aspiration pneumonia according to site of acquisition: community or continuing care facility. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(2):296-302. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00608.x.
147. Pinargote H, Ramos JM, Zurita A, Portilla J. Clinical features and outcomes of aspiration pneumonia and non-aspiration pneumonia in octogenarians and nonagenarians admitted in a General Internal Medicine Unit. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28(6):310-3.



148. Turley R, Cohen S. Impact of voice and swallowing problems in the elderly. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(1):33-6. doi: 10.1016/j.otohns.2008.10.010.
149. Lin L-C, Wu S-C, Chen HS, Wang T-G, Chen M-Y. Prevalence of Impaired Swallowing in Institutionalized Older People in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(6):1118-23. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50270.x.
150. Gutiérrez F, Masiá M. Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumonia. *Drugs and Aging.* 2008;25(7):585-610. doi: <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200825070-00005>.
151. Esayag Y, Nikitin I, Bar-Ziv J, Cytter R, Hadas-Halpern I, Zalut T, et al. Diagnostic value of chest radiographs in bedridden patients suspected of having pneumonia. *Am J Med.* 2010;123(1):88.e1-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.012.
152. Ye X, Xiao H, Chen B, Zhang SY. Accuracy of lung ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: Review of the literature and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6). doi: 10.1371/journal.pone.0130066.
153. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax.* 2011;66(4):340-6. doi: 10.1136/thx.2010.143982.
154. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest.* 2003;124(1):328-36. doi: 10.1378/chest.124.1.328.
155. Gray NJ, Redshaw EL, Isaacs D, Tarzi MD, Smith HE, Frew AJ. Allergy in the elderly: A case note review of referrals to an adult allergy clinic. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(9):1238-41. doi: 10.1111/cea.13179.
156. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;115(4):294-300.e2. doi: 10.1016/j.anai.2015.05.011.
157. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12(2):121-7. doi: 10.1370/afm.1601.
158. Ray WA. Azithromycin associated with a reduction in 90-day mortality among older pneumonia patients, although a true clinical benefit is uncertain. *Evid Based Med.* 2014;19(6):226-7. doi: 10.1136/ebmed-2014-110061.
159. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of

- cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1881-90. doi: 10.1056/NEJMoa1003833.
160. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(20):2173-84. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.029.
161. Scott Sutton S. Is cardiovascular risk a concern when prescribing azithromycin? *J Am Acad Physician Assist.* 2017;30(1):11-3. doi: 10.1097/01JAA.0000511033.34198.95.
162. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. Madrid; 2018.
163. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fluoroquinolonas de administración sistémica: riesgo de aneurisma y disección aórtica. 2018.
164. Pareja-Sierra T. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el anciano: Nuevas perspectivas. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49(4):188-93. doi: 10.1016/j.regg.2014.02.006.
165. Velarde Ruiz-Velasco JA, Aldana-Ledesma JM, Ibarra-Estrada MA, Aguirre Díaz SA, Fernández-Ramírez JA, Cárdenas-Lara F, et al. Clinical and endoscopic features in patients with hospital-acquired diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(4):301-8. doi: 10.1016/j.rgm.2017.01.005.
166. Pérez-Cruz E, Sandoval-Flores MG. Factores de riesgo para mortalidad en pacientes con infección por *clostridium difficile*. *Gac Med Mex.* 2019;155(4):343-9. doi: 10.24875/GMM.19004345.
167. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac Complications in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Circulation.* 2012;125(6):773-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
168. Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, Kiely DK, Mitchell SL. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1102-7. doi: 10.1001/archinternmed.2010.181.
169. Rica Escuín ML de la, González Vaca J, Oliver Carbonell JL, Abizanda Soler P. Uso de las sondas de alimentación en el paciente con demencia avanzada: revisión sistemática. *Rev Clínica Med Fam.* 2013;6(1):37-42. doi: 10.4321/s1699-695x2013000100007.
170. Ijaopo EO, Ijaopo RO. Tube Feeding in Individuals with Advanced Dementia: A Review of Its Burdens and Perceived Benefits. *J Aging Res.* 2019;2019. doi: 10.1155/2019/7272067.
171. Schöll N, Rohde GGU. Community-acquired Pneumonia in the Elderly. *Pneumologie.* 2019;73(10):605-16. doi: 10.1055/a-0835-1943.



172. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(2):112-24. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00931-4.
173. Fein AM. Pneumonia in the elderly. Special diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin North Am.* 1994;78(5):1015-33. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30117-1.
174. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 1):645-51. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2005075.
175. Baek MS, Park S, Choi JH, Kim CH, Hyun IG. Mortality and Prognostic Prediction in Very Elderly Patients With Severe Pneumonia. *J Intensive Care Med.* 2019;885066619826045. doi: 10.1177/0885066619826045.
176. Heppner HJ, Sehlhoff B, Niklaus D, Pientka L, Thiem U. Pneumonia Severity Index (PSI), CURB-65, and mortality in hospitalized elderly patients with aspiration pneumonia. *Z Gerontol Geriatr.* 2011;44(4):229-34. doi: 10.1007/s00391-011-0184-3.
177. Serisier DJ, Williams S, Bowler SD. Australasian respiratory and emergency physicians do not use the pneumonia severity index in community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2013;18(2):291-6. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02275.x.
178. Torres OH, Muñoz J, Ruiz D, Ris J, Gich I, Coma E, et al. Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: importance of functional assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(10):1603-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52492.x.
179. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
180. Murcia J, Llorens P, Sánchez-Payá J, Reus S, Boix V, Merino E, et al. Functional status determined by Barthel Index predicts community acquired pneumonia mortality in general population. *J Infect.* 2010;61(6):458-64. doi: 10.1016/j.jinf.2010.08.006.
181. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
182. Miralles Basseda R, Esperanza Sanjuan A. Instrumentos y escalas de valoración. En: *Tratado de geriatría para residentes.* Madrid, España: Sociedad Española de geriatría y gerontología; 2007. p. 820.
183. Calle A, Márquez MA, Arellano M, Pérez LM, Pi-Figueras M, Miralles R. Geriatric Assessment and Prognostic Factors of Mortality in Very Elderly Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(10):429-34. doi: 10.1016/j.arbres.2014.01.012.
184. Rider AC, Frazee BW. Community-Acquired Pneumonia. *Emerg Med Clin North Am.*

- 2018;36(4):665-83. doi: 10.1016/j.emc.2018.07.001.
185. Corrao S, Argano C, Natoli G, Nobili A, Corazza GR, Mannucci PM, et al. Disability, and not diabetes, is a strong predictor of mortality in oldest old patients hospitalized with pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2018;54:53-9. doi: 10.1016/j.ejim.2018.04.012.
 186. van Vught LA, Endeman H, Meijvis SC, Zwinderman AH, Scicluna BP, Biesma DH, et al. The effect of age on the systemic inflammatory response in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):1183-8. doi: 10.1111/1469-0691.12717.
 187. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med.* 2006;119(2):166.e17-166.e28. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.057.
 188. Guo S, Mao X, Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2018;19(1). doi: 10.1186/s12931-018-0877-x.
 189. Andersen SB, Baunbæk Egelund G, Jensen AV, Petersen PT, Rohde G, Ravn P. Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia. *Infect Dis (Auckl).* 2017;49(4):251-60. doi: 10.1080/23744235.2016.1253860.
 190. Gil H, Méaux-Ruault N, Magy N, Hafsaoui C, Bernard D, Dupond JL. Valeur pronostique du dosage de la protéine C réactive (CRP) dans les pneumopathies aiguës infectieuses du sujet âgé: corrélation avec le score de Fine 97. *Rev Med Interne.* 2007;28(4):213-7. doi: 10.1016/j.revmed.2006.11.015.
 191. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, Stücker C, Heppner HJ, Endres HG, et al. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing.* 2009;38(6):693-7. doi: 10.1093/ageing/afp164.
 192. Akagi T, Nagata N, Miyazaki H, Harada T, Takeda S, Yoshida Y, et al. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):3. doi: 10.1186/s12877-018-1008-8.
 193. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007;128(1):92-105. doi: 10.1016/j.mad.2006.11.016.
 194. Terpenning MS, Bradley SF. Why aging leads to increased susceptibility to infection. *Geriatrics.* 1991;46(2):77-78,80.
 195. Bacci MR, Leme RCPP, Zing NPCC, Murad N, Adami F, Hinnig PF, et al. IL-6 and TNF- α serum

- levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Brazilian J Med Biol Res.* 2015;48(5):427-32. doi: 10.1590/1414-431X20144402.
196. Zobel K, Martus P, Pletz MW, Ewig S, Prediger M, Welte T, et al. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *BMC Pulm Med.* 2012;12(1):6. doi: 10.1186/1471-2466-12-6.
197. Tarazona R, Solana R, Ouyang Q, Pawelec G. Basic biology and clinical impact of immunosenescence. *Exp Gerontol.* 2002;37(2-3):183-9. doi: 10.1016/S0531-5565(01)00182-6.
198. Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol.* 2008;43(8):718-28. doi: 10.1016/j.exger.2008.05.016.
199. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Heal.* 2013;2(1):8. doi: 10.1186/2046-2395-2-8.
200. Krone CL, van de Groep K, Trzciński K, Sanders EAM, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: An imbalance in host-pathogen interactions. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):141-53. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70165-6.
201. Saavedra-Hernández D, García Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 2014;30(4):332-45.
202. Pawelec G. Age and immunity: What is “immunosenescence”? *Exp Gerontol.* 2018;105:4-9. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.024.
203. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908(1):244-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
204. Alcalá-Pérez D, Cobos-Lladó DE, Santa-Cruz FJ. «*Inflammaging*»: envejecimiento inflamatorio. *Rev del Cent Dermatológico Pascua.* 2019;27(3):87-91.
205. Delves PJ, Roitt IM. Advances in immunology: The immune system (Second of two parts). *N Engl J Med.* 2000;343(2):108-17. doi: 10.1056/nejm200007133430207.
206. Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev.* 1998;102(2-3):199-209. doi: 10.1016/s0047-6374(97)00153-x.
207. Bruunsgaard H, Skinhøj P, Qvist J, Pedersen BK. Elderly Humans Show Prolonged In Vivo Inflammatory Activity during Pneumococcal Infections. *J Infect Dis.* 1999;180(2):551-4. doi: 10.1086/314873.
208. Dinarello CA. Interleukin-1 and the Pathogenesis of the Acute-Phase Response. *N Engl J Med.*

- 1984;311(22):1413-8. doi: 10.1056/nejm198411293112205.
209. Saavedra Ramírez PG, Vásquez Duque GM, González Naranjo LA. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad. *Iatreia*. 2011;24(2):157-66.
210. Fink MP. The prevention and treatment of sepsis: Is interleukin-6 a drug target or a drug?*. *Crit Care Med*. 2006;34(3):919-21. doi: 10.1097/01.CCM.0000203108.60429.DF.
211. Santana Reyes C, González Azpeitia G, Domenech Martínez E, García-Alix Pérez A. Mediadores inflamatorios en la sepsis neonatal [Internet]. Sociedad Española de Neonatología. 2015 [citado 14 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.se-neonatal.es/Portals/0/medinfla.pdf>
212. Palomino DCT, Marti LC. Chemokines and immunity. *Einstein (São Paulo)*. 2015;13(3):469-73. doi: 10.1590/S1679-45082015RB3438.
213. Mak TW, Saunders ME, Jett BD. *Primer to The immune response*. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2014. 702 p.
214. A. Hernández-Urzúa M, Alvarado-Navarro. A. Interleucinas e inmunidad innata. *Rev BIOMÉDICA*. 2001;12(4):272-80. doi: 10.32776/revbiomed.v12i4.286.
215. Wattanathum A, Manocha S, Groshaus H, Russell JA, Walley KR. Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis. *Chest*. 2005;128(3):1690-8. doi: 10.1378/chest.128.3.1690.
216. Flores-García Y, Talamás-Rohana P. Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *Rev Educ Bioquímica*. 2012;31(1):3-9.
217. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000;50(3):184-95. doi: 10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H.
218. Li L, Nie W, Li W, Yuan W, Huang W. Associations between TNF- α Polymorphisms and Pneumonia: A Meta-Analysis. Deng JC, editor. *PLoS One*. 2013;8(4):e61039. doi: 10.1371/journal.pone.0061039.
219. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, Porro E, Fanelli G, Maggio M, et al. C-reactive protein (CRP) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection. *Eur J Intern Med*. 2017;37:7-12. doi: 10.1016/j.ejim.2016.08.026.
220. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Supplement 7):S504-12. doi: 10.1086/432007.



221. Boyd AR, Orihuela CJ. Dysregulated inflammation as a risk factor for pneumonia in the elderly. *Aging Dis.* 2011;2(6):487-500.
222. Chen Z, Shao X, Dou X, Zhang X, Wang Y, Zhu C, et al. Role of the Mycoplasma pneumoniae/Interleukin-8/Neutrophil Axis in the Pathogenesis of Pneumonia. Ng LG, editor. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146377. doi: 10.1371/journal.pone.0146377.
223. San Jose ME, Ferreiro L, Soneira ME, Gonzalez-Barcala FJ, Vazquez MC, Golpe A, et al. Utility of Measurement of Interleukin-1 β and Interleukin-8 in the Diagnosis of Complicated Parapneumonic Pleural Effusions. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(4):467-73. doi: 10.1309/AJCPDC7PS8TIPBXP.
224. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29(1):71-109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.
225. Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2003;149:1-38. doi: 10.1007/s10254-003-0012-2.
226. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2016;64(2):111-26. doi: 10.1007/s00005-015-0377-3.
227. Aliberti S, Morlacchi LC, Faverio P, Fernandez-Botran R, Cosentini R, Mantero M, et al. Serum and exhaled breath condensate inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Pneumonia.* 2016;8(1):8. doi: 10.1186/s41479-016-0009-7.
228. Delclaux C, Azoulay E. Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur Respir Journal, Suppl.* 2003;22(42):10s-14s. doi: 10.1183/09031936.03.00420203.
229. Calbo E, Alsina M, Rodríguez-Carballeira M, Lite J, Garau J. Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: Effects of treatment with a β -lactam versus a fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(7):2395-402. doi: 10.1128/AAC.00658-07.
230. Trevejo-Nunez G, Elsegeiny W, Conboy P, Chen K, Kolls JK. Critical Role of IL-22/IL22-RA1 Signaling in Pneumococcal Pneumonia. *J Immunol.* 2016;197(5):1877-83. doi: 10.4049/jimmunol.1600528.
231. Fernández-Serrano S, Dorca J, Coromines M, Carratalà J, Gudiol F, Manresa F. Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(5):813-20. doi: 10.1128/CDLI.10.5.813-820.2003.

232. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1242-7. doi: 10.1164/rccm.200712-1777OC.
233. Martínez R, Menéndez R, Reyes S, Polverino E, Cillóniz C, Martínez A, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37(2):393-9. doi: 10.1183/09031936.00040710.
234. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2010;14(1):203. doi: 10.1186/cc8155.
235. Remick DG, Bolgos G, Copeland S, Siddiqui J. Role of interleukin-6 in mortality from and physiologic response to sepsis. *Infect Immun.* 2005;73(5):2751-7. doi: 10.1128/IAI.73.5.2751-2757.2005.
236. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R, Kanaya A, Newman AB, Harris T, et al. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1440-6. doi: 10.1164/rccm.200506-888OC.
237. Mendoza Ruiz De Zuazu H, Barandiaran FA, López GT, Garayalde ES, Sáinz SA. Situación inmune en el anciano con neumonía durante el episodio agudo y tras el alta. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007;42(1):35-42. doi: 10.1016/S0211-139X(07)73519-9.
238. Kelly E, MacRedmond RE, Cullen G, Greene CM, McElvaney NG, O'Neill SJ. Community-acquired pneumonia in older patients: Does age influence systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia? *Respirology.* 2009;14(2):210-6. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01423.x.
239. Lee YL, Chen W, Chen LY, Chen CH, Lin YC, Liang SJ, et al. Systemic and bronchoalveolar cytokines as predictors of in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care.* 2010;25(1):176.e7-176.e13. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.05.002.
240. Lv SJ, Lai DP, Wei X, Yan Q, Xia JM. The protective effect of Shenfu injection against elderly severe pneumonia. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2017;43(5):711-5. doi: 10.1007/s00068-016-0713-2.
241. Méndez R, Menéndez R, Cillóniz C, Amara-Elori I, Amaro R, González P, et al. Initial inflammatory profile in community-acquired pneumonia depends on time since onset of symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):370-8. doi: 10.1164/rccm.201709-1908OC.
242. Siljan WW, Holter JC, Nymo SH, Husebye E, Ueland T, Aukrust P, et al. Cytokine responses, microbial aetiology and short-term outcome in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(1):e12865. doi: 10.1111/eci.12865.



243. Dávila Rodríguez M, Guzmán Sáenz R, Arroyo HM, Piñeres Herera D, De La D, Barranco R, et al. Bibliometría: conceptos y utilidades para el estudio médico y la formación profesional. *Salud Uninorte*. 2009;25(2):319-30.
244. González-Alcaide G. Bibliometría. Fundamentos teóricos, aplicaciones y metodología para el análisis de la literatura científico-médica. Valencia: Psylicom Distribuciones Editoriales, 2012, 125 págs. ISBN 978-84-940436-4-2. *An Doc*. 2013;16(2):1-2.
245. Cole FJ, Eales NB. The history of comparative anatomy: part I.—a statistical analysis of the literature. *Sci Prog*. 1917;11:578-96. doi: 10.2307/43426882.
246. Hulme W. Statistical Bibliography in Relation to the Growth of Modern Civilization: Two Lectures delivered in the University of Cambridge in May 1922. *Nature*. 1923;112:585–586. doi: 10.1038/112585a0.
247. Pritchard A. Statistical bibliography or bibliometrics? *J Doc*. 1969;25(4):348-9.
248. Castillo L. Introducción a la bibliometría. En: *Introducción a la información científica y técnica Curso 2001-2002*. Valencia: Universidad de Valencia; 2001. p. 1-4.
249. Peralta González MJ, Frías Guzmán M, Gregorio Chaviano O. Criterios, clasificaciones y tendencias de los indicadores bibliométricos en la evaluación de la ciencia. *Rev Cuba Inf en Ciencias la Salud*. 2015;26(3):290-309.
250. Jonkers K, Derrick GE. The bibliometric bandwagon: Characteristics of bibliometric articles outside the field literature. *J Am Soc Inf Sci Technol*. 2012;63(4):829-36. doi: 10.1002/asi.22620.
251. Ellegaard O. The application of bibliometric analysis: disciplinary and user aspects. *Scientometrics*. 2018;116(1):181-202. doi: 10.1007/s11192-018-2765-z.
252. Ball R, Tunger D. Bibliometric analysis - A new business area for information professionals in libraries? Support for scientific research by perception and trend analysis. *Scientometrics*. 2006;66(3):561-77. doi: 10.1007/s11192-006-0041-0.
253. Braun T. Bibliometric indicators for the evaluation of universities - Intelligence from the quantitation of the scientific literature. *Scientometrics*. 1999;45(3):425-32. doi: 10.1007/BF02457602.
254. Carlsson H. Allocation of Research Funds Using Bibliometric Indicators-Asset and Challenge to Swedish Higher Education Sector. Vol. 64, *InfoTrend*. 2009.
255. González-Alcaide G. Programa razonado de la asignatura: bibliometría. Nau Libres, editor. Valencia; 2016. 36 p.
256. Macías-Chapula CA. Papel de la informetría y de la cienciometría y su perspectiva nacional e

- internacional. ACIMED. 2001;9(4):35-41.
257. Aguillo IF, Bar-Ilan J, Levene M, Ortega JL. Comparing university rankings. *Scientometrics*. 2010;85(1):243-56. doi: 10.1007/s11192-010-0190-z.
 258. Rauhvargers A. Global university rankings and their impact. Brussels, Belgium: European University Association; 2011.
 259. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. Indicadores bibliométricos de la actividad científica española 2005-2014. FECYT, editor. Madrid, España; 2017. 147 p.
 260. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. ICONO - Observatorio Español de I+D+I [Internet]. FECYT. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://icono.fecyt.es/>
 261. Peris García JJ. Abscesos hepáticos: estudio epidemiológico, clínico y bibliométrico. Miguel Hernández de Elche; 2017.
 262. Verbeek A, Debackere K, Luwel M, Zimmermann E. Measuring progress and evolution in science and technology – I: The multiple uses of bibliometric indicators. *Int J Manag Rev*. 2002;4(2):179-211. doi: 10.1111/1468-2370.00083.
 263. Ardanuy J. Breve introducción a la bibliometría. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2012. p. 5.
 264. van Raan AFJ. Advanced bibliometric methods to assess research performance and scientific development: basic principles and recent practical applications. *Res Eval*. 1993;3(3):151-66. doi: 10.1093/rev/3.3.151.
 265. San Francisco Declaration on Research Assessment (DORA) [Internet]. 2012. Disponible en: <https://sfdora.org/>
 266. Hicks D, Wouters P, Waltman L, De Rijcke S, Rafols I. Bibliometrics: The Leiden Manifesto for research metrics. *Nature*. 2015;520(7548):429-31. doi: 10.1038/520429a.
 267. Codina L. Manifiesto de Leiden y DORA: situemos las métricas en su lugar [Internet]. Lluís Codina. Comunicación y Documentación. 2019 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.lluiscodina.com/leiden-manifiesto-dora-metricas/>
 268. Boeris CE. Las fuentes de datos en los estudios bibliométricos. En: II Jornada de Intercambios y Reflexiones acerca de la Investigación en Bibliotecología. La Plata, argentina: Memoria Académica. Universidad Nacional de La Plata; 2011. p. 1-12.
 269. Angarita Becerra L. Estudio bibliométrico sobre uso de métodos y técnicas cualitativas en investigación publicada en bases de datos de uso común entre el 2011-2013. *Rev Iberoam Psicol Cienc y Technol*. 2014;7(2):67-76. doi: 10.33881/2027-1786.rip.7207.



270. Ramos JM, González-Alcaide G, Gascón J, Gutiérrez F. Mapping of Chagas Disease Research: Analysis of Publications in the Period Between 1940 and 2009. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(6):708-16. doi: 10.1590/S0037-86822011005000060.
271. Li K, Rollins J, Yan E. Web of Science use in published research and review papers 1997-2017: a selective, dynamic, cross-domain, content-based analysis. *Scientometrics*. 2018;115(1):1-20. doi: 10.1007/s11192-017-2622-5.
272. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. Recursos Científicos [Internet]. FECYT. 2020 [citado 14 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.recursoscientificos.fecyt.es/>
273. Cañedo-Andalía R, Nodarse-Rodríguez M, Labañino-Mulet N. Similitudes y diferencias entre PubMed, Embase y Scopus. *Rev Cuba Inf en Ciencias la Salud*. 2015;26(1):84-91.
274. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. ÍndICES CSIC [Internet]. CSIC. 2020 [citado 14 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://indices.csic.es/>
275. Clarivate Analytics. Journal Citation Reports [Internet]. Web of Science. 2020 [citado 1 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://jcr.clarivate.com/>
276. Scimago Lab. Scimago Journal & Country Rank [Internet]. Scopus. 2020 [citado 1 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.scimagojr.com/>
277. De Filippo D, Fernandez M. Bibliometría. Importancia de los indicadores bibliométricos. En: *El Estado de la Ciencia Principales indicadores de Ciencia y Tecnología Iberoamericanos/Interamericanos*. Albornoz M. Buenos Aires, Argentina: RICYT; 2002. p. 69-76.
278. Spinak E. Scientometric indicators. *Ciência da Informação*. 1998;27(2):141-8. doi: 10.1590/S0100-19651998000200006.
279. Orduna-Malea E, Martín-Martín A, López-Cózar ED. Metrics in academic profiles: A new addictive game for researchers? *Rev Esp Salud Publica*. 2016;90.
280. Lascurain Sánchez ML. La evaluación de la actividad científica mediante indicadores bibliométricos. *Bibliotecas*. 2006;XXIV(1-2):9-26.
281. López-Piñero J, Terrada M. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica (III): Los indicadores de producción, circulación y dispersión, consumo de la información y repercusión. *Med Clin (Barc)*. 1992;98(4):142-8.
282. Colaboradores de Wikipedia. Wikipedia: Bibliometría [Internet]. Wikipedia. 2020 [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Bibliometría>
283. Belinchón I, Miralles J, Ramos JM. Análisis de la producción científica de la revista *Actas*

- Dermo-Sifiliográficas en el trienio 2003-2005. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(7):428-35. doi: 10.1016/S0001-7310(06)73435-4.
284. Ramos JM, González-Alcaide G, Gutiérrez F. Bibliometric analysis of the Spanish scientific production in Infectious Diseases and Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(3):166-76. doi: 10.1016/j.eimc.2015.04.007.
285. Garfield E. Citation indexes for science. *Science* (80-). 1955;122(3159):108-11. doi: 10.1126/science.122.3159.108.
286. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102(46):16569-72. doi: 10.1073/pnas.0507655102.
287. González-Alcaide G, Salinas A, Ramos JM. Scientometrics analysis of research activity and collaboration patterns in Chagas cardiomyopathy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(6). doi: 10.1371/journal.pntd.0006602.
288. González-Alcaide G, Park J, Huamaní C, Gascón J, Ramos JM. Redes de colaboración y autorías científicas sobre la enfermedad de Chagas: Análisis de las publicaciones indexadas en PubMed (1940-2009). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2012;54(4):219-28. doi: 10.1590/S0036-46652012000400007.
289. González Alcaide G, Ramos Rincón JM, Gisbert JP. Colaboración científica y ámbitos de investigación en Gastroenterología y Hepatología y *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (2000-2009). *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(9):670-80. doi: 10.1016/j.gastrohep.2010.05.005.
290. González-Alcaide G, Valderrama-Zurián JC, Ramos-Rincón JM. Producción científica, colaboración y ámbitos de investigación en *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (2003-2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(8):509-16. doi: 10.1016/j.eimc.2009.12.011.
291. US National Library of Medicine National Institutes of Health. Bibliometric* - Search Results - PubMed [Internet]. *PubMed.* 2020 [citado 11 de mayo de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=bibliometric*&timeline=expanded
292. Juárez-Rolando P. Bibliometría para la evaluación de la actividad científica en ciencias de la salud *Bibliometrics for evaluation of scientific activity in health sciences.* *Rev Enferm Hered.* 2016;9(1):57-61. doi: 10.20453/renh.v9i1.2864.
293. Arunachalam S, Gunasekaran S. Diabetes Research in India and China Today: From Literature-based Mapping to Health-care Policy. *Curr Sci.* 2002;82(9):1086-97.
294. Arunachalam S, Gunasekaran S. Tuberculosis Research in India and China: From



- Bibliometrics to Research Policy. *Curr Sci*. 2002;82(8):933-47.
295. Ramos JM, Gutiérrez F, Masía M, Martín-Hidalgo A. Publication of European Union research on infectious diseases (1991-2001): A bibliometric evaluation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(3):180-4. doi: 10.1007/s10096-003-1074-4.
296. González-Alcaide G, Peris J, Ramos JM. Areas of research and clinical approaches to the study of liver abscess. *World J Gastroenterol*. 2017;23(2):357-65. doi: 10.3748/wjg.v23.i2.357.
297. Huamaní C, Romaní F, González-Alcaide G, Mejia MO, Ramos JM, Espinoza M, et al. Colaboración Sudamericana en publicaciones científicas sobre leishmaniasis: Análisis bibliométrico en scopus (2000-2011). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014;56(5):381-90. doi: 10.1590/S0036-46652014000500003.
298. González-Alcaide G, Ramos JM, Huamaní C, De Mendoza C, Soriano V. Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) and human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2): Geographical research trends and collaboration networks (1989-2012). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58. doi: 10.1590/S1678-9946201658011.
299. Vioque J, Ramos JM, Navarrete-Muñoz EM, García-De-La-Hera M. A bibliometric study of scientific literature on obesity research in PubMed (1988-2007). *Obes Rev*. 2010;11(8):603-11. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00647.x.
300. Ramos JM, Masía M, Padilla S, Gutiérrez F. A bibliometric overview of infectious diseases research in European countries (2002-2007). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(6):713-6. doi: 10.1007/s10096-008-0691-3.
301. González-Alcaide G, Pinargote H, Ramos JM. From cut-points to key players in co-authorship networks: a case study in ventilator-associated pneumonia research. *Scientometrics*. 2020;123(2):707-33. doi: 10.1007/s11192-020-03404-w.
302. Head MG, Fitchett JR, Newell ML, Scott JAG, Harris JN, Clarke SC, et al. Mapping pneumonia research: A systematic analysis of UK investments and published outputs 1997-2013. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1193-9. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.06.024.
303. Wang CY, Li BH, Ma LL, Zhao MJ, Deng T, Jin YH, et al. The top-100 highly cited original articles on drug therapy for ventilator-associated pneumonia. *Front Pharmacol*. 2019;10:108. doi: 10.3389/fphar.2019.00108.
304. Wang Z, Chen Y, Cai G, Jiang Z, Liu K, Chen B, et al. A bibliometric analysis of pubmed literature on Middle East respiratory syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(6). doi: 10.3390/ijerph13060583.
305. Brüggmann D, Köster C, Klingelhöfer D, Bauer J, Ohlendorf D, Bundschuh M, et al. Respiratory

- syncytial virus: A systematic scientometric analysis of the global publication output and the gender distribution of publishing authors. *BMJ Open*. 2017;7(7). doi: 10.1136/bmjopen-2016-013615.
306. Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública. Hospital General Universitario de Alicante - Memoria 2018. Alicante; 2018.
307. Pinargote Celorio H, Ramos Rincón J, Olmos Soto S, Galvis Cárdenas H, Zurita Estarrona A, Mateo González J, et al. Análisis de actividad de la sección de medicina interna en el hospital general universitario de alicante durante 12 años. En: XXXIV Congreso Nacional de las Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI). Málaga, España; 2013.
308. Miralles-Andreu G. Biomarcadores de gravedad y pronóstico en pacientes de edad avanzada con neumonía adquirida en la comunidad. Universidad Miguel Hernández de Elche; 2016.
309. Cox K, Devanaraya V, Kriauciunas A, et al. Assay Guidance Manual [Internet]-Immunoassay Methods: Diagram of a sandwich ELISA [Internet]. NCBI Bookshelf. NCBI Bookshelf; 2019 [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434/figure/immunometh.F1/>
310. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
311. Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(1):35-53. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02234.x.
312. Coletti MH, Bleich HL. Medical subject headings used to search the biomedical literature. *J Am Med Informatics Assoc*. 2001;8(4):317-23. doi: 10.1136/jamia.2001.0080317.
313. Mao Y, Lu Z. MeSH Now: automatic MeSH indexing at PubMed scale via learning to rank. *J Biomed Semantics*. 2017;8(1):15. doi: 10.1186/s13326-017-0123-3.
314. Mork J, Aronson A, Demner-Fushman D. 12 years on – Is the NLM medical text indexer still useful and relevant? *J Biomed Semantics*. 2017;8(1):8. doi: 10.1186/s13326-017-0113-5.
315. National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine. MeSH database: Pneumonia [Internet]. 1963 [citado 16 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68011014>
316. The World Bank. World Bank Country and Lending Groups [Internet]. World Bank Data Help Desk. 2018 [citado 16 de junio de 2018]. Disponible en:



- <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>
317. The World Bank. World Bank Open Data [Internet]. The World Bank. 2018 [citado 16 de junio de 2018]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/>
 318. Gastner MT, Newman MEJ. From The Cover: Diffusion-based method for producing density-equalizing maps. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(20):7499-504. doi: 10.1073/pnas.0400280101.
 319. Andrieu D, Kaiser C, Ourednik A, The ScapeToad project. ScapeToad 1.1. Cartogram software. 2008.
 320. Open Source Geospatial Foundation. QGIS 3.2. Open Source Geographic Information System (GIS). 2018.
 321. Porto Tapiquén E. World Shapefiles [Internet]. 2015 [citado 8 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://tapiquen-sig.jimdo.com/english-version/free-downloads/>
 322. Batagelj V, Mrvar A. Pajek. Program for analysis and visualization of very large networks. 2018.
 323. Kamada T, Kawai S. An algorithm for drawing general undirected graphs. *Inf Process Lett*. 1989;31(1):7-15. doi: 10.1016/0020-0190(89)90102-6.
 324. van Eck NJ, Waltman L. VOSviewer. Software tool for constructing and visualizing bibliometric networks. Leiden: Leiden University's Centre for Science and Technology Studies; 2016.
 325. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010;84(2):523-38. doi: 10.1007/s11192-009-0146-3.
 326. Juan Pastor A, Ferré Losa C, Llopis Roca F, Jacob Rodríguez J, Bardés Robles I, Salazar Soler A. La unidad de corta estancia como alternativa a la hospitalización convencional en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en la población mayor de 75 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46(4):213-6. doi: 10.1016/j.regg.2011.02.008.
 327. Garcia-Vidal C, Carratalà J, Díaz V, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(3):160-4. doi: 10.1016/j.eimc.2008.06.004.
 328. Masiá M, Padilla S, Antequera P, Ramos JM, Ruiz M, Gutiérrez F. Predictors of pneumococcal co-infection for patients with pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1475-8. doi: 10.3201/eid1708.101673.
 329. Flores-Copete M, Reolid-Martínez R, López-García M, Alcantud-Lozano P, Mudarra-Tercero E, Azorín-Ras M, et al. Risk of pneumococcal disease in elderly patients with and without previous vaccination. *Aten Primaria*. 2019;51(9):571-8. doi: 10.1016/j.aprim.2018.07.009.

330. Ramos JM, Sánchez-Martínez R, Nieto F, Sastre J, Valero B, Priego M, et al. Sex and age differences of patients admitted to General Internal Medicine Ward in Spain: a cross-sectional retrospective study of 13 years. *Acta Medica Mediterr.* 2016;32:273-84. doi: 10.19193/0393-6384_2016_2_41.
331. Martín-Salvador A, Torres-Sánchez I, Sáez-Roca G, López-Torres I, Rodríguez-Alzqueta E, Valenza MC. Estudio del deterioro psicofísico y funcional en pacientes ingresados con neumonía. Análisis por grupos de edad. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(10):496-501. doi: 10.1016/j.arbres.2014.11.009.
332. Martín-Sánchez FJ, del Castillo JG. Geriatric Assessment: A Key Tool in the Initial Management of the Elderly Patient with Community-Acquired Pneumonia. *Arch Bronconeumol (English Ed.)* 2015;51(10):523. doi: 10.1016/j.arbr.2015.07.011.
333. Dewhurst F, Nicholson A, Garcia L, Gonzalez I, Johnson M, Roberts T. Acute palliative intervention: Critical care outreach and hospital specialist palliative care teams collaboration. *BMJ Support Palliat Care.* 2020; doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002065.
334. Conde-Martel A, Hemmersbach-Miller M, Marchena-Gomez J, Saavedra-Santana P, Betancor-Leon P. Five-year survival and prognostic factors in a cohort of hospitalized nonagenarians. *Eur J Intern Med.* 2012;23(6):513-8. doi: 10.1016/j.ejim.2012.02.007.
335. Apolinario-Hidalgo R, Suárez-Cabrera M, Geijo-Martínez MP, Bernabéu-Wittel M, Falguera-Sacrest M, Limiñana-Cañal JM, et al. Factores pronósticos de la neumonía comunitaria. Estudio prospectivo multicéntrico en Servicios de Medicina Interna. *An Med Interna.* 2007;24(10):467-72. doi: 10.4321/s0212-71992007001000002.
336. Chen P-C, Liao W-I, Wang Y-C, Chang W-C, Hsu C-W, Chen Y-H, et al. An Elevated Glycemic Gap is Associated With Adverse Outcomes in Diabetic Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(34):e1456. doi: 10.1097/MD.0000000000001456.
337. Koskela HO, Salonen PH, Romppanen J, Niskanen L. Long-term mortality after community-acquired pneumonia--impacts of diabetes and newly discovered hyperglycaemia: a prospective, observational cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(8):e005715-e005715. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005715.
338. López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, et al. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013097. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013097.
339. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The Relation Between Hyperglycemia and Outcomes in 2,471 Patients Admitted to the Hospital With Community-



- Acquired Pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28(4):810 LP - 815. doi: 10.2337/diacare.28.4.810.
340. Palacios-Ceña D, Hernández-Barrera V, López-de-Andrés A, Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña M, de Miguel-Díez J, et al. Time trends in incidence and outcomes of hospitalizations for aspiration pneumonia among elderly people in Spain (2003 - 2013). *Eur J Intern Med*. 2017;38:61-7. doi: 10.1016/j.ejim.2016.12.022.
341. Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-Acquired Pneumonia in Very Elderly Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(3):159-69. doi: 10.1097/01.md.0000076005.64510.87.
342. Fine MJ. Prognosis and Outcomes of Patients With Community-Acquired Pneumonia. *JAMA*. 1996;275(2):134. doi: 10.1001/jama.1996.03530260048030.
343. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL, Peyrani P, Uriarte SM, Arnold FW, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015;43(6):729-38. doi: 10.1007/s15010-015-0837-z.
344. Hamilton EJ, Martin N, Makepeace A, Sillars BA, Davis WA, Davis TME. Incidence and Predictors of Hospitalization for Bacterial Infection in Community-Based Patients with Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *PLoS One*. 2013;8(3). doi: 10.1371/journal.pone.0060502.
345. Miyazaki T, Yanagihara K, Kakeya H, Izumikawa K, Mukae H, Shindo Y, et al. Daily practice and prognostic factors for pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan: A multicenter prospective observational cohort study. *J Infect Chemother*. 2020;26(2):242-51. doi: 10.1016/j.jiac.2019.08.018.
346. Villafuerte D, Aliberti S, Soni NJ, Faverio P, Marcos PJ, Wunderink RG, et al. Prevalence and risk factors for Enterobacteriaceae in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2020;25(5):543-51. doi: 10.1111/resp.13663.
347. Kang CI, Song JH, Oh WS, Ko KS, Chung DR, Peck KR. Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(8):657-61. doi: 10.1007/s10096-008-0485-7.
348. Ramos JM, García-Navarro M, Moreno V, González-de-la-Aleja P, Gimeno-Gascón A, Merino E, et al. Interleukin (IL) -1 β , IL-6 and tumor necrosis factor in patients with seasonal flu. *Rev Esp Quimioter*. 2018/11/05. 2018;31(6):542-5.
349. Abelleira R, Ruano-Ravina A, Lama A, Barbeito G, Toubes ME, Domínguez-Antelo C, et al. Influenza A H1N1 Community-Acquired Pneumonia: Characteristics and Risk Factors - A Case-Control Study. *Can Respir J*. 2019;2019. doi: 10.1155/2019/4301039.

350. Wang Y, Zhang S, Li L, Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;80:53-7. doi: 10.1016/j.archger.2018.10.005.
351. Akagi T, Nagata N, Wakamatsu K, Harada T, Miyazaki H, Takeda S, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation Might Shorten the Duration of Antibiotic Treatment Without Increasing Pneumonia Recurrence. *Am J Med Sci.* 2019;358(1):33-44. doi: 10.1016/j.amjms.2019.04.005.
352. Hsu SC, Chang JH, Hsu YP, Bai KJ, Huang SK, Hsu CW. Circulating sphingosine-1-phosphate as a prognostic biomarker for community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2019;14(5). doi: 10.1371/journal.pone.0216963.
353. Lange A, Cajander S, Magnuson A, Sundén-Cullberg J, Strålin K, Hultgren O. Plasma concentrations of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) differ depending on etiology and severity in community-onset bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(8):1425-34. doi: 10.1007/s10096-019-03567-2.
354. JY H, KE S. A Prospective Study of Presepsin as an Indicator of the Severity of Community-Acquired Pneumonia in Emergency Departments: Comparison With Pneumonia Severity Index and CURB-65 Scores. *Lab Med.* 2019;50(4). doi: 10.1093/LABMED/LMZ005.
355. Saldías F, Mardóñez JM, Marchesse M, Viviani P, Farías G, Díaz A. [Community-acquired pneumonia in hospitalized adult patients. Clinical presentation and prognostic factors]. *Rev Med Chil.* 2002;130(12):1373-82.
356. Clemente MG, Budiño TG, Seco GA, Santiago M, Gutiérrez M, Romero P. Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol.* 2002;38(2):67-71. doi: 10.1016/s0300-2896(02)75154-5.
357. De Freitas G, Gudur A, Vela-Ortiz M, Jodelka J, Livert D, Krishnamurthy M. Where there is sodium there may be sepsis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9(4):296-9. doi: 10.1080/20009666.2019.1634407.
358. Ates I, Özkayar N, Toprak G, Yılmaz N, Dede F. Factors associated with mortality in patients presenting to the emergency department with severe hypernatremia. *Intern Emerg Med.* 2016;11(3):451-9. doi: 10.1007/s11739-015-1368-4.
359. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia: Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1102-8. doi: 10.1164/ajrccm.158.4.9803114.
360. Shen Y, Qu QX, Jin MN, Chen C. Investigating the role of circulating CXCR5-expressing CD8+



- T-cells as a biomarker for bacterial infection in subjects with pneumonia. *Respir Res.* 2019;20(1). doi: 10.1186/s12931-019-1011-4.
361. Zhou J, Ren L, Chen D, Lin X, Huang S, Yin Y, et al. IL-17B is elevated in patients with pneumonia and mediates IL-8 production in bronchial epithelial cells. *Clin Immunol.* 2017;175:91-8. doi: 10.1016/j.clim.2016.12.008.
362. Martí L, Cervera C, Filella X, Marín JL, Almela M, Gatell JM, et al. Respuesta inflamatoria en pacientes ancianos con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(3):146-9. doi: 10.1157/13116751.
363. Gupta S. A decision between life and death during TNF- α -induced signaling. *J Clin Immunol.* 2002;22(4):185-94. doi: 10.1023/A:1016089607548.
364. Cohen J, Abraham E. Microbiologic Findings and Correlations with Serum Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *J Infect Dis.* 1999;180(1):116-21. doi: 10.1086/314839.
365. Terregino CA, Quinn J V., Slotman GJ. Pilot study of cytokines in emergency department patients with systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med.* 1997;4(7):684-8. doi: 10.1111/j.1553-2712.1997.tb03760.x.
366. De Pablo Sánchez R, Monserrat Sanz J, Prieto Martín A, Reyes Martín E, Alvarez De Mon Soto M, Sanchez Garcia M. Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos. *Medicina Intensiva.* 2005;29(3):151-8. doi: 10.1016/s0210-5691(05)74222-4.
367. Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010;138(2):279-83. doi: 10.1378/chest.09-2702.
368. Strauß R, Ewig S, Richter K, König T, Heller G, Bauer TT. The prognostic significance of respiratory rate in patients with pneumonia: a retrospective analysis of data from 705,928 hospitalized patients in Germany from 2010-2012. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(29-30):503-8, i-v. doi: 10.3238/arztebl.2014.0503.
369. Chen JH, Chang SS, Liu JJ, Chan RC, Wu JY, Wang WC, et al. Comparison of clinical characteristics and performance of pneumonia severity score and CURB-65 among younger adults, elderly and very old subjects. *Thorax.* 2010;65(11):971-7. doi: 10.1136/thx.2009.129627.
370. Romanova Y, Laikov A, Markelova M, Khadiullina R, Makseev A, Hasanova M, et al. Proteomic analysis of human serum from patients with chronic kidney disease. *Biomolecules.* 2020;10(2). doi: 10.3390/biom10020257.
371. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired

- pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9. doi: 10.1136/thx.2009.129502.
372. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
373. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
374. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang Y-H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1133-41. doi: 10.1038/ni1261.
375. Head MG, Fitchett JR, Cooke MK, Wurie FB, Hayward AC, Lipman MC, et al. Investments in respiratory infectious disease research 1997-2010: a systematic analysis of UK funding. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004600. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004600.
376. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884-95. doi: 10.1128/JVI.79.2.884-895.2005.
377. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2008;22(2):338-42. doi: 10.1096/fj.07-9492LSF.
378. Powell KR, Peterson SR. Coverage and quality: A comparison of Web of Science and Scopus databases for reporting faculty nursing publication metrics. *Nurs Outlook*. 2017;65(5):572-8. doi: 10.1016/j.outlook.2017.03.004.
379. González-Alcaide G, Park J, Huamaní C, Belinchón I, Ramos JM. Evolution of cooperation patterns in psoriasis research: Co-authorship network analysis of papers in medline (1942-2013). *PLoS One*. 2015;10(12). doi: 10.1371/journal.pone.0144837.
380. González-Alcaide G, Park J, Huamaní C, Ramos JM. Dominance and leadership in research activities: Collaboration between countries of differing human development is reflected through authorship order and designation as corresponding authors in scientific publications. Ouzounis CA, editor. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182513. doi: 10.1371/journal.pone.0182513.
381. Persson O, Glänzel W, Danell R. Inflationary bibliometric values: The role of scientific collaboration and the need for relative indicators in evaluative studies. *Scientometrics*.



- 2004;60(3):421-32. doi: 10.1023/B:SCIE.0000034384.35498.7d.
382. Groneberg DA, Weber E, Gerber A, Fischer A, Klingelhofer D, Brueggmann D. Density equalizing mapping of the global tuberculosis research architecture. *Tuberculosis*. 2015;95(4):515-22. doi: 10.1016/j.tube.2015.05.003.
383. Bornmann L, Wagner C, Leydesdorff L. BRICS countries and scientific excellence: A bibliometric analysis of most frequently cited papers. *J Assoc Inf Sci Technol*. 2015;66(7):1507-13. doi: 10.1002/asi.23333.
384. Head MG, Fitchett JR, Newell M-L, Scott JAG, Clarke SC, Atun R. Investment in pneumonia and pneumococcal research. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1037-8. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70949-1.
385. Ramos JM, González-Alcaide G, Bolaños-Pizarro M. Bibliometric analysis of leishmaniasis research in Medline (1945-2010). *Parasit Vectors*. 2013;6:55. doi: 10.1186/1756-3305-6-55.
386. Zhou P, Glänzel W. In-depth analysis on China's international cooperation in science. *Scientometrics*. 2010;82:597-612. doi: 10.1007/s11192-010-0174-z.
387. Nafade V, Nash M, Huddart S, Pande T, Gebreselassie N, Lienhardt C, et al. A bibliometric analysis of tuberculosis research, 2007-2016. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199706. doi: 10.1371/journal.pone.0199706.
388. Yao X, Zhang Y, Zhang L, Zhou Y. A bibliometric review of nitrogen research in eutrophic lakes and reservoirs. *J Environ Sci (China)*. 2018;66:274-85. doi: 10.1016/j.jes.2016.10.022.
389. Yang G, Wu L. Trend in H₂S Biology and Medicine Research-A Bibliometric Analysis. *Molecules*. 2017;22(12):2087. doi: 10.3390/molecules22122087.
390. Wang X, Xu S, Wang Z, Peng L, Wang C. International scientific collaboration of China: collaborating countries, institutions and individuals. *Scientometrics*. 2013;95(3):885-94. doi: 10.1007/s11192-012-0877-4.
391. Levine OS, O'Brien KL, Deloria-Knoll M, Murdoch DR, Feikin DR, DeLuca AN, et al. The Pneumonia Etiology Research for Child Health Project: a 21st century childhood pneumonia etiology study. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 2(suppl 2):S93-101. doi: 10.1093/cid/cir1052.
392. Bill and Melinda Gates Foundation. 2015 Gates Annual Letter. Our Big Bet For The Future [Internet]. *Gatenotes*. 2015 [citado 16 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.gatesnotes.com/2015-annual-letter?page=5>
393. World Health Organization. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Background Paper 6 - Priority Diseases and Reasons for Inclusion. BP 6.15 - Depression [Internet]. WHO. 2013 [citado 16 de julio de 2018]. Disponible en:

<http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/js20262en/>

394. McCoy D, Kembhavi G, Patel J, Luintel A. The Bill & Melinda Gates Foundation's grant-making programme for global health. Vol. 373, *The Lancet*. Elsevier Limited; 2009. p. 1645-53.
395. Matee MI, Manyando C, Ndumbe PM, Corrah T, Jaoko WG, Kitua AY, et al. European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP): the path towards a true partnership. *BMC Public Health*. 2009;9:249. doi: 10.1186/1471-2458-9-249.
396. Breugelmans JG, Makanga MM, Cardoso AL V, Mathewson SB, Sheridan-Jones BR, Gurney KA, et al. Bibliometric Assessment of European and Sub-Saharan African Research Output on Poverty-Related and Neglected Infectious Diseases from 2003 to 2011. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(8):e0003997. doi: 10.1371/journal.pntd.0003997.
397. Keiser J, Utzinger J, Tanner M, Singer BH. Representation of authors and editors from countries with different human development indexes in the leading literature on tropical medicine: survey of current evidence. *BMJ*. 2004;328(7450):1229-32. doi: 10.1136/bmj.38069.518137.F6.
398. Chersich MF, Martin G. Priority gaps and promising areas in maternal health research in low- and middle-income countries: summary findings of a mapping of 2292 publications between 2000 and 2012. *Global Health*. 2017;13(1):6. doi: 10.1186/s12992-016-0227-z.
399. Singh D. Publication bias - a reason for the decreased research output in developing countries. *Afr J Psychiatry*. 2006;9(3):153-5. doi: 10.4314/ajpsy.v9i3.30216.
400. Uthman OA, Uthman MB. Geography of Africa biomedical publications: an analysis of 1996-2005 PubMed papers. *Int J Health Geogr*. 2007;6(1):46. doi: 10.1186/1476-072X-6-46.
401. PLOS. Secondary publication fee assistance [Internet]. [citado 5 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.plos.org/fee-assistance>
402. Bio Med Central. BMC: APC waivers and discounts [Internet]. [citado 5 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.biomedcentral.com/getpublished/article-processing-charges/open-access-waiver-fund>
403. BMJOpen. BMJ open: Secondary instructions for authors [Internet]. [citado 16 de julio de 2018]. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/pages/authors/>
404. Meneghini R, Packer AL, Nassi-Calò L. Articles by latin american authors in prestigious journals have fewer citations. *PLoS One*. 2008;3(11):e3804-e3804. doi: 10.1371/journal.pone.0003804.
405. Ding Z-Q, Ge J-P, Wu X-M, Zheng X-N. Bibliometrics evaluation of research performance in pharmacology/pharmacy: China relative to ten representative countries. *Scientometrics*.



- 2013;96(3):829-44. doi: 10.1007/s11192-013-0968-x.
406. de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, Hien VM, Smith GJD, Chau NV, et al. Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2667-72. doi: 10.1056/NEJMoa054512.
407. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar A-N, Chotpitayasonondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med*. 2008;358(3):261-73. doi: 10.1056/NEJMra0707279.
408. Nguyen T V, Ho-Le TP, Le U V. International Collaboration in Scientific Research in Vietnam: An Analysis of Patterns and Impact. *Scientometrics*. 2017;110(2):1035-51. doi: 10.1007/s11192-016-2201-1.
409. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
410. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, et al. A Trial of a 9-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children with and Those without HIV Infection. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1341-8. doi: 10.1056/NEJMoa035060.
411. Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeh AA, Stephens GM. Family Cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2487-94. doi: 10.1056/NEJMoa1303729.
412. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
413. Glänzel W, Zhang L. Scientometric research assessment in the developing world: A tribute to Michael J. Moravcsik from the perspective of the twenty-first century. *Scientometrics*. 2018;115(3):1517-32. doi: 10.1007/s11192-018-2647-4.
414. Zdravkovic M, Chiwona-Karlton L, Zink E. Experiences and perceptions of South--South and North--South scientific collaboration of mathematicians, physicists and chemists from five southern African universities. *Scientometrics*. 2016;108(2):717-43. doi: 10.1007/s11192-016-1989-z.
415. Confraria H, Godinho MM. The impact of African science: a bibliometric analysis. *Scientometrics*. 2015;102(2):1241-68. doi: 10.1007/s11192-014-1463-8.

416. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867-903. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2105078.
417. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer R, et al. Severe Community-Acquired Pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):377-85. doi: 10.1086/596307.
418. Manriquez J, Cataldo K, Harz I. Factors influencing citations to systematic reviews in skin diseases: a cross-sectional study through Web of Sciences and Scopus. *An Bras Dermatol.* 2015;90(5):646-52. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153979.
419. Tahamtan I, Safipour Afshar A, Ahamdzadeh K. Factors affecting number of citations: a comprehensive review of the literature. *Scientometrics.* 2016;107(3):1195-225. doi: 10.1007/s11192-016-1889-2.
420. Annalingam A, Damayanthi H, Jayawardena R, Ranasinghe P. Determinants of the citation rate of medical research publications from a developing country. *Springerplus.* 2014;3:140. doi: 10.1186/2193-1801-3-140.
421. Breugelmans JG, Roberge G, Tippett C, Durning M, Struck DB, Makanga MM. Scientific impact increases when researchers publish in open access and international collaboration: A bibliometric analysis on poverty-related disease papers. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203156. doi: 10.1371/journal.pone.0203156.
422. Akre O, Barone-Adesi F, Pettersson A, Pearce N, Merletti F, Richiardi L. Differences in citation rates by country of origin for papers published in top-ranked medical journals: do they reflect inequalities in access to publication? *J Epidemiol Community Heal.* 2011;65(2):119-23. doi: 10.1136/jech.2009.088690.
423. van der Pol CB, McInnes MDF, Petrich W, Tunis AS, Hanna R. Is quality and completeness of reporting of systematic reviews and meta-analyses published in high impact radiology journals associated with citation rates? *PLoS One.* 2015;10(3):e0119892. doi: 10.1371/journal.pone.0119892.
424. File TM, Marrie TJ. Burden of Community-Acquired Pneumonia in North American Adults. *Postgrad Med.* 2010;122(2):130-41. doi: 10.3810/pgm.2010.03.2130.
425. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascarós E, Redondo E, et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):645. doi: 10.1186/s12879-016-1974-4.
426. Brogan T V, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care*



- Med. 2009;35(12):2105-14. doi: 10.1007/s00134-009-1661-7.
427. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera R V, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):388-94. doi: 10.1007/s00134-003-2088-1.
428. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A prospective study. *Respir Med.* 2008;102(3):407-12. doi: 10.1016/j.rmed.2007.10.011.
429. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, et al. [Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbi. *Pneumologie.* 2012;66(12):707-65. doi: 10.1055/s-0032-1325924.
430. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(9):891-6. doi: 10.3201/eid0809.020096.
431. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002;34(8):1098-107. doi: 10.1086/339548.
432. Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoshiya K, et al. Oral Care Reduces Pneumonia in Older Patients in Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(3):430-3. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50106.x.

IX. ANEXOS

Anexo 1: Publicación 1

Cytokine levels predict 30-day mortality in octogenarians and nonagenarians with community-acquired pneumonia: a retrospective observational study

Héctor Pinargote-Celorio,¹ Gemma Miralles,² Miguel Cano,² Esther Caparros,² Joaquín Portilla,^{1,2,3} Gregorio González-Alcaide,⁴ José M. Ramos-Rincón.^{1,2}

1. Department of Internal Medicine, Alicante General University Hospital and the Institute for Health and Biomedical Research of Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, Spain
2. Department of Clinical Medicine, University Miguel Hernández de Elche. Campus of San Joan d'Alacant, Alicante, Spain
3. Infectious Diseases Unit, Alicante General University Hospital and the Institute for Health and Biomedical Research of Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, Spain
4. Department of History of Science and Documentation, University of Valencia, Valencia, Spain

ABSTRACT

To analyze the value of cytokines (tumor necrosis factor [TNF]- α , interleukin [IL]-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) as predictors of mortality at 30 days in octogenarians and nonagenarians hospitalized in an internal medicine unit for community-acquired pneumonia (CAP). An observational, analytical, retrospective cohort study was conducted in the Department of Internal Medicine at Alicante General University Hospital between January 2014 and December 2015. Blood samples were frozen at -80°C , and cytokines were measured by ELISA. We included 115 patients, of whom 54% were men, with a mean age of 86.4 (standard deviation 4.5) years. There is a moderate correlation between IL-10 levels and CURB-65 score ($p < 0.001$) and a weak correlation with creatinine levels ($p = 0.012$) and urea levels ($p = 0.032$). Forty-five (39.1%) patients died within 30 days. In a multivariate analysis, the variables associated with mortality at 30 days were the following: age (adjusted odds ratio [ORa] 1.134, 95% confidence interval [CI] 1.02, 1.26), male sex (ORa 2.85, 95% CI 1.14, 7.14), IL-8 of 19 pg/mL or more (ORa 4.09, 95% CI 1.67, 10.01), and IL-10 of 11.29 pg/mL or more (ORa 4.00, 95% CI 1.58, 10.12). High IL-8 and IL-10 levels were shown to predict 30-day mortality in elderly patients with CAP. The inflammatory response in these patients seems to condition their prognosis. Further research in this line would provide more understanding about the physiopathological mechanisms and potential therapeutic targets for improving survival.

Keywords: Community acquired pneumonia Interleukin-8 Interleukin-10 Mortality Aged 80 and over

INTRODUCTION

Community-acquired pneumonia (CAP) refers to pneumonia caused by pathogens in the community, i.e., outside the hospital environment, that induce inflammation of the lung parenchyma [1]. In the strictest sense, this concept does not include patients with healthcare-acquired pneumonia (HCAP); however, there are growing calls for patients with HCAP to be included under the CAP designation [2].

CAP incidence rates are significantly higher in the elderly, with 10 new cases per 1000 person-years in the 65–74 age group, and 29.4 cases per 1000 person-years in the over-85 age group. In addition, 75% of these elderly patients require a hospital admission (staying 9.5 days on average), making CAP the third most common cause of hospital admissions in patients aged 65 years and over. Studies in Spain show an upward trend in hospital admissions in the elderly [3, 4], in whom mortality ranges between 10 and 25% [5].

Different studies have reported that age affects both the innate and adaptive immune system, with part of this process including cytokine dysregulation [6]. Age-related changes in the immune system make this population even more vulnerable to CAP [5, 7, 8, 9]. In studies investigating the role of various cytokines as markers of systemic inflammation, elevated plasma levels of proand anti-inflammatory cytokines are associated with higher CAP mortality [1, 10, 11, 12, 13, 14].

Clinical management of CAP in the elderly is complex, in part because of the multiple comorbidities in these populations, which condition their prognosis. Indeed, as previous studies show [15], the area under the receiver operating curve (ROC) for the CURB-65 and pneumonia severity index (PSI) scores decreases with advancing age.

In general, the causal agent of CAP is not established in up to 50% of the patients, even when exhaustive diagnostic tests are performed [16]. Moreover, as the age of the patients rises, this percentage is even higher [17], with figures ranging from 70 to 75% or more in those aged over 80 [18, 19].

Although the role of various biomarkers as predictors of readmission or mortality [20, 21] has been investigated, the determination of the plasma levels of some cytokines, together with the clinical data and the prognostic scores, could help better inform clinical decision-making, contributing to improvements in clinical management of CAP. Little information is available on cytokine levels in elderly patients and their potential role in the prognosis of CAP in this population [10, 12, 22, 23].

The aim of our study was to examine the behavior of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor [TNF]- α , interleukin [IL]-1 β , IL-6, IL-8) and anti-inflammatory cytokines (IL-10) and their capacity to predict mortality at 30 days in octogenarians and

nonagenarians admitted to hospital with CAP, adjusting for other variables commonly used in prognostic scores.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective cohort study in patients aged 80 years and over with CAP. The study was conducted in the Department of Internal Medicine of the General University Hospital of Alicante between January 2014 and December 2015. The hospital is a public tertiary center with all medical and surgical specializations except for geriatrics. We included all patients aged 80 years and over who were admitted from the Emergency Department to the Internal Medicine Department of the hospital with clinical suspicion of pneumonia according to the criteria established by Fang et al. [24]. We excluded patients with a clinical suspicion of pneumonia on admission but for whom this diagnosis was later ruled out, as they were in fact suffering from other lower respiratory infections without pneumonia, urinary infections with respiratory symptoms, or other respiratory diseases; people who had no frozen blood samples in the hospital biobank were also ineligible.

Study variables

Our primary outcome was mortality at 30 days from admission; data were validated through the Health Information System of the Valencian Community (Abucasis). We collected several independent variables to analyze their association with this endpoint:

- Demographic: age (in years) and sex (man/woman)
- Clinical history: diabetes mellitus, hypertension, episodes of bronchial aspiration, senile dementia, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, and chronic kidney disease
- Biochemistry and full blood count parameters: urea (mg/dL), creatinine (mg/dL), estimated glomerular filtration rate (eGFR, mL/min, calculated by CKD-EPI), sodium (mEq/L), potassium (mEq/L), C-reactive protein (CRP; mg/dL), lactate (mmol/L), hemoglobin (g/dL), pH, leukocytes ($\times 10^6/\mu\text{L}$), and platelets ($\times 10^9/\mu\text{L}$)
- Prognostic scores: PSI, for grouping patients into five classes: class I (< 50 points), class II (51–70 points), class III (71–90 points), class IV (91–130 points), class V (> 131 points), and CURB-65, ranging from 1 to 5 depending on the number of criteria met by the patient
- Pathogenic agent causing CAP
- Cytokines: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, and TNF- α (pg/mL)

Measurement of cytokines

Analysis of the laboratory parameters and cytokines was performed on a blood sample extracted within 48 h of hospital admission. In some patients, a second sample was taken 3 to 4 days after the first extraction. The samples were centrifuged, frozen at -80°C and stored in the hospital biobank. The cytokines (IL- 1β , IL-6, IL-8, IL-10, and TNF- α) were measured by ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; ELISA Ready-SET-Go! from Affymetrix eBioscience).

Microbiological diagnosis

Blood and sputum cultures were only taken in patients whose doctors considered this measure appropriate. The pneumococcal and legionella urinary antigen test (BinaxNOW *S. pneumoniae*, and BinaxNOW Legionella) was performed in the whole study population. In addition, over the winter months, RT-PCR of nasal mucosa for detection of influenza was performed using the GeneXpert test (Xpert Flu and Xpert Flu/RSV XC (RS Cepheid) assays).

Statistical analysis

Categorical data were described using absolute and relative counts and compared using the chi-squared test. Continuous variables were described using medians and interquartile ranges (IQR). To compare a continuous variable with a categorical variable, we used the non-parametric Mann-Whitney U test, and to study the correlation between two continuous variables, we used the Spearman's ρ . The following continuous variables were dichotomized using the median as the cutoff: white blood cells ($13.0 \times 10^9/\mu\text{L}$), glucose (148 mg/dL), urea (68 mg/dL), creatinine (1.28 mg/dL), eGFR ($\leq 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), sodium (140 mEq/L), CRP (15 mg/dL), and lactate ($\geq 2.3 \text{ mmol/L}$). We undertook a ROC analysis to establish a cutoff for each of the cytokines that would permit the discrimination between individuals who died and those who survived. We considered p values to be significant if they were lower than 0.05. In the multivariate analysis, which was performed using multiple logistic regression to reduce confounding effects, the regression analysis values were expressed as adjusted odds ratios (ORa) with 95% confidence intervals (CIs). We used multiple logistic regression models to identify associations between ILs and mortality at 30 days after adjusting for sex and age, using a stepwise selection method with the likelihood ratio test. Model validity was evaluated using the Hosmer-Lemeshow test for estimating goodness of fit to the data and its discriminatory ability using the AUC. The magnitude of the effect was quantified as an adjusted odds ratio (aOR) with 95% confidence interval (CI). All analyses were carried out on SPSS software version 23.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Reporting of the study conforms to STROBE [25] and the EQUATOR [26].

RESULTS

Characteristics of patients

Of the 219 patients enrolled, 74 were excluded because they did not have CAP (but rather a urinary infection with respiratory symptoms or a non-pneumonic respiratory infection). A CAP diagnosis was confirmed in the remaining 145 patients, although 30 had not had samples taken for cytokine measurement and so were also excluded. In the end, we included 115 participants (Fig. 1).

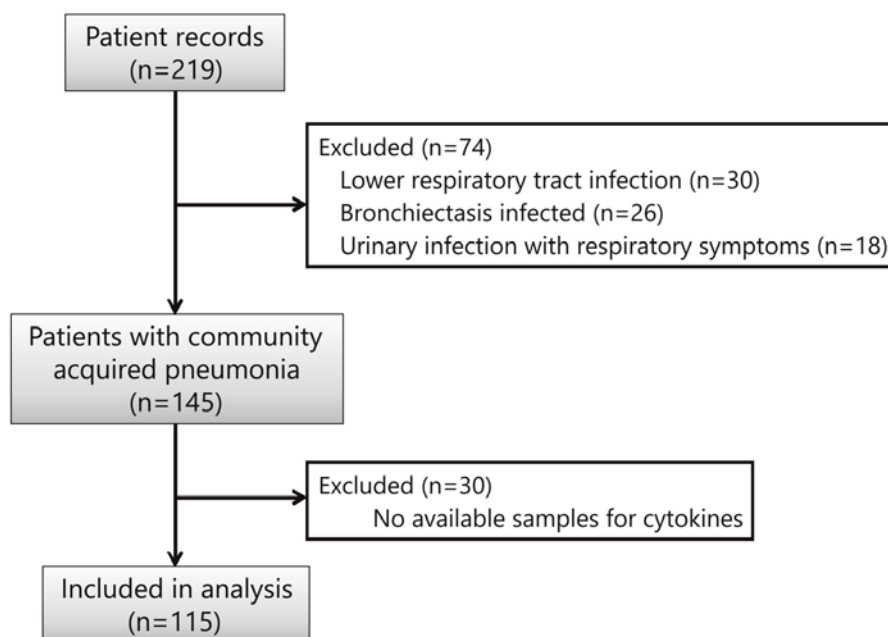


Fig. 1 Patient flow chart

The mean age of the patients was 86.4 years (standard deviation [SD] 4.5), and 54% were men. Of all the patients included, 53.9% had aspiration pneumonia, 19.1% had healthcare-acquired pneumonia, 92.2% had high comorbidity (Charlson comorbidity Index [CCI] ≥ 3), and 56% had severe dependence (Barthel Index < 20 points). Moreover, 54.8% of patients were classified as PSI class V, and 57.4% had a CURB-65 score of 3 or more—both indicators of severe pneumonia. Regarding etiological diagnosis, no causative agent was found in 73% of patients, while 11.3% had pneumonia associated with influenza, 9.3% had pneumococcal pneumonia, and 2.6% had pneumococcal pneumonia and influenza. Regarding the treatment received, 51.3% of the patients were treated with quinolones, 35.7% with cephalosporins, 32.2% with carbapenems, and 36.5% with a combination of these antibiotics.

Cytokines profile

The analysis of initial cytokine levels showed that IL-10 levels were significantly and moderately correlated with IL-1 β levels ($p < 0.001$) and IL-6 levels ($p < 0.001$), and significantly and weakly correlated with IL-8 levels ($p = 0.009$). In addition, IL-1 β levels were weakly correlated with IL-6 ($p = 0.012$) We have corrected a detail in Figure 1, in the degraded boxes (it must be "n" instead of "N"). We attach the new figure in TIF format (Figure_01_corr.tif) and IL-8 ($p = 0.023$), as shown in Table 1. We then studied the correlation between continuous variables and cytokines, observing a moderate correlation between IL-10 levels and CURB-65 score ($p < 0.001$) and a weak correlation between IL-10 levels and creatinine levels ($p = 0.012$) and urea levels ($p = 0.032$). Other weak correlations were found between IL-8 and urea levels ($p = 0.049$) and between IL-6 levels and number of platelets ($p = 0.047$). TNF- α values were negatively correlated with the Barthel Index ($p = 0.032$) (Table 1).

Table 1 Spearman's rank correlation coefficient in cytokines and continuous variables in octogenarians and nonagenarians with communityacquired pneumonia

	IL-1 β	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- α
<i>Cytokines (pg/mL)</i>					
IL-1 β	-	0.233*	0.211*	0.441**	0.116
IL-6	-	-	0.274**	0.338**	0.112
IL-8	-	-	-	0.243**	0.232*
IL-10	-	-	-	-	0.083
TNF- α^a	-	-	-	-	-
<i>Continuous variables</i>					
Age (years)	0.010	0.114	-0.004	0.028	0.074
Points on Barthel Index	-0.025	0.063	-0.033	-0.114	-0.196*
PSI score	-0.016	0.053	0.179	0.146	0.002
CURB-65 score	0.155	0.060	-0.038	0.322**	0.022
Urea (mg/dL)	0.029	0.099	0.192*	0.207*	0.033
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.103	-0.049	-0.151	-0.174	0.045
Creatinine (mg/dL)	0.125	0.087	0.169	0.233*	-0.032
Sodium (mEq/L)	-0.053	-0.052	0.090	0.041	0.071
C-reactive protein (mg/dL)	-0.052	0.037	-0.032	-0.007	-0.105
White blood cells ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.055	0.032	0.010	0.040	0.043
Lactate (mmol/L) median	-0.010	-0.060	0.185	0.077	0.156

IL: interleukin; PSI: pneumonia severity index; TNF-: tumor necrosis factor; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

^a $n=112$

Cytokines and mortality

Figure 2 shows the cytokine levels of patients who died within 7 days at 30 days. In both cases, the patients who died had significantly higher levels of IL-6 ($p < 0.001$ vs. $p = 0.01$), IL-8 ($p = 0.02$ vs. $p < 0.001$), and IL-10 ($p < 0.001$, same in both) than those who survived.

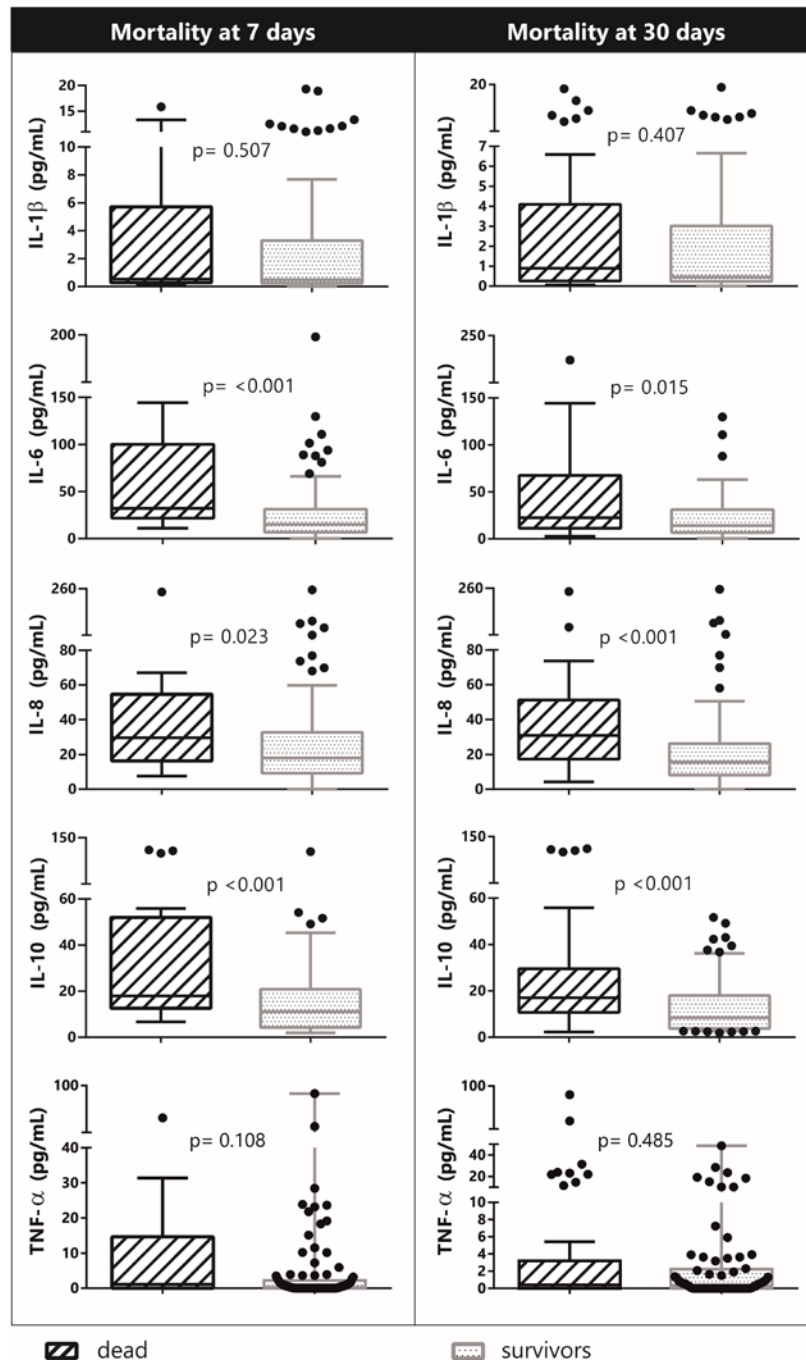


Fig. 2 Cytokines values and mortality at 7 and 30 days.

Additionally, in the analysis of the ROC curves, only IL-6, IL-8, and IL-10 reached statistical significance for the discrimination of mortality, with AUC values of 0.638, 0.69, and 0.685, respectively (Fig. 3), with the following cutoffs: IL-6, 14.41 pg/mL; IL-8, 19.00 pg/mL; and IL-10, 11.29 pg/mL. Sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios are shown in Table 2.

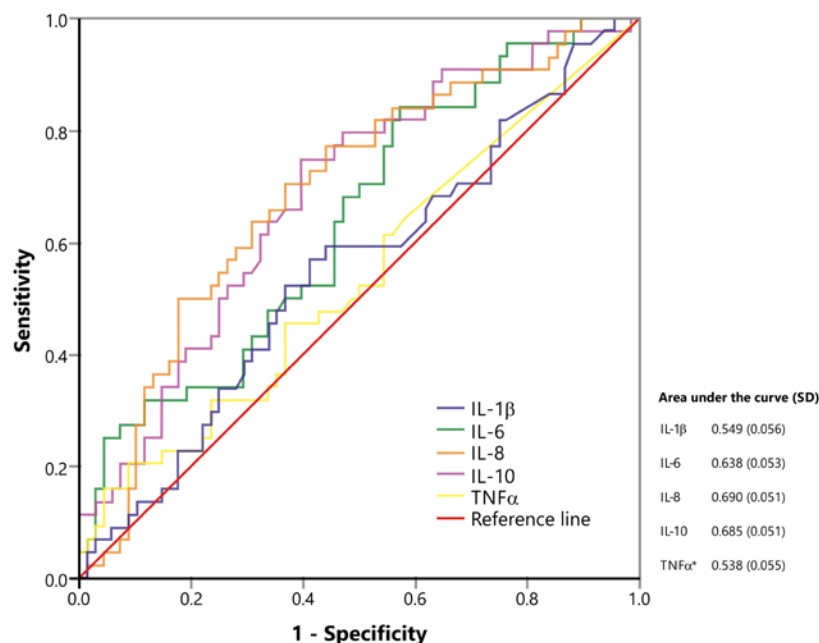


Fig. 3. Sensitivity vs (1 - specificity) plot and area under the ROC curve for interleukins and mortality at 30 days.

Table 2. IL-6, IL-8, and IL-10 cutoffs for the discrimination of mortality from community-acquired pneumonia.

Cytokines	Cutoff (pg/mL)	P	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Positive Likelihood ratio	Negative likelihood ratio
Interleukin 6	14.42	0.032	0.68	0.51	0.48	0.72	1.42	0.60
Interleukin 8	19.00	0.001	0.71	0.64	0.56	0.78	1.99	0.45
Interleukin 10	11.29	0.001	0.76	0.59	0.54	0.79	1.82	0.42

Other clinical and biochemistry factors related with mortality

Of the 115 patients studied, 45 (39.1%) died within 30 days. Of these 45 patients, 38 died after the first hospital admission, 4 after a second admission and 3 at home. Eleven (9.6%) patients were readmitted. The most significant clinical and biochemical background associations with mortality at 30 days for 45 patients who died are shown in Table 3. When we analyzed dichotomous epidemiological, clinical, and laboratory variables and cytokine values, mortality at 30 days was higher in men and in patients without diabetes mellitus, higher PSI scores (and PSI class V), higher CURB-65 scores (and CURB-65 score ≥ 3), elevated urea levels (≥ 68 mg/dL), higher creatinine levels (≥ 1.28 mg/dL), higher sodium levels (≥ 140 mg/dL), lower creatinine clearance levels (≤ 50 mL/min), higher lactate levels (≥ 2.3 mmol/L), pneumococcal infection, higher IL-8 levels (≥ 19 pg/mL), and higher IL-10 levels (≥ 11.29 pg/mL) (Table 3).

Table 3. Epidemiological characteristics, performance and comorbidity scores, pneumonia severity, analytical characteristics, pneumonia etiology and cytokine levels in octogenarians and nonagenarians with community-acquired pneumonia who died within 30 days of hospital admission.

	Mortality at 30 days		p-value
	Yes (n= 45)	No (n=70)	
Epidemiological characteristics			
Age in years, median (IQR)	87 (83. 89)	86 (82. 88)	0.23
Sex, men, n (%)	30 (66.7)	32 (45.7)	0.02
HCAP, n (%)	8 (17.8)	14 (20)	0.83
Length of hospital stay in days, median (IQR)	11 (5, 18.5)	10 (7.15)	NA
Aspiration pneumonia, n (%)	28 (45.2)	34 (48.6)	0.15
Comorbidities, n (%)			
Diabetes mellitus	11 (24.4)	31 (44.3)	0.03
High blood pressure	38 (84.4)	56 (80)	0.55
COPD	13 (28.9)	18 (25.7)	0.71
Congestive heart failure	23 (51.1)	29 (41.4)	0.31
Chronic kidney disease	18 (40)	21 (30)	0.26
Dementia	19 (42.2)	30 (42.9)	0.95
Obesity	5 (11.19)	14 (20.0)	0.21
Performance and comorbidity scores, n patients (%)			
Barthel Index < 20 points	24 (54.5)	37 (56.9)	0.81
CCI ≥3	42 (93.3)	64 (91.4)	0.92
Severity of pneumonia, n patients (%)			
PSI class V	33 (73.3)	30 (42.9)	<0.001
CURB-65 score ≥ 3	35 (77.8)	31 (44.3)	<0.001
Full blood count and biochemistry, n (%)			
White blood cells ≥ 13.0×10 ³ /μl	20 (33.9)	39 (55.7)	0.28
Glucose ≥ 148 mg/dL	23(51.1)	33 (47.1)	0.68
Urea ≥ 68 mg/dL	31 (68.9)	28 (40.0)	0.002
Creatinine ≥ 1.28 mg/dL	30 (66.7)	28 (40.0)	0.005
Glomerular filtration rate ≤ 50 mL/min/1.73 m ²	29 (64.4)	29 (41.4)	0.016
Sodium ≥ 140 mEq/L	31 (68.9)	23 (32.9)	0.001
C-reactive protein ≥ 15 mg/dL	25 (55.6)	33 (47.1)	0.38
Lactate ≥ 2.3 mmol/L	29 (64.4)	35 (50.0)	0.08
Etiology of pneumonia, n (%)			
Pneumococcal infection	8 (17.8)	3 (4.3)	0.02
Influenza	5 (11.1)	8 (11.4)	0.97
Other*	0 (0.0)	8 (11.4)	0.62
Cytokines, n (%)[†]			
IL-6 ≥ 14.42pg/mL	31	34	0.04
IL-8 ≥ 19 pg/mL	32	25 (35.7)	<0.001
IL-10 ≥ 11.29 pg/mL	34 (75.6)	29 (41.4)	<0.001

CCI: Charlson comorbidity index, IQR: interquartile range PSI: pneumonia severity index, HCAP: healthcare-acquired pneumonia; IL: interleukin.

*Other pathogens: *Pseudomonas aeruginosa* (n=3), *Escherichia coli* (n=1), *Rothia mucilaginosa* (n=1), *Klebsiella pneumonia* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=1), *Enterococcus* spp. (n=1).

[†]IL-1β and TNF-α are not included; no cutoff value was established for these variables because they did not show statistical significance in the ROC analysis.



In an exploratory multivariable analysis, testing associations with mortality at 30 days, we introduced IL-8, IL-10, age, and sex into the logistic regression model. We observed independent associations between mortality at 30 days and age, male sex, values of IL-8 of 19 pg/mL or more, and values of IL-10 of 11.29 pg/mL or more (Table 4). In this model, the p value for the Hosmer- Lemeshow goodness-of-fit test was 0.442, with an AUC of 0.79 (meaning good predictive ability) (Table 4).

Table 4. Multivariate regression analysis of risk of mortality at 30 days in octogenarians and nonagenarians with community-acquired pneumonia.

	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Age, years	1.13 (1.02, 1.26)	0.017
Sex, men	2.85 (1.14, 7.14)	0.026
IL-8 \geq 19 pg/mL	4.09 (1.67, 10.01)	0.002
IL-10 \geq 11.29 pg/mL	4.00 (1.58, 10.12)	0.003

IL: interleukin; ORa: adjusted odds ratio; CI: confidence interval

Discussion

Our study shows a high mortality rate at 30 days in octogenarians and nonagenarians with CAP. This is due in part to our hospital's organizational model, as patients with CAP who are seen in the Emergency Department and are not candidates for admission to the intensive care unit may be hospitalized in medical services other than Internal Medicine (e.g., Pneumonology, Infectious Diseases), generally when they are younger and have fewer comorbidities. Moreover, no patients were admitted to the intensive care unit. As in other series, the oldest patients had high comorbidity scores and were admitted with very severe CAP according to PSI and CURB-65 scores (indices that assess CAP severity and prognosis) [27, 28, 29].

There is evidence that the death of the patients with CAP, and particularly the very old patients, was due to cardiovascular events rather than solely the infection. Bordon et al. (2010) showed that patients admitted for CAP has 40% higher risk of death than inpatients with other pathologies and that cardiovascular events were the cause in up to 61% of these. The hypothesis around this relationship is that despite the resolution of the acute episode of CAP, a chronic/persistent inflammatory response is triggered, with cytokines contributing substantially to destabilizing the atherosclerotic plaques. In turn, this accelerates the natural history of the cardiovascular disease [30]. Studies in this line show reduced survival in people with CAP who were clinically cured but had high levels of IL-6 and IL-10 at discharge [31].

This study aimed to show the role that proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8) and anti-inflammatory cytokines (IL-10) could play in predicting mortality for CAP in octogenarians and nonagenarians, an age group that already has a high mortality rate. Cytokines have been used as prognostic biomarkers in pneumonia, the most commonly studied being IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, and TNF- α [14, 32, 33, 34]. In our study, we included IL-1 β , and we did not measure IL-17. The latter cytokine appears to be mediated through its interaction with IL-8 [32].

In the case of IL-6, we found an association between high plasma levels and 30-day CAP mortality in the bivariate analysis, comparable results to those reported in a similar study in 247 patients in Norway [14]. Unlike that study, however, we also found a direct association between plasma levels of IL-8 and IL-10 and 30-day CAP mortality, even in the multivariate analysis. This may be due to the fact that the mean age of our patients (86.4 years) was much higher than that of the Norwegian study (64 years), as these cytokines show higher levels at more advanced ages. This could also explain why age was not associated with mortality in the bivariate analysis, but it was in the multivariate analysis adjusting for both cytokines.

Higher serum levels of IL-8 have been detected after stimulation to the leukocytes in elderly individuals [35]. IL-8 levels are also higher in inflammatory lung diseases [11], such as *Mycoplasma* spp. [36], and during the pleural fluid of complicated parapneumonic effusion [37]. In our study, we found high IL-8 levels associated with mortality; indeed, IL-8 showed the largest AUC values of all the cytokines analyzed. The multivariate analysis showed an association between IL-8 \geq 19 pg/mL levels and mortality at 30 days. This is probably because the pro-inflammatory effect of IL-8 induces other metabolic and organic imbalances that lead to patient death.

Higher IL-10 serum levels and production by both lymphocytes and monocytes have been reported in elderly people [38]. We found high IL-10 levels associated with mortality at 30 days. This cytokine gave the second highest AUC values of all those analyzed in our study. Specifically, IL-10 values of 11.29 pg/mL or higher were associated with mortality at 30 days in the multivariate analysis.

In line with the findings of previous studies, we observed that IL-10 levels are related to CURB-65 scores [33]. We did not find an association between IL-10 levels and PSI scores, although other authors have [34]. We also failed to find a correlation between IL-6 levels and CURB-65 or PSI scores.

This study has several limitations. First, it was performed at a single hospital, limiting its generalizability. Second, the first cytokine measurements were



performed within 48 h of hospital admission, which may have resulted in lower concentrations of cytokines at this time point than earlier in the course of CAP. Finally, our study did not include younger patients to compare cytokine profiles as markers of mortality in different age groups. Since few studies are conducted in octogenarians and nonagenarians, moreover, it is difficult to compare our results with those published in the literature. A further study should be conducted in a larger population.

In conclusion, mortality at 30 days was high in octogenarians and nonagenarians with pneumonia in our study. Following adjustment for age and sex, mortality at 30 days was directly proportional to age and associated with male sex, IL-8 values of 19 pg/mL or more, and IL-10 values of 11.29 pg/mL or more within the first few days of admission. The inflammatory response in these patients seems to condition their prognosis. Further research in this line would provide more understanding about the physiopathological mechanisms and potential therapeutic targets for improving survival.

References

1. Niu W-Y, Wan Y-G, Li M-Y, Wu Z-X, Zhang L-G, Wang J-X (2013) The diagnostic value of serum procalcitonin, IL-10 and C-reactive protein in community acquired pneumonia and tuberculosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:3329–3333.
2. File TM (2019) Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. In: Bartlett JG, Ramirez JA, editors. *UpToDate*. Waltham, Mass: UpToDate Inc; 2019.
3. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S, et al (2005) Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect* 11:788–800. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01226.x>
4. Ramos JM, Sánchez-Martínez R, Nieto F, Sastre J, Valero B, Priego M et al (2016) Sex and age differences of patients admitted to General Internal Medicine Ward in Spain: a cross-sectional retrospective study of 13 years. *Acta Medica Mediterr* 32:273 – 284. https://doi.org/10.19193/0393-6384_2016_2_41
5. Cilloniz C, Ceccato A, San Jose A, Torres A (2016) Clinical management of community acquired pneumonia in the elderly patient. *Expert Rev Respir Med* 1(10):1211 – 1220. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1240037>
6. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA (2018) Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol* 9(9):586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>

7. Romero-Cabrera AJ, Amores-Hernández L (2013) Casteleiro EF-. Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual. *Med Interna México* 29:605–611
8. Hazeldine J, Lord JM (2015) Innate immunosenescence: underlying mechanisms and clinical relevance. *Biogerontology* 10(16):187–201. <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9514-3>
9. Janesch P, Stulik L, Rouha H, Varga C, Steinhäuser J, Zerbs M et al (2018) Age-related changes in the levels and kinetics of pulmonary cytokine and chemokine responses to *Streptococcus pneumoniae* in mouse pneumonia models. *Cytokine* 111:389 – 397. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.09.012>
10. Bacci MR, Leme RCP, Zing NPC, Murad N, Adami F, Hinnig PF et al (2015) IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Brazilian J Med Biol Res* 48:427– 432. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20144402>
11. Palomino DCT, Marti LC (2015) Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo)* 13:469–473. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RB3438> 1
12. Kutz A, Grolimund E, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Hoess C et al (2014) Pre-analytic factors and initial biomarker levels in community-acquired pneumonia patients. *BMC Anesthesiol* 15(14):102. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-14-102>
13. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR et al (2007) Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the genetic and inflammatory markers of Sepsis (GenIMS) study. *Arch Intern Med* 167:1655 – 1663. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.15.1655>
14. Siljan WW, Holter JC, Nymo SH, Husebye E, Ueland T, Aukrust P et al (2018) Cytokine responses, microbial aetiology and short-term outcome in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Investig* 48:e12865. <https://doi.org/10.1111/eci.12865>
15. Chen J-H, Chang S-S, Liu JJ, Chan R-C, Wu J-Y, Wang W-C et al (2010) Comparison of clinical characteristics and performance of pneumonia severity score and CURB-65 among younger adults, elderly and very old subjects. *Thorax* 1(65):971 – 977. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129627>
16. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD et al (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1730– 1754. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
17. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R et al (2013) Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 144:999– 1007. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0062>
18. Saldías Peñafiel F, O'Brien Solar A, Gederlini Gollerino A, Fariás Gontupil G, Díaz FA (2003) Community-acquired pneumonia requiring hospitalization in immunocompetent elderly patients: clinical features, prognostic factors and treatment. *Arch Bronconeumol* 39:333–340



19. Cascini S, Agabiti N, Incalzi RA, Pinnarelli L, Mayer F, Arcà M et al (2013) Pneumonia burden in elderly patients: a classification algorithm using administrative data. *BMC Infect Dis* 25:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-559>
20. Petersen PT, Egelund GB, Jensen AV, Andersen SB, Pedersen MF, Rohde G et al (2018) Associations between biomarkers at discharge and comorbidities and risk of readmission after community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29(37):1103–1111. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3224-8>
21. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A et al (2016) Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and metaanalysis. *J Infect* 1(72):273 – 282. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.002>
22. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR et al (2007) Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis. *Arch Intern Med* 13(167):1655. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.15.1655>
23. Hack CE, Hart M, Van Schijndel RJMS, Eerenberg AJM, Nuijens JH, Thijs LG et al (1992) Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 60:2835–2842
24. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W et al (1990) New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 69:307–316
25. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP et al (2008) The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 61:344 – 349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
26. Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG (2010) A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Investig* 40:35–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02234.x>
27. Martín-Salvador A, Torres-Sánchez I, Sáez-Roca G, López-Torres I, Rodríguez-Alzueta E, Valenza MC (2015) Age group analysis of psychological, physical and functional deterioration in patients hospitalized for pneumonia. *Arch Bronconeumol (English Ed)* 1(51):496–501. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.06.002>
28. Calle A, Márquez MA, Arellano M, Pérez LM, Pi-Figueras M, Miralles R (2014) Geriatric assessment and prognostic factors of mortality in very elderly patients with community-acquired pneumonia. *Arch Bronconeumol*:11. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.01.012>
29. Martín-Sánchez FJ, del Castillo JG (2015) Geriatric assessment: a key tool in the initial management of the elderly patient with community-acquired pneumonia. *Arch Bronconeumol (English Ed)* 1(51):523. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.07.011>

30. Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2010 1;138:279–83. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.09-2702>
31. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008 1;177:1242–7. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1777OC>
32. Zhou J, Ren L, Chen D, Lin X, Huang S, Yin Y, et al. IL-17B is elevated in patients with pneumonia and mediates IL-8 production in bronchial epithelial cells. *Clin. Immunol.* 2017 1;175:91–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.12.008>
33. Zobel K, Martus P, Pletz MW, Ewig S, Prediger M, Welte T et al (2012) Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *BMC Pulm Med* 12:6. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-63>
34. van Vught LA, Endeman H, Meijvis SC, Zwinderman AH, Scicluna BP, Biesma DH et al (2014) The effect of age on the systemic inflammatory response in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 1(20):1183 – 1188. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12717>
35. Rink L, Cakman I, Kirchner H (1998) Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev* 15(102):199–209
36. Chen Z, Shao X, Dou X, Zhang X, Wang Y, Zhu C et al (2016) Role of the mycoplasma pneumoniae/Interleukin-8/Neutrophil Axis in the pathogenesis of pneumonia. *PLoS One* 11(11):e0146377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146377>
37. San Jose ME, Ferreiro L, Soneira ME, Gonzalez-Barcala FJ, Vazquez MC, Golpe A et al (2014) Utility of measurement of Interleukin-1 β and interleukin-8 in the diagnosis of complicated parapneumonic pleural effusions. *Am J Clin Pathol* 1(142):467 – 473. <https://doi.org/10.1309/AJCPDC7PS8TIPBXP>
38. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG (2011) Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol* 23(29):71–109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>



Anexo 2: Publicación 2

Ramos-Rincón et al. *BMC Medical Research Methodology* (2019) 19:184
<https://doi.org/10.1186/s12874-019-0819-4>BMC Medical Research
Methodology

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A snapshot of pneumonia research activity and collaboration patterns (2001–2015): a global bibliometric analysis

José M. Ramos-Rincón^{1,2*} , Héctor Pinargote-Celorio¹, Isabel Belinchón-Romero^{3,2} and Gregorio González-Alcaide⁴

Abstract

Background: This article describes a bibliometric review of the scientific production, geographical distribution, collaboration, impact, and subject area focus of pneumonia research indexed on the Web of Science over a 15-year period.

Methods: We searched the Web of Science database using the Medical Subject Heading (MeSH) of “Pneumonia” from January 1, 2001 to December 31, 2015. The only document types we studied were original articles and reviews, analyzing descriptive indicators by five-year periods and the scientific production by country, adjusting for population, economic, and research-related parameters.

Results: A total of 22,694 references were retrieved. The number of publications increased steadily over time, from 981 publications in 2001 to 1977 in 2015 ($R^2 = 0.956$). The most productive country was the USA (38.49%), followed by the UK (7.18%) and Japan (5.46%). Research production from China increased by more than 1000%. By geographical area, North America (42.08%) and Europe (40.79%) were most dominant. Scientific production in low- and middle-income countries more than tripled, although their overall contribution to the field remained limited (< 15%). Overall, 18.8% of papers were the result of an international collaboration, although this proportion was much higher in sub-Saharan Africa (46.08%) and South Asia (23.43%). According to the specific MeSH terms used, articles focused mainly on “Pneumonia, Bacterial” (19.99%), followed by “Pneumonia, Pneumococcal” (7.02%) and “Pneumonia, Ventilator-Associated” (6.79%).

Conclusions: Pneumonia research increased steadily over the 15-year study period, with Europe and North America leading scientific production. About a fifth of all papers reflected international collaborations, and these were most evident in papers from sub-Saharan Africa and South Asia.

Keywords: Pneumonia, Bibliometrics, Scientometrics, Scientific production, Mapping, Publications

Background

Pneumonia is an important infectious disease worldwide and is associated with high morbidity, mortality and health system expenditure [1, 2]. In 2015, data from the Global Burden of Disease study showed that lower respiratory tract infections, including pneumonia, were the third most common cause of death, exceeded only by ischemic heart disease and cerebrovascular disease [3]. Community-

acquired pneumonia (CAP) remains the primary cause of death from infectious disease globally, and its high impact on morbidity and mortality is especially concentrated in children under five and the elderly [1, 4–6]. The World Health Organization (WHO) predicted that deaths from lower respiratory tract infections would remain among the top four causes of deaths up to at least 2030 [7]. Antibiotic-resistant strains have also been on the rise, although resistance does not appear to be related to mortality. However, pneumonia is associated with high rates of hospitalization and length of hospital stay. Moreover, it has considerable long-term effects on quality of life, and

* Correspondence: jramosrincon@yahoo.es¹Department of Internal Medicine, General University Hospital of Alicante, calle Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain²Department of Clinical Medicine, Miguel Hernandez University of Elche de Elche, Sant Joan d'Alacant, Alicante, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

long-term prognosis is worse in patients with pneumococcal pneumonia [1].

Despite the public health importance of the disease, few studies have evaluated research in the area using bibliometric methods. Indeed, only Head *et al.* (2015) have analyzed publications on pneumonia, and their work was limited in geographical scope to the UK [8, 9]. In this study, by analyzing scientific papers on pneumonia published in the main international scientific journals, we aimed to identify the scientific contribution of different countries to the worldwide research effort, the most cited landmark articles, the degree and nature of scientific collaboration, and the topics addressed.

This bibliometric description can provide relevant information for researchers in the field, particularly new scientists, giving a snapshot of strong research areas in pneumonia and global health as well as possible gaps requiring additional investments [10–12]. The paper also provides clues for addressing the weaknesses observed, such as the need to promote North-South collaborations and other research initiatives with countries that have relatively little scientific development on the topic [9, 13].

The aim of the present study is to assess the scientific literature on pneumonia that is indexed in the Web of Science (WoS). Specifically, we will analyze: (1) the evolution of scientific production; (2) its distribution by countries and regions; (3) the impact of the research papers; and (4) the degree of international collaboration. Finally, we will present details on the subject area focus of different publications according to the Medical Subject Headings (MeSH).

Methods

Identifying the population of study documents

For the performance of the study, we opted to identify documents about pneumonia by means of the MeSH thesaurus in the MEDLINE database because this is a detailed instrument for controlled terminology. The thesaurus employs both a human team of specialist indexers to analyze each article and assign medical subject headings to it, plus automated processes to improve indexing; the result is a highly consistent system of classification for research topics [14–16]. The pneumonia descriptor was introduced in 1963 as a disease of the respiratory tract and the lung, and it was defined as “infection of the lung often accompanied by inflammation” [17]. Synonyms of this descriptor (and therefore also included in search results) are “Lung Inflammation” and “Pulmonary Inflammation”. Additional file 1: Table S1 shows the MeSH tree structure for “Pneumonia”.

The next step was to identify the documents assigned with the MEDLINE descriptor of “pneumonia” indexed in the WoS. This body of research constitutes the

population of documents for the present study. Conceived by Eugene Garfield but now maintained by Clarivate Analytics, WoS is the top scientific citation search and analytical information platform worldwide, serving both as a multidisciplinary research tool supporting a variety of scientific tasks and as a dataset for large, data-intensive studies [18].

The use of the WoS databases enables the analysis of all institutional affiliations reported in the documents and the calculation of citation indicators. The WoS brings together the most visible literature at a global level. These qualities justify its choice as the database platform used in this study despite some limitations related to covering non-English biomedical journals [18].

Although initially no limitations were imposed on our search, to calculate the bibliometric indicators we considered only two types of documents, articles and reviews, as these are the primary references for researchers. The study period was limited to 2001–2015, as delays associated with assigning MeSH descriptors to documents mean that information on the most recent articles on pneumonia is not updated. The searches took place on the Clarivate Analytics WoS platform, which includes MEDLINE database, on March 20, 2018.

Analyzing bibliographic characteristics and standardizing data

For each of the retrieved documents, data on the following bibliographic characteristics were extracted: year of publication, journal of publication and WoS subject category, document type, authorship, citations, institutional affiliation(s), and MeSH descriptors.

Data were then standardized: institutional affiliations corresponding to England, Northern Ireland, Scotland and Wales were grouped together under “United Kingdom,” while affiliations in Overseas France, British Overseas Territories, and island dependencies were also assigned to their ruling countries (for example, the documents signed by authors from French Polynesia, Guadeloupe, Martinique, New Caledonia, and Reunion were assigned to France), although regional designations correspond to geographical rather than political criteria. Scientific production from Taiwan, which in WoS is considered independently from the Democratic Republic of China (China) but whose status is disputed at an international level, was analyzed separately.

Countries responsible for publications were categorized according to their World Bank classification by income level: low-income (< USD 1025), lower-middle-income (USD 1026 to USD 4035), upper-middle-income (USD 4036 to USD 12,475), and high-income (≥ USD 12,476) countries. Each of the countries identified was assigned to a macro geographical (continental) region according to the groups established by the World Bank

based on geopolitical and economic criteria and reflected in the World Bank Country and Lending Groups (see Additional file 1: Tables S2 and S3) [19].

Calculating indicators

Two kinds of indicators were obtained:

Descriptive indicators for the evolution of scientific production

We analyzed the evolution of the number of documents by year of publication and according to three 5-year periods: 2001–2005, 2006–2010, and 2011–2015. Indicators also included the frequency of publication by country, geographical region, journal and MeSH descriptor; the rate of growth in scientific production from the first to the third quinquenniums, calculated as the difference between the number of publications in 2011–2015 and those from 2001 to 2005, divided by the number of publications from 2001 to 2005.

Production by country, adjusted for demographic and economic parameters as well as for human resources dedicated to research activities

We determined standardized indicators for each country's productivity with respect to:

- Population: number of publications per million inhabitants (population index).
- Gross domestic product (GDP): numbers of publications per 1 billion US dollars of GDP (GPD index).
- Gross national income (GNI) per capita: number of publications per 100 US dollars of GNI per capita (GNI per capita index).
- Research and development (R&D) expenditure: numbers of publications per % of GDP expenditure in R&D (R&D expenditure index).
- Researchers in R&D: numbers of publications per researcher per million inhabitants (Researchers in R&D index)

Data were obtained from World Development Indicators in the World Bank online databases [20]. We calculated a mean value for each indicator based on available data from the study period. The analysis was limited to countries participating in the top 30 articles in the field of pneumonia in order to facilitate comparison between countries' scientific production, demographic indicators, and economic development. Results for the top 15 articles are shown in the main text, while those for the top 30 are provided in Additional file 1.

Citation indicators

We calculated the following citation indicators by journal, country, and geographic region:

- Citation of the publications. Absolute number of citations received.
- Citation rate (CR). Number of citations divided by number of publications.
- Hirsch index (h-index). The H-index is a semiqualitative proxy measure to assess the impact of an author's or country's research output on the scientific community [21]. An h-index of 12 indicates that 12 out of 12 published papers have been cited at least 12 times.

In order to assess the differences in the distributions of the publications according to the prestige of the journals, we performed a specific analysis of a sub-sample of publications in journals occupying the top 10% in the impact factor ranking in their respective subject categories in the Journal Citation Reports (2015 edition). We analyzed participation in these "prestigious journals" according to geographical location (regions and countries), collaboration level and number of citations.

Collaboration indicators and network analysis

We calculated the percentage of documents produced in international collaboration and the evolution by quinquennium in order to estimate the scope of cooperative practices at a global level, considering the whole population of documents analyzed (research field) by country and geographic region. To specifically analyze collaboration between countries, collaboration networks were generated for each of the three quinquenniums using Pajek software. To specifically analyze collaboration between countries, collaboration networks were generated for each of the three quinquenniums using Pajek software. The collaboration network is a graphic representation (graph), wherein the nodes represent authors' countries (as determined from their institutional affiliations) and links between the nodes represent coauthorships between countries, that is, an international collaboration in published research. The more intense the collaboration, the thicker the links between the nodes. The spatial distribution of the nodes responds to the execution of the kamada-kawai algorithm in Pajek, which places the most prominent nodes (those with a greater number of documents and collaboration links) in the center of the map, and the nodes with a smaller number of publications and degree of collaboration towards the periphery.

Analysis of the main topics addressed in research

Based on an analysis of MeSH terms, we identified the main research focus of the studies in the area, generating

density maps using the VOSviewer program with a spatial description of the main MeSH terms for each type of pneumonia [22]: (A) “Pneumonia, Aspiration” (B) “Pneumonia, Bacterial,” (C) “Pneumonia, Ventilator-Associated,” (D) “Pneumonia, Viral,” and (E) “Pneumonia, Pneumocystis”). The process of generating and interpreting the maps proceeded as follows:

- Determination of the co-occurrence of the descriptors assigned to the documents and generation of a matrix of absolute values. The joint assignment of two descriptors in a single document implies a thematic affinity, as both aspects are addressed simultaneously in the same paper. This affinity will be more intense as it is repeated a greater number of times in the collection of documents analyzed.
- Elimination of generic descriptors. In order to facilitate the analysis, we eliminated some excessively generic descriptors (like “humans” or “animals”), along with geographical descriptors and those related to age groups. These descriptors showed very high-density relationships, complicating the analysis and the interpretation of the results, so we analyzed their frequency more specifically.
- Visual representation of the network. To establish the main topics that exist for each type of pneumonia and to represent them visually, we used a clustering algorithm in the VOSviewer program, which helps to detect the communities (clusters) within a network, made up of groups of homogeneous items that are strongly related to each other. The different groupings, in the form of “islands” in red tones, represent the main clusters of the thematic networks, while the chromatic gradation illustrates the areas with a lower density of relations between the MeSH in yellow and green tones. The spatial distribution of the MeSH and their proximity to each other responds to the intensity of co-occurrence between them.

All data used to perform the study, including the information downloaded from the database as well as that derived from the treatment of the bibliographic entries, are available in the Dataverse Project, an open access public repository [23] (<https://dataverse.harvard.edu/>, doi: <https://doi.org/10.7910/DVN/02BUNE>).

Ethical aspects

Due to the nature of the study and dataset, it was not necessary to obtain informed consent or approval from an institutional ethics committee.

Results

Evolution of scientific production and distribution by country and geographic region

The search yielded a total of 33,944 documents published between 2001 and 2015 and assigned with the descriptor “Pneumonia” in the MEDLINE database. Of these, 27,017 (79.59%) were indexed in the WoS Core Collection Databases; 20,918 (77.14%) of them were classified as articles and 1776 (6.57%) as reviews. Thus, the population of study documents was a dataset of 22,694 articles and reviews, which we used to calculate the indicators presented below. Letters ($N = 2213$; 8.19%), editorials ($N = 1, 998$; 7.39%), news ($N = 58$; 0.21%), proceedings ($N = 17$; 0.06%) and other document types ($N = 31$, 0.11%) were excluded from the analysis.

The number of publications rose from 981 in 2001 to 1977 in 2015. The evolution of scientific production by year was fitted to a linear growth model, showing an R^2 value of 0.956. Overall, the study period saw a two-fold increase in scientific production (Additional file 1: Figure S1).

The country with the greatest number of documents was the USA (38.49%), followed at some distance by the UK (7.18%), Japan (6.97%), Germany (6.80%) and France (6.73%). Table 1 shows the number of documents and the evolution of scientific production in the 15 most productive countries by quinquennium (see Additional file 1: Table S4 for results on the top 30 countries).

Although the USA ranks first in all periods, its relative contributions have declined, from 41.13% of all documents in 2001–2005 to 36.52% in 2011–2015. On the other hand, China’s emergence is highly notable, with a 1.13% share of total scientific production in the first period (rank = 22), compared to a 8.44% share in the third (rank = 2). South Korea has also seen considerable growth, contributing just 1.30% to total research production in 2001–2005 (rank = 19) but 3.21% in 2011–2015 (rank = 12). Likewise, Taiwan and Brazil have increased their production from 1.17 and 1.35%, respectively, to 3.02 and 3.19%.

Scientific production in different countries and geographic regions, and its evolution by quinquennium, is concentrated in North America and Europe & Central Asia; together these regions are responsible for 82.87% of the papers included in the population of documents. Research in the two regions has decreased the proportion of documents from 2001 to 2005 to 2011–2015 (– 5.46 and – 4.56%). Countries from East Asia & the Pacific and from Latin America & the Caribbean contributed with 20.90 and 4.84% of the documents, respectively. Growth was pronounced in these regions, at 13.18 and 2.52%. Table 2) (see Additional file 1: Figure S2 for a visual representation of density equalizing mapping projections).

Table 1 Top 15 countries ranked by total number of publications by quinquenniums 2001–2005, 2006–2010, and 2010–2015

Total				2001–2005			2006–2010			2011–2015		
Country	N of docs	%	^a PPD	Country	N of docs	%	Country	N of docs	%	Country	N of docs	%
USA	8735	38.49	-4.61	USA	2248	41.13	USA	2907	39.14	USA	3580	36.52
UK	1629	7.18	0.81	France	417	7.63	Germany	521	7.01	China	827	8.44
Japan	1581	6.97	0.03	UK	403	7.37	Japan	518	6.97	Japan	725	7.40
Germany	1544	6.80	0.18	Germany	388	7.10	UK	512	6.89	UK	714	7.28
France	1527	6.73	0.30	Japan	338	6.18	France	498	6.71	Germany	635	6.48
Spain	1251	5.51	0.81	Spain	297	5.43	Spain	423	5.70	France	612	6.24
China	1126	4.96	0.11	Canada	290	5.31	Canada	361	4.86	Spain	531	5.42
Canada	1091	4.81	0.74	Netherlands	205	3.75	Italy	298	4.01	Canada	440	4.49
Netherlands	911	4.01	1.43	Italy	160	2.93	Netherlands	279	3.76	Netherlands	427	4.36
Italy	859	3.79	1.35	Australia	150	2.74	China	237	3.19	Italy	401	4.09
Australia	734	3.23	1.32	Switzerland	128	2.34	Australia	225	3.03	Australia	359	3.66
Brazil	600	2.64	1.62	Belgium	87	1.59	Brazil	213	2.87	South Korea	315	3.21
Switzerland	541	2.38	1.65	Sweden	84	1.54	Switzerland	190	2.56	Brazil	313	3.19
South Korea	534	2.35	1.5	Denmark	83	1.52	Taiwan	149	2.01	Taiwan	296	3.02
Taiwan	509	2.24	0.76	Turkey	83	1.52	South Korea	148	1.99	Switzerland	223	2.28

N of docs = numbers of documents

^aPPD = Percentage point difference from 2001 to 2005 to 2011–2015**Number of publications by country relative to population and economic parameters**

Table 3 ranks the production of the top 15 countries, adjusted for demographic and economic indicators (see Additional file 1: Table S5 for results on the top 30 countries). When normalized by population, the most productive countries were Switzerland, the Netherlands, Iceland, and Denmark. Adjusted for the GDP index, the most

productive LMICs were the Gambia, Malawi, Uganda, and Guinea Bissau. If we calculate the ratio of pneumonia publications to GNI per capita index, the USA, China, India, Malawi y Brazil were the most productive. Adjusting by R&D expenditure index, the USA ranked first, followed by Spain, the UK, China, and Italy. In relation to the researchers in R&D index, the USA also leads the ranking, followed by India, Uganda, and China. (see Additional file

Table 2 Geographical regions and income brackets by total number of publications and quinquennium 2001–2005, 2006–2010, and 2010–2015

	Total			2001–2005		2006–2010		2011–2015	
	N of docs	%	^a PPD	N of docs	%	N of docs	%	N of docs	%
Geographic area									
North America	9549	42.08	-5,46	2469	45.18	3187	42.91	3893	39.72
Europe & Central Asia	9256	40.79	-4,54	2359	43.17	3110	41.87	3787	38.63
East Asia & Pacific	4742	20.90	13,18	743	13.60	1374	18.50	2625	26.78
Latin America & Caribbean	1099	4.84	2,52	174	3.18	366	4.93	559	5.70
Middle East & North Africa	590	2.60	0,93	115	2.10	178	2.40	297	3.03
Sub-Saharan Africa	523	2.30	0,35	121	2.21	151	2.03	251	2.56
South Asia	461	2.03	1,48	56	1.02	160	2.15	245	2.50
Income bracket			0						
HI	20,102	88.58	-7,76	5092	93.17	6638	89.38	8372	85.41
UMI	3094	13.63	10	434	7.94	902	12.14	1758	17.94
LMI	803	3.54	2,43	109	1.99	261	3.51	433	4.42
LI	222	0.98	0,74	32	0.59	60	0.81	130	1.33

N of docs = numbers of documents

^a PPD = Percentage point difference from 2001 to 2005 to 2011–2015

HI high-income, UMI upper-middle-income, LMI = lower-middle-income, LI = low-income

Table 3 Top 15 countries and world regions ranked according to population index, GDP index, GNI per capita index, R&D expenditure index and Researchers in R&D Index^{b,a}

Country ^a	Population Index ^b	Country	GDP Index ^c	Country	GNI per capita Index ^d	Country	R&D expenditure Index ^e	Country	Researchers in R&D Index ^f
Switzerland	70.32	Gambia	30.83	USA	18.31	USA	3276.91	USA	2.25
Netherlands	55.23	Malawi	9.27	China	14.08	Spain	1056.90	India	1.84
Iceland	51.70	Uganda	3.42	India	8.25	UK	993.78	Uganda	1.39
Denmark	50.54	Guinea Bissau	2.62	Malawi	5.19	China	735.50	China	1.22
Finland	40.77	Andorra	1.94	Brazil	4.83	Italy	731.10	Malawi	1.16
Belgium	37.29	Kenya	1.88	UK	4.67	France	712.03	Brazil	1.06
Sweden	35.94	Vanuatu	1.78	Japan	4.54	Germany	589.28	Tanzania	0.78
Israel	35.05	Cambodia	1.60	France	4.40	Canada	579.61	Cambodia	0.67
Australia	34.24	Nepal	1.55	Spain	4.20	Brazil	557.01	South Africa	0.62
Canada	32.71	Grenada	1.35	Germany	4.06	Turkey	532.13	Italy	0.54
USA	28.78	Israel	1.26	Uganda	4.04	Netherlands	500.78	Philippines	0.53
Spain	27.90	Papua N Guinea	1.26	Bangladesh	3.07	Japan	493.90	Colombia	0.52
Greece	26.84	Mozambique	1.25	Canada	2.89	Greece	448.47	Mozambique	0.52
UK	26.32	Netherlands	1.22	Kenya	2.86	Thailand	445.07	Turkey	0.51
New Zealand	25.65	Tunisia	1.19	Italy	2.59	Gambia	423.33	Ghana	0.50

^aMonaco has a population index of 112.42 and Andorra, 75.86; these countries were excluded due to their especially small size and population ^b Number of publications per million inhabitants

^cNumber of publications per 1 billion US dollars of gross domestic product (GDP)

^dNumber of publications per 100 USD dollars of gross national income (GNI) per capita

^eNumbers of publications per % of GDP expenditure in Research and Development (R&D)

^fNumbers of publications per researcher per million inhabitants

1: Figure S3 and Figure S4 for a visual representation of density equalizing mapping projections of the number of documents and world development indicators, by GNI per capita index, GDP index and population index plus R&D expenditure index).

Impact of publications

The citation analysis by geographical regions reflects the balance in the absolute number of citations received by researchers in North America and Europe, with the rest of the regions trailing considerably. In contrast, North America presents a somewhat higher citation rate (CR) than Europe (35.76 versus 29.20); among the other regions, Africa showed the best performance on this indicator (CR 31.41), with the rest presenting values of 20.07 to 24.00. In consonance with these data, at a country level the HICs (which are mostly in Europe and North America) showed higher CRs than countries in the rest of the income categories. By individual country, articles with author affiliations from the USA were the most cited ($N = 316,942$), followed by articles from the UK ($N = 62,612$), France ($N = 48,019$), Spain ($N = 43,459$) and Germany ($N = 43,434$). Regarding the country-specific CR, Vietnam dominated (CR 50.79), followed by the Switzerland (CR 42.94), South Africa (CR 42.85), New Zealand (CR 40.49), Saudi Arabia (CR 38.62) and the UK (CR 38.44). The USA and the UK were the top-

ranked countries with an h-Index of 197 (USA) and 106 (UK), followed by France (96), Spain (94) and Germany (94) (Table 4) (see Additional file 1: Table S6 for the 30 most productive countries).

Analysis of international collaboration

Overall, 18.80% of the articles published in the study period were written in international collaboration, although the rates increased from 14.35% in the 2001–2005 quinquennium to 21.64% in 2011–2015. Among the top 15 most productive countries, international collaboration was much more intense in the European countries, Brazil, Canada, and Australia (34 to 62%) compared to the USA (26.33%) and the most productive countries of East Asia & Pacific (China, South Korea, and Taiwan: 16 to 28%) (Table 5). The very high levels of international collaboration are even more pronounced in some Latin American, South Asia and particularly African countries. Indeed, the analysis of collaboration by geographical regions shows that globally, sub-Saharan Africa collaborated on 46.08% of the papers produced. The results for Latin America and the Caribbean (22.66%) are heavily weighted by research from Brazil, but the rates of international collaboration were 63.01% in Colombia, 60.94% in Argentina, and 52.21% in Mexico, while in East Asia & Pacific and South Asia (and looking beyond the most productive countries like

Table 4 Citation indicators for pneumonia research: rankings by 15 top-producing countries, geographic region and income (2001–2015)

	Citations		Citation Rate		H-index
Country					
USA	316,942	Vietnam	50.79	USA	197
UK	62,612	Switzerland	42.94	UK	106
France	48,019	South Africa	42.85	France	96
Spain	43,459	New Zealand	40.49	Spain	96
Germany	43,436	Saudi Arabia	38.62	Germany	94
Canada	40,090	UK	38.44	Canada	88
Netherlands	34,798	Netherlands	38.20	Netherlands	88
Japan	30,978	Ireland	36.85	Japan	74
Italy	25,600	Canada	36.75	Switzerland	74
Switzerland	23,228	Sweden	36.65	Australia	71
Australia	22,440	Denmark	36.53	Italy	70
China	18,370	USA	36.28	Belgium	62
Belgium	13,919	Spain	34.74	Sweden	56
Sweden	12,203	Belgium	34.71	Denmark	55
Brazil	11,136	Finland	34.17	China	54
Geographic area					
North America	341,438	North America	35.76	North America	202
Europe & Central Asia	270,237	Europe & Central Asia	29.20	Europe & Central Asia	172
East Asia & Pacific	96,628	Sub-Saharan Africa	31.41	East Asia & Pacific	103
Latin America & Caribbean	22,740	Middle East & North Africa	24.00	Latin America & Caribbean	61
Sub-Saharan Africa	16,426	Latin America & Caribbean	20.69	Sub-Saharan Africa	54
Middle East & North Africa	14,159	East Asia & Pacific	20.38	Middle East & North Africa	53
South Asia	9254	South Asia	20.07	South Asia	46
Countries by income					
HIC	593,632	HIC	29.53	HIC	222
UMIC	58,785	LMIC	21.82	UMIC	89
LMIC	17,523	LIC	21.46	LMIC	60
LIC	4765	UMIC	19.00	LIC	34

HIC high-income countries, UMIC upper-middle-income countries, LMIC lower-middle-income countries, LIC low-income countries

China), countries like Bangladesh showed levels of international collaboration of 73.61%; Thailand, 60.29%; and Pakistan, 58.82%.

Figure 1 shows the collaboration networks between different countries by quinquennium. The most prominent countries in all time periods, occupying central positions in the networks with multiple cooperative links, are the USA, Canada, the UK, Germany, France, and the Netherlands. The presence of South American and African countries is scarce in all periods. Only South Africa has a notable presence in the third quinquennium (Fig. 1a). A few other countries also “emerge” with a high degree of collaborative links in the second period, like Spain, Greece, Italy, Australia, China, and Japan, although the latter two countries are not fully integrated in global networks, showing collaborative ties only with

the USA (Fig. 1b). Finally, other European countries, while present throughout all three periods, stand out to a greater degree in the third period. This is the case of Sweden, Switzerland, Belgium, and Austria. At the same time, China and Japan seem more implicated in the network in this third period, while India and South Korea also gain relevance (Fig. 1c).

Journals of publication

The documents we analyzed were published in 2115 scientific journals. Twelve journals accounted for 16.63% of the pneumonia literature Table 6. shows a list of the 15 top journals with the highest number of papers published from 2001 to 2015, as well as their impact factors for the year 2015, subject category according to the Journal Citation Reports classification, and CR (Additional

Table 5 Rates of international collaboration (%) in the top 15 most productive countries and by world region, pneumonia research output (2001–2015)

Country	Total				2001–2005				2006–2010				2011–2015			
	N docs	N docs col	Int %	%	N docs	N docs col	Int %	%	N docs	N docs col	Int %	%	N docs	N docs col	Int %	%
USA	8735	2300	26.33		2248	427	18.99		2907	761	26.18		3580	1112	31.06	
UK	1629	811	49.82		403	156	38.71		512	241	47.07		714	414	57.98	
Japan	1581	285	18.03		338	58	17.16		518	94	18.15		725	133	18.34	
Germany	1544	626	40.54		388	113	29.12		521	186	35.70		635	327	51.50	
France	1527	513	33.59		417	98	23.50		497	155	31.19		613	260	42.41	
Spain	1251	422	33.73		297	61	20.54		423	124	29.31		531	237	44.63	
Peoples R. China	1126	320	28.42		62	21	33.87		237	91	38.40		827	208	25.15	
Canada	1091	503	46.10		290	112	38.62		361	145	40.17		440	246	55.91	
Netherlands	911	414	45.44		205	69	33.66		279	127	45.52		427	218	51.05	
Italy	859	345	40.16		160	43	26.88		298	115	38.59		401	187	46.63	
Australia	734	355	48.37		150	65	43.33		225	111	49.33		359	179	49.86	
Brazil	600	216	36		74	30	40.54		213	75	35.21		313	111	35.46	
Switzerland	541	337	62.29		128	62	48.44		190	123	64.74		223	152	68.16	
South Korea	534	105	19.66		71	19	26.76		148	32	21.62		315	54	17.14	
Taiwan	509	83	16.31		64	11	17.19		149	23	15.44		296	49	16.55	
Total international collaboration	22,593	4248	18.80		5442	781	14.35		7373	1351	18.32		9778	2116	21.64	
Geographic area																
North America	9549	1276	13.36		2469	216	8.75		3187	407	12.77		3893	653	16.77	
Europe & Central Asia	9256	1033	11.16		2359	167	7.08		3110	341	10.96		3787	525	13.86	
East Asia & Pacific	4742	610	12.86		743	100	13.46		1374	209	15.21		2625	301	11.47	
Latin America & Caribbean	1099	249	22.66		174	45	25.86		366	68	18.58		559	136	24.33	
Middle East & North Africa	590	110	18.64		115	14	12.17		178	28	15.73		297	68	22.90	
Sub-Saharan Africa	523	241	46.08		121	43	35.54		151	67	44.37		251	131	52.19	
South Asia	461	108	23.43		56	10	17.86		160	33	20.63		245	65	26.53	
Total world region collaboration	22,593	3109	13.76		5442	536	9.85		7373	1007	13.66		9778	1566	16.02	

file 1: Table S7 for results on the top 30 journals). The journals publishing the most articles on pneumonia were *PLOS ONE* ($N = 494$), *Clinical Infectious Diseases* ($N = 412$), and *Chest* ($N = 397$), whereas the journals with the most citations were *Clinical Infectious Diseases*, ($N = 26,351$), *American Journal of Respiratory and Critical Care* ($N = 22,647$), and *Chest* ($N = 22,212$); all of these were also among the 15 most productive journals. The journals with the highest CRs were the *New England Journal of Medicine* (75 documents, CR 278.13), *The Lancet* (54 documents, CR 210.17) and *JAMA* (49 documents, CR = 199.71) (see Additional file 1: Table S8 for results on the top 30 journals with highest absolute and relative citations).

The comparative analysis of the scientific production and CRs of different journals is noteworthy in that some journals (such as the *American Journal of Respiratory*

and *Critical Care*, *Critical Care Medicine*, and *Intensive Care Medicine*) present a very high CR in relation to their total scientific production (Additional file 1: Figure S5 for the top 15 journals producing the most research on pneumonia, plus citation rates).

With regard to the subject categories to which the journals are assigned, the most prominent are “Infectious Diseases” (17.57% of the documents), “Respiratory System” (15.77%), “Immunology” (14.08%), “Microbiology” (11.85%), and “Critical Care Medicine” (9.26%) Table 7. Many of the most productive journals in pneumonia also fall into these subject categories. Moreover, over the course of the three study periods, nearly all of the subject categories saw a moderate decrease in their relative contribution, as research articles became more dispersed and made headway into different disciplines producing less research on pneumonia Table 7.

Table 6 Top 15 most productive journals and their citation indicators, pneumonia research 2001–2015)

Top 15 journals	N. of docs	%	CR	Impact factor 2015	Journal category (ranking)
<i>PLOS ONE</i>	494	2.18	15.12	3.057	Multidisciplinary Sciences (11 of 63)
<i>Clinical Infectious Diseases</i>	412	1.81	63.96	8.736	Immunology (9 of 151) Infectious Diseases (2 of 83) Microbiology (10 of 123)
<i>Chest</i>	397	1.75	55.95	6.136	Respiratory System (6 of 58) Critical Care Medicine (5 of 33)
<i>Journal of Immunology</i>	354	1.56	49.10	4.985	Immunology (32 of 151)
<i>American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology</i>	323	1.42	34.96	4.721	Physiology (8 of 83) Respiratory System (8 of 58)
<i>Critical Care Medicine</i>	291	1.28	55.15	7.422	Critical Care Medicine (4 of 33)
<i>European Respiratory Journal</i>	283	1.25	42.49	8.332	Respiratory System (3 of 58)
<i>Infection and Immunity</i>	256	1.13	37.77	3.603	Immunology (56 of 151) Infectious Diseases (20 of 83)
<i>American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine</i>	256	1.13	88.46	13.118	Critical Care Medicine (2 of 33) Respiratory System (2 of 58)
<i>American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology</i>	251	1.11	32.77	4.082	Biochemistry & Molecular Biology (74 of 289) Cell Biology (64 of 187) Respiratory System (10 of 58)
<i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>	213	0.94	27.84	4.415	Microbiology (22 of 123) Pharmacology & Pharmacy (34 of 255)
<i>Intensive Care Medicine</i>	212	0.93	42.65	10.125	Critical Care Medicine (3 of 33)
<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	209	0.92	29.54	3.631	Microbiology (36 of 123)
<i>Pediatric Infectious Disease Journal</i>	196	0.86	28.09	2.587	Immunology (84 of 151) Infectious Diseases (38 of 83) Pediatrics (22 of 120)
<i>Vaccine</i>	190	0.84	22.98	3.413	Immunology (60 of 151) Medicine, Research & Experimental (36 of 124)

CR citation rate

Analysis of collaboration and citation in a top 10% de las prestigious journals

The analysis of the 4100 documents published in the top 10% of prestigious journals shows a higher participation from the USA (27.66%, compared to 38.49% in the overall body of documents) and from some other European countries like the UK or Spain. In contrast, the weight of Asian countries, particularly Japan and China, is much lower (Table 8). Overall, international collaboration in these journals ($N = 1065$, 25.98%) was sensibly higher than in the overall body of documents (18.8%), and the greater degree of collaboration was much more pronounced for countries like Brazil, Japan, China, and even European countries like Italy and Germany (Table 8).

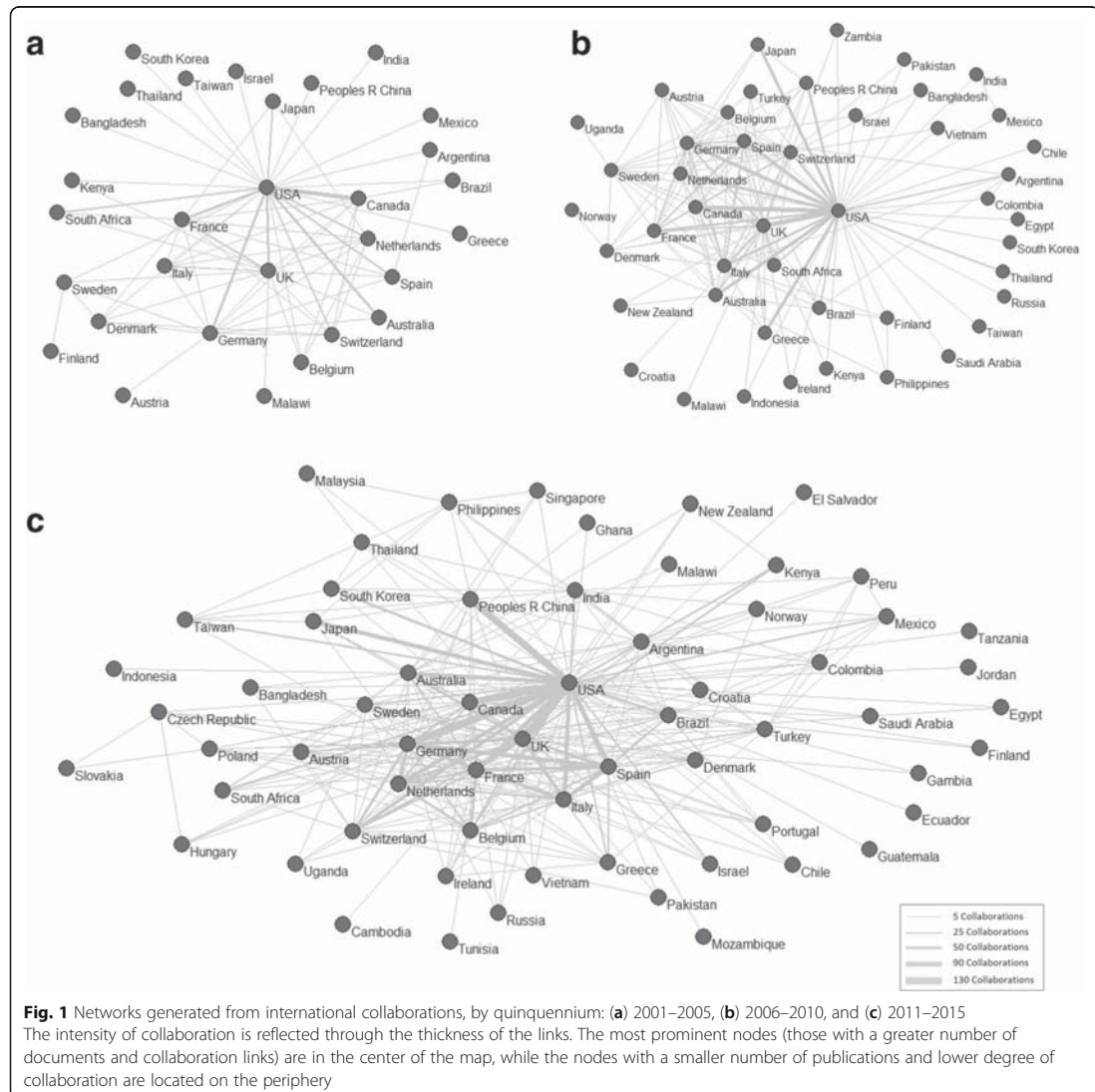
The high degree of collaboration was also confirmed between regions in the publications appearing in these journals (Table 9). With regard to the degree of citation, we observed notable increases in the citation rate of the USA and the European countries; these were even more significant for countries in the Middle East & North Africa, and for sub-Saharan Africa when they participated in these journals (Table 9).

Analysis of subject areas; frequency and distribution of MeSH terms

With regard to types of pneumonia studied, the MeSH terms to appear most frequently were “Pneumonia, Bacterial” (19.99%), followed by “Pneumonia, Pneumococcal” (7.02%), and “Pneumonia, Ventilator-Associated” (6.79%). Table 10 shows the number of documents assigned to each term describing the different types of pneumonia (Additional file 1: Table S10 for the 30 top general MeSH).

Table 11 ranks the top 15 countries in crude numbers of retrieved articles, stratified by types of pneumonia (Additional file 1: Table S11 for information on the 30 most productive countries). For “Pneumonia, Aspiration”, the main countries were the USA, Japan, and Germany; for “Pneumonia, Bacterial”, the USA, France, and Spain; for “Pneumonia, Pneumocystis”, the USA, France, and the UK; for “Pneumonia, Ventilator-Associated”, the USA, France, and Spain; and for “Pneumonia, Viral”, the USA, China, and Japan.

Table 12 shows the relationship between MeSH terms referring to age groups with those corresponding to different types of pneumonia. The closest associations for



“Aged, 80 and over” and “Aged” were with “Pneumonia, Aspiration” (22.58 and 40.56%, respectively), while “Pneumonia, Viral” was the most frequent topic for studies in pre-adults (“Infant”, “Child”, “Child, preschool” and “Adolescent”). The one exception to this was “Infant, newborn”, where the highest proportion of articles was about “Pneumonia, Pneumocystis.” In “Adult” and “Middle aged” people, studies most frequently focused on “Pneumonia, Bacterial” and “Pneumonia, Ventilator-Associated.”

Figure 2 shows the subject area maps with the main MeSH terms in the documents on (a) “Pneumonia,

Aspiration”; (b) “Pneumonia, Bacterial”; (c) “Pneumonia, Ventilator-Associated”; (d) “Pneumonia, Viral”; and (e) “Pneumonia, Pneumocystis.” The principal MeSH term related to “Pneumonia, Aspiration” is “Deglutition Disorder”, but research is linked to a broad array of topics, including epidemiological aspects (“Incidence”, “Risk Factor”, “Retrospective Studies”), treatment approaches in intensive care, and surgical techniques procedures facilitating breathing, swallowing, and feeding (Fig. 2a).

The two main MeSH terms that appear most frequently with “Pneumonia, Bacterial” are “Community-acquired

Table 7 Top 15 Web of Science Categories in pneumonia research (2001–2015)

WoS Category	2001–2015		2001–2005		2006–2010		2011–2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Infectious Diseases	3987	17.57	957	17.51	1374	18.50	1656	16.89
Respiratory System	3579	15.77	989	18.10	1192	16.05	1398	14.26
Immunology	3195	14.08	799	14.62	1143	15.39	1253	12.78
Microbiology	2690	11.85	725	13.27	899	12.10	1066	10.88
Critical Care Medicine	2101	9.26	584	10.69	742	9.99	775	7.91
Medicine, General & Internal	2038	8.98	569	10.41	622	8.37	847	8.64
Pharmacology & Pharmacy	1664	7.33	382	6.99	526	7.08	756	7.71
Pediatrics	1574	6.94	437	8.00	565	7.61	572	5.84
Surgery	1091	4.81	270	4.94	387	5.21	434	4.43
Public, Environmental & Occupational Health	962	4.24	187	3.42	330	4.44	445	4.54
Veterinary Sciences	879	3.87	273	5.00	268	3.61	338	3.45
Medicine, Research & Experimental	714	3.15	149	2.73	223	3.00	342	3.49
Biochemistry & Molecular Biology	661	2.91	143	2.62	194	2.61	324	3.31
Cell Biology	602	2.65	150	2.74	170	2.29	282	2.88
Multidisciplinary Sciences	576	2.54	7	0.13	65	0.88	504	5.14

Infections” and “Anti-bacterial Agents”, reflecting the central focus that research has taken to identify risk factors and test different therapeutic approaches. MeSH terms related to specific bacteria and infections, such as *Streptococcus*, *Chlamydia*, *Acinetobacter*, and *Haemophilus influenzae*, are also prominent (Fig. 2b).

For its part, research on “Pneumonia, Ventilator-associated” seems more disperse, although three areas of interest can clearly be differentiated: (a) epidemiological studies, clinical protocols, and treatment in

intensive care units (the term “Intensive Care Unit” is the most prominent in this area); (b) treatment outcomes (“Treatment outcome” and “Anti-Bacterial Agents”); and (c) cross infections (“Cross infection”) (Fig. 2c).

Research on “Pneumonia, Viral” also shows a disperse nature, with different areas of interest. Epidemiological aspects are covered under terms such as “Community-acquired Infections” and “Hospitalization”, while at a researcher level, interests reside in the virus “Influenza,

Table 8 Distribution of participation by countries in the most prestigious 10% of journals

Country	N of docs	%	Rank	N docs International collaboration	%	N cites	Citation Rate	Rank
USA	1954	47.66	1	627	32.09	139,247	71.26	1
UK	473	11.54	2	263	55.6	34,471	72.88	2
Japan	132	3.22	11	55	41.67	6782	51.38	11
Germany	285	6.95	5	177	62.1	16,636	58.37	7
France	401	9.78	3	152	37.9	26,174	65.27	3
Spain	373	9.1	4	173	46.38	25,387	68.06	4
China	105	2.56	12	51	48.57	4926	46.91	14
Canada	271	6.61	6	141	52.03	19,291	71.18	5
Netherlands	256	6.24	7	118	46.09	16,820	65.7	6
Italy	174	4.24	8	111	63.79	11,626	66.82	9
Australia	161	3.93	9	89	55.28	9688	60.17	10
Brazil	78	1.9	14	49	62.82	2629	33.7	22
Switzerland	154	3.76	10	113	73.38	13,206	85.75	8
South Korea	50	1.22	19	19	38	2226	44.52	23
Taiwan	41	1	22	15	36.58	1568	38.24	30

Table 9 Distribution of participation by countries in the most prestigious 10% of journals

Geographic area	N of docs	%	N docs world region collaboration	%	Citation	Citation Rate
North America	2138	52.15	630	29.47	149,290	69.83
Europe & Central Asia	1978	48.24	600	30.33	125,727	63.56
East Asia & Pacific	543	13.24	241	44.38	28,248	52.02
Latin America & Caribbean	152	3.71	109	71.71	8246	54.25
Middle East & North Africa	75	1.83	45	60	6383	85.11
Sub-Saharan Africa	105	2.56	93	88.57	8568	81.6
South Asia	70	1.71	51	72.86	3855	55.07

Human” and “Orthomyxoviridae Infections” (Fig. 2d). With regard to “Pneumonia, Pneumocystis”, one prominent subject focus is on “AIDS-Related Opportunistic Infections” and another is on “*Pneumocystis jirovecii*” (Fig. 2e).

Discussion

Our analysis shows that the number of publications on pneumonia increased notably over the study period, with annual research outputs doubling from 2001 to 2015. Different factors may have contributed to this. The first of these is the growing research relevance of pneumonia as a clinical entity, as this disease is one of the community-acquired infections with the highest incidence and is an important cause of hospital admissions. It is also associated with a high global burden of

morbidity and mortality in both children and adults [1–3, 24]. The second potential factor relates to advances in basic immunological and microbiological research along with deepening knowledge on the pathogenesis of the disease with regard to aspects like microbiological resistance and preventive interventions (e.g. vaccines) [25]. Thirdly, increased funding has been directed toward research and particularly “proactive investments for emerging infectious threats” [8, 9], and finally, the increase in scientific production could be related to scientific development and international dissemination of scientific research in the WoS databases. This is particularly the case of China and other emerging economies like Brazil, where the rates of growth were highest relative to their respective regions [26–28].

We observed a substantial increase in research worldwide, but particularly in some geographical regions and countries of South Asia, East Asia & the Pacific, Latin America & the Caribbean, and sub-Saharan Africa. To a great extent, this increase is simply a reflection of the limited contribution to global research that these countries made in the first period analyzed (2001–2005). The bulk of scientific production continues to come from countries with more economic and scientific development in Europe and North America (together, these countries participated in 77% of all publications).

Despite the striking increase in scientific production across LMICs, the relative contribution to pneumonia research remains very modest, and the fact that some countries rank highest in demographic and economic indicators may not be a positive feature, but rather a reflection of the scant development in their scientific systems. Furthermore, the increase in international collaboration could have played a role in these indicators, multiplying the assignment of articles to different countries and possibly inflating some values, masking the real contribution of countries with less scientific development in research activities [29].

The USA is undoubtedly the main reference for pneumonia researchers in quantitative terms, as it produces by far the largest volume of publications—four times that of the next most productive country in the last period. Other

Table 10 Number of documents assigned to MeSH terms describing different types of pneumonia

MeSH Term	N of docs	%
Pneumonia MeSH		
Pneumonia, Bacterial	4536	19.99
Pneumonia, Pneumococcal	1593	7.02
Pneumonia, Ventilator-Associated	1542	6.79
Pneumonia, Pneumocystis	1323	5.83
Pneumonia, Viral	1212	5.34
Pneumonia, Aspiration	1109	4.89
Pneumonia, Mycoplasma	887	3.91
Pneumonia, Staphylococcal	423	1.86
Bronchopneumonia	310	1.37
Pneumonia of Swine, Mycoplasmal	226	1.00
Pleuropneumonia	129	0.57
Pneumonia, Lipid	70	0.31
Pneumonia of Calves, Enzootic	38	0.17
Chlamydial Pneumonia	24	0.11
Pneumonia, Rickettsial	2	0.01
Pneumonia, Necrotizing	0	0.00

N of docs numbers of documents

Table 11 Distribution of research articles on different pneumonia types among 15 most productive countries

Pneumonia, Aspiration		Pneumonia, Bacterial		Pneumonia, Pneumocystis		Pneumonia, Ventilator-Associated		Pneumonia, Viral	
Country	N of docs	Country	N of docs	Country	N of docs	Country	N of docs	Country	N of docs
USA	394	USA	1709	USA	525	USA	650	USA	383
Japan	169	France	379	France	149	France	170	China	98
Germany	78	Spain	378	UK	106	Spain	139	Japan	95
UK	74	Germany	329	Japan	104	Greece	72	UK	83
Australia	45	Japan	297	Spain	64	Canada	69	Germany	81
Canada	44	UK	252	Germany	58	UK	68	Spain	71
France	40	Canada	209	Italy	46	Germany	67	France	66
Spain	39	Italy	176	Switzerland	38	China	63	Italy	59
Turkey	31	Netherlands	173	China	38	Brazil	63	Canada	48
China	25	China	171	South Africa	35	Italy	63	Netherlands	47
Italy	24	Australia	123	Denmark	28	Turkey	58	South Korea	41
South Korea	22	Taiwan	104	Canada	27	Netherlands	53	Finland	39
Switzerland	21	Switzerland	103	Taiwan	27	Australia	49	Australia	29
Netherlands	21	Brazil	100	Netherlands	25	Belgium	45	Brazil	26
Taiwan	21	South Korea	92	Australia	23	India	39	Thailand	21

N of docs numbers of documents

European countries with important scientific systems (e.g. the UK, Germany, France, and Spain), along with other countries like Japan, Canada, China, India, and Brazil, also stand out in relation to some of the indicators of scientific production and economic development (GNI per capita index, and R&D expenditure Index). The other significant aspect in the analysis of how scientific production evolved over the study period is the emergence of China, which in the last period of study (2011–2015) trailed only the USA in research output. This growth has come about in large part from the investments and scientific policies to foster openness that have been implemented over the past several decades to promote internationalization [30, 31].

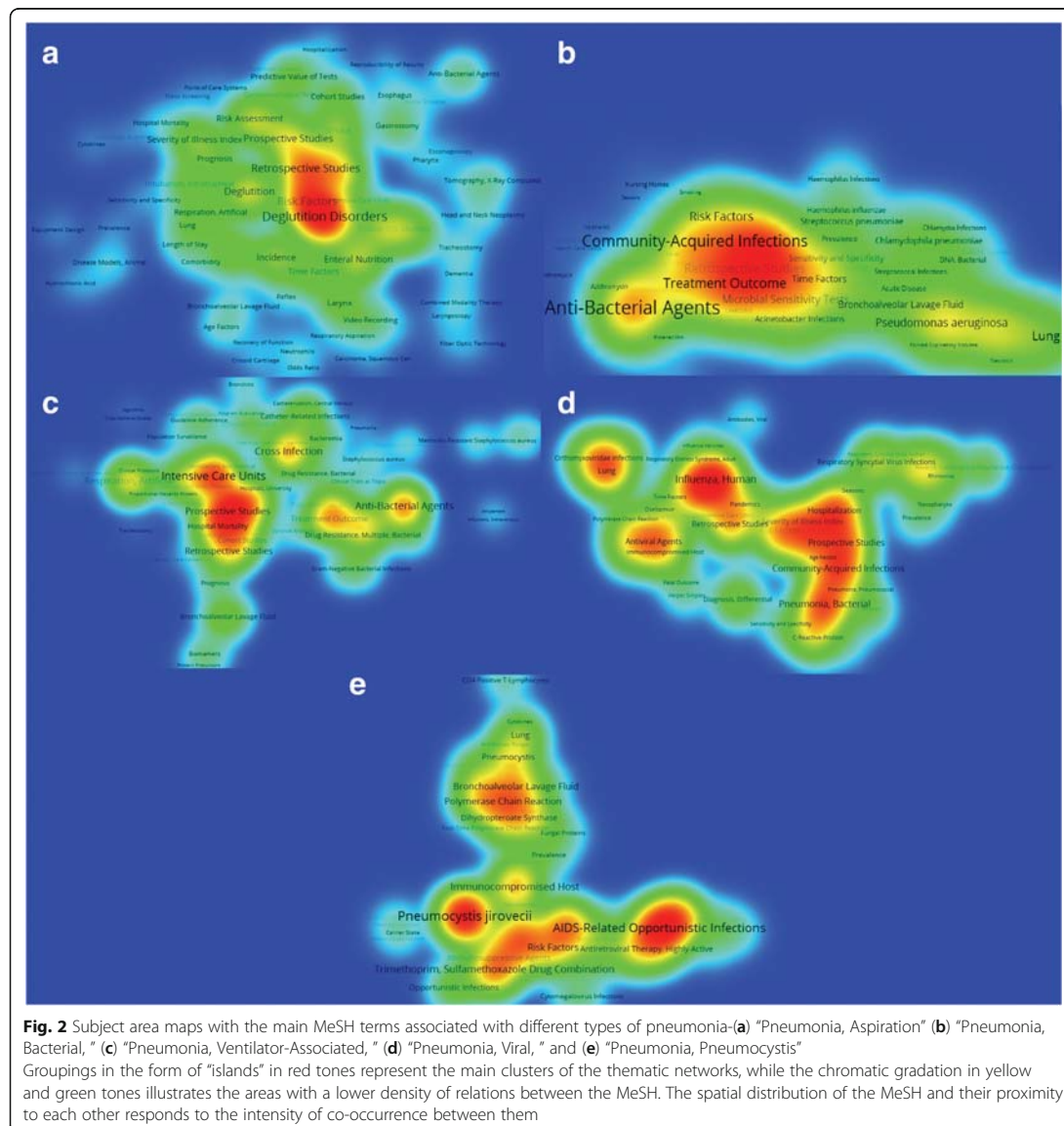
The level of international scientific collaboration that we have observed in the field of pneumonia (19%) is below that seen in other areas of knowledge [11, 29, 30, 32–35]. Thus, even though the trend is toward increased international cooperation, rising from 14 to 22% over the study period, implementing new strategies that favor collaboration is still necessary [11].

Initiatives promoting research could include those launched by international organizations, such as the World Health Organization (WHO) and the Bill & Melinda Gates Foundation, which have both invested considerable resources to investigate the etiology of childhood pneumonia in low-income countries [36–38]. However, these initiatives

Table 12 Distribution of MeSH terms referring to age groups, by main types of pneumonia studied in those groups

MeSH age	Pneumonia, Aspiration			Pneumonia, Bacterial			Pneumonia, Ventilator-Associated			Pneumonia, Pneumocystis			Pneumonia, Viral		
	N of docs	rank	%	N of docs	rank	%	N of docs	rank	%	N of docs	rank	%	N of docs	rank	%
Infant, newborn	51	9	4.61	143	10	3.15	80	10	5.20	112	10	9.24	35	10	2.65
Infant	98	8	8.85	140	5	10.58	89	8	5.79	278	4	22.94	278	4	22.94
Child, preschool	100	7	9.03	91	8	6.88	85	9	5.53	268	5	22.11	268	5	22.11
Child	117	5	10.57	124	6	9.37	100	7	6.50	222	7	18.32	222	7	18.32
Adolescent	107	6	9.67	148	4	11.19	145	5	9.43	250	6	20.63	250	6	20.63
Adult	280	3	25.29	548	1	41.42	493	3	32.05	397	1	32.76	397	1	32.76
Young adult	44	10	3.97	266	9	5.86	133	6	8.65	126	9	10.40	95	7	7.18
Middle aged	366	2	33.06	502	2	37.94	680	1	44.21	348	2	28.71	348	2	28.71
Aged	449	1	40.56	288	3	21.77	496	2	32.25	281	3	23.18	281	3	23.18
Aged, 80 and over	250	4	22.58	88	9	6.65	188	4	12.22	134	8	11.06	134	8	11.06

N of docs numbers of documents



carry risks too, as major actors in LMIC research, including the Bill & Melinda Gates Foundation, have been shown to be biased toward research done by researchers from HIC (doing research in LMIC) [39].

The European and Developing Countries Clinical Trials Partnership and the Global Fund [40] are also collaborating in different projects related to HIV, tuberculosis, and malaria, and these organizations are largely responsible for the important degree of collaboration between European and sub-Saharan African countries [41]. Research for

operational health services is necessary to improve the distribution and accessibility of pneumonia treatments, including antibiotics in primary healthcare centers and oxygen in hospitals. Likewise, new vaccines still need to be developed for strains of pneumococcus that current multi-valent conjugate vaccines do not protect against [8].

In addition to programs focused on financing and implementing collaborative North-South and South-South projects, other efforts could be directed toward reducing obstacles associated with publication processes

that limit the dissemination of LMICs through the main international scientific journals. The literature has described obstacles related to linguistic skills and methodological deficiencies, which highlights the need to improve these areas in particular [42, 43]. Other authors have pointed to the costs associated with publishing in open access journals, so it is worth assessing whether the programs to support open access publishing implemented at an institutional level and by publishers such as PLOS, Biomed Central, or *The Lancet* Journals, are sufficient [44–46].

With regard to the impact of research, although Europe and North America are balanced in terms of the absolute number of citations, North America holds an advantage in terms of the citation rate. Research from sub-Saharan Africa also has a very high citation rate, which almost reaches that achieved in Europe. The fact that these African countries present a high degree of collaboration with researchers in the USA and Europe, who represent the “mainstream” international research interests, could help explain the high citation rates seen in this region. On the other hand, Latin America & Caribbean, South Asia, and East Asia & Pacific are all regions with generally lower citation rates, although this difference is not so pronounced in the case of papers produced in collaboration, as reported elsewhere [47].

By country, the hegemony of the USA and several European countries in terms of the number of citations received was evident, as was the lower ranking of some Asian countries, such as Japan and China, in relation to their scientific production. The positioning of China as a reference for scientific production and participation in international research networks does not correspond to its ranking with regard to citation indicators, despite their improved standing over the past several years [30]. On these indicators, China still lags behind the USA as well as the leading European countries, Canada, Australia and even nearby countries such as Japan. For now at least, the countries that have traditionally occupied the “mainstream” of scientific research still maintain their hegemony [48].

As with the relative indicators of scientific production adjusted for economic and demographic parameters, some countries surpass the major scientific systems with regard to the citation rate, which links the degree of citation with the volume of scientific production [33]. These countries may have participated in certain highly relevant contributions, or they may be small countries with highly developed scientific systems, such as Vietnam, Switzerland, South Africa, New Zealand, and Saudi Arabia. These countries also stand out for their high levels of international collaboration, which is a factor associated with more citations.

The high mean citations received by publications produced in sub-Saharan Africa, and the participation of

different emerging countries like Vietnam and South Africa in some of the highest cited papers we identified, underlines the capacity of these countries to contribute to high-impact and excellent-quality scientific studies. This result is consistent with previous studies that have also demonstrated these countries’ capacity to participate in emerging research topics [49]. These specialists therefore represent an excellent asset, strengthening the human capital from high-income countries and enabling the advancement of research [50, 51].

In general, the most prestigious journals show a greater concentration of research from the USA and Europe, with greater collaboration and impact when countries from other geographical regions also participate [52].

Bacterial pneumonia is the main branch for the multidisciplinary and multipathological MeSH of “Pneumonia”, with the main areas of interest (“Community-acquired Infections”, “Anti-bacterial Agents” and “Treatment Outcome”) reflecting the focus of research on identifying risk factors and assessing different treatments and their outcomes. In publications pertaining to the MeSH “Pneumonia, Ventilator-Associated,” the main axes of the subject content according to the MeSH terms were the group of epidemiological studies and clinical and treatment protocols in intensive care. “Pneumonia Pneumocystis,” is closely related to infection due to HIV and immunodepression. The main areas of research interest for “Pneumonia, Viral,” were the epidemiological aspects related to the setting for the infection (“Community-acquired Infections” and “Hospitalization”) along with the viruses responsible (“Influenza, Human” and “Orthomyxoviridae Infections”). Finally, for the MESH “Pneumonia, Aspiration” the main research focus is “Deglutition Disorder”.

The main limitation of this present study is its analysis of only the documents included in the WoS databases and MEDLINE (80% of the documents). Thus, a number of papers were excluded from the study, particularly those written in languages other than English, as well as the proceedings included in WoS, as our searches were based on the journals included in MEDLINE. On the other hand, our approach also allowed us to precisely characterize collaboration in the area, as only recently has MEDLINE begun to include all the institutional affiliations of the authors. We were also able to analyze the citations of the publications, with a focus on the journals with the highest impact and dissemination at an international level [28].

In conclusion, pneumonia research increased steadily over the 15-year study period, with Europe and North America leading scientific production. About a fifth of all papers reflected international collaborations, and these were most evident in papers from sub-Saharan Africa and South Asia.

Additional file

Additional file 1: Table S1. Descriptors included under the MeSH "Pneumonia" in PubMed. **Table S2.** Countries by regions according to World Bank Country and Lending Groups. **Table S3.** Countries by incomes according to World Bank Country and Lending Groups. **Table S4.** Top 30 countries ranked by total number of publications by quinquennium 2001–2005, 2006–2010 and 2011–2015. **Table S5.** Top 30 countries and world regions ranked according to population index, GDP index, GNI per capita index, R&D expenditure index and Researchers in R&D Index. **Table S6.** Top 30 countries ranked according to citations, citation rate and h-Index in the period 2001–2015. **Table S7.** Top 30 journals with the highest number of pneumonia articles published in 2001–2015, citations, citation rate (CR), impact factors for the year 2015, journal category with ranking from the Journal Citation Report and language of publication. **Table S8.** Top 30 journals with citations and citations rate (CR). **Table S9.** Top 30 citations rate (CR) journal *. **Table S10.** The 30 top general Medical Subject Headings (MeSH). **Table S11.** Top 30 countries in crude numbers of retrieved articles in "Pneumonia, Aspiration", "Pneumonia, Bacterial", "Pneumonia Pneumocystis", "Pneumonia, Ventilator-Associated", and "Pneumonia, Viral" MeSH. **Figure S1.** Evolution of scientific production on pneumonia (2001–2015). **Figure S2.** Density equalizing mapping projections. Number of documents per quinquennium for scientific production on pneumonia, (A) 2001–2005; (B) 2006–2010, and (C) 2011–2015. **Figure S3.** Density equalizing mapping projections: number of documents and world development indicators, (A) GNI per capita index; (B) GDP index. **Figure S4.** Density equalizing mapping projections: number of documents and world development indicators (A) population index; (B) R&D expenditure index. **Figure S5.** Top 15 journals producing the most research on pneumonia, plus citation rates. (DOCX 7194 kb)

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the assistance of Meggan Harris in translating our manuscript from Spanish.

Authors' contributions

JMRR: study conception, study, design, data analysis, manuscript writing and final manuscript approval; HPC: data collection, data analysis, manuscript writing and final manuscript approval; IBR: study conception, manuscript writing and final manuscript approval; GGA: study conception, study design, data collection, data analysis, manuscript writing and final manuscript approval

Funding

No funding was received for this work.

Availability of data and materials

All data used to perform the study, including the information downloaded from the database as well as that derived from the treatment of the bibliographic entries, are available in the Dataverse Project, an open access public repository [23] (<https://dataverse.harvard.edu/>, doi: <https://doi.org/10.7910/DVN/02BUNE>).

Ethics approval and consent to participate

Due to the nature of the study and dataset, it was not necessary to obtain informed consent or approval from an institutional ethics committee.

Consent for publication

The authors give consent to publish the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Internal Medicine, General University Hospital of Alicante, calle Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain. ²Department of Clinical Medicine, Miguel Hernandez University of Elche de Elche, Sant Joan d'Alacant, Alicante, Spain. ³Service of Dermatology, General University Hospital of Alicante, Alicante, Spain. ⁴Department of History of Science and Documentation, University of Valencia, Valencia, Spain.

Received: 4 April 2019 Accepted: 12 August 2019

Published online: 05 September 2019

References

- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71–9.
- File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in north American adults. *Postgrad Med*. 2010;122:130–41.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459–544.
- Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013;144:999–1007.
- Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, Arijia V, Maxenchs M, Grive M, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health*. 2008;8:222.
- Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med*. 2018;137:6–13.
- World Health Organization. All cause mortality estimates for 2000–2016. WHO. 2018. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html. Accessed 16 June 2018.
- Head MG, Fitchett JR, Newell M-L, Scott JAG, Harris JN, Clarke SC, et al. Mapping pneumonia research: a systematic analysis of UK investments and published outputs 1997–2013. *EBioMedicine*. 2015;2:1193–9.
- Head MG, Fitchett JR, Cooke MK, Wurie FB, Hayward AC, Lipman MC, et al. Investments in respiratory infectious disease research 1997–2010: a systematic analysis of UK funding. *BMJ Open*. 2014;4:e004600.
- González-Alcaide G, Salinas A, Ramos JM. Scientometrics analysis of research activity and collaboration patterns in Chagas cardiomyopathy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006602.
- González-Alcaide G, Park J, Huamani C, Belinchón I, Ramos JM. Evolution of Cooperation Patterns in Psoriasis Research: Co-Authorship Network Analysis of Papers in Medline (1942–2013). *PLoS One*. 2015;10:e0144837.
- Ramos JM, González-Alcaide G, Bolaños-Pizarro M. Bibliometric analysis of leishmaniasis research in Medline (1945–2010). *Parasit Vectors*. 2013;6:55.
- Head MG, Fitchett JR, Newell M-L, Scott JAG, Clarke SC, Atun R. Investment in pneumonia and pneumococcal research. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1037–8.
- Coletti MH, Bleich HL. Medical subject headings used to search the biomedical literature. *J Am Med Inform Assoc*. 2001;8:317–23.
- Mao Y, Lu Z. MeSH now: automatic MeSH indexing at PubMed scale via learning to rank. *J Biomed Semantics*. 2017;8:15.
- Mork J, Aronson A, Demner-Fushman D. 12 years on – is the NLM medical text indexer still useful and relevant? *J Biomed Semantics*. 2017;8:8.
- National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine. MeSH database: Pneumonia. 1963. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68011014>. Accessed 16 July 2018.
- Li K, Rollins J, Yan E. Web of science use in published research and review papers 1997–2017: a selective, dynamic, cross-domain, content-based analysis. *Scientometrics*. 2018;115:1–20.
- The World Bank. World Bank Country and Lending Groups. World Bank Data Help Desk. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>. Accessed 16 June 2018.
- The World Bank. World Bank Open Data. The World Bank. <https://data.worldbank.org/>. Accessed 16 June 2018.
- Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102:16569–72.
- van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010;84:523–38.
- Ramos J, Pinargote H, Belinchón I, González-Alcaide G. Replication data for: mapping global pneumonia research: a systematic analysis of scientific production (2001–2015); 2018.
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet (London, England)*. 2012;379:2151–61.

25. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang Y-H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6:1133–41.
26. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79:884–95.
27. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, web of science, and Google scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2008;22:338–42.
28. Powell KR, Peterson SR. Coverage and quality: a comparison of web of science and Scopus databases for reporting faculty nursing publication metrics. *Nurs Outlook*. 2017;65:572–8.
29. Persson O, Glänzel W, Danell R. Inflationary bibliometric values: the role of scientific collaboration and the need for relative indicators in evaluative studies. *Scientometrics*. 2004;60:421–32.
30. Bornmann L, Wagner C, Leydesdorff L. BRICS countries and scientific excellence: a bibliometric analysis of most frequently cited papers. *J Assoc Inf Sci Technol*. 2015;66:1507–13.
31. Zhou P, Glänzel W. In-depth analysis on China's international cooperation in science; 2010.
32. González-Alcaide G, Park J, Huamání C, Ramos JM. Dominance and leadership in research activities: collaboration between countries of differing human development is reflected through authorship order and designation as corresponding authors in scientific publications. *PLoS One*. 2017;12:e0182513.
33. Brüggmann D, Köster C, Klingelhöfer D, Bauer J, Ohlendorf D, Bundschuh M, et al. Respiratory syncytial virus: a systematic scientometric analysis of the global publication output and the gender distribution of publishing authors. *BMJ Open*. 2017;7:e013615.
34. González-Alcaide G, Ramos JM, Huamání C, de Mendoza C, Soriano V. Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) and human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2): geographical research trends and collaboration networks (1989–2012). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58:11.
35. Groneberg DA, Weber E, Gerber A, Fischer A, Klingelhoef D, Brueggmann D. Density equalizing mapping of the global tuberculosis research architecture. *Tuberculosis*. 2015;95:515–22.
36. Levine OS, O'Brien KL, Deloria-Knoll M, Murdoch DR, Feikin DR, DeLuca AN, et al. The Pneumonia Etiology Research for Child Health Project: a 21st century childhood pneumonia etiology study. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 2 suppl 2:S93–101.
37. Bill and Melinda Gates Foundation. 2015 Gates annual letter. Our Big Bet For The Future. *Gatesnotes* 2015. <http://www.gatesnotes.com/2015-annual-letter?page=5>. Accessed 16 June 2018.
38. World Health Organization. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Background Paper 6 - Priority Diseases and Reasons for Inclusion. BP 6.15 - Depression. WHO. 2013. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js20262en/>. Accessed 16 July 2018.
39. McCoy D, Kembhavi G, Patel J, Luintel A. The bill & Melinda Gates Foundation's grant-making programme for global health. *Lancet*. 2009;373:1645–53.
40. Matee MI, Manyando C, Ndumbe PM, Corrah T, Jaoko WG, Kitua AY, et al. European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP): the path towards a true partnership. *BMC Public Health*. 2009;9:249.
41. Breugelmanns JG, Makanga MM, Cardoso ALV, Mathewson SB, Sheridan-Jones BR, Gurney KA, et al. Bibliometric assessment of European and sub-Saharan African research output on poverty-related and neglected infectious diseases from 2003 to 2011. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003997.
42. Singh D. Publication bias - a reason for the decreased research output in developing countries. *Afr J Psychiatry*. 2006;9:153–5.
43. Uthman OA, Uthman MB. Geography of Africa biomedical publications: an analysis of 1996–2005 PubMed papers. *Int J Health Geogr*. 2007;6:46.
44. PLOS. Secondary publication fee assistance. <https://www.plos.org/fee-assistance>. Accessed 5 Aug 2018.
45. Bio Med Central. BMC: APC waivers and discounts. <https://www.biomedcentral.com/getpublished/article-processing-charges/open-access-waiver-fund>. Accessed 5 Aug 2018.
46. BMJOpen. BMJ open: Secondary instructions for authors. <https://bmjopen.bmj.com/pages/authors/>. Accessed 16 July 2018.
47. Meneghini R, Packer AL, Nassi-Colò L. Articles by latin american authors in prestigious journals have fewer citations. *PLoS One*. 2008;3:e3804.
48. Ding Z-Q, Ge J-P, Wu X-M, Zheng X-N. Bibliometrics evaluation of research performance in pharmacology/pharmacy: China relative to ten representative countries. *Scientometrics*. 2013;96:829–44.
49. Glänzel W, Zhang L. Scientometric research assessment in the developing world: a tribute to Michael J. Moravcsik from the perspective of the twenty-first century. *Scientometrics*. 2018;115:1517–32.
50. Zdravkovic M, Chiwona-Karlton L, Zink E. Experiences and perceptions of south-south and north-south scientific collaboration of mathematicians, physicists and chemists from five southern African universities. *Scientometrics*. 2016;108:717–43.
51. Confraria H, Godinho MM. The impact of African science: a bibliometric analysis. *Scientometrics*. 2015;102:1241–68.
52. Akre O, Barone-Adesi F, Pettersson A, Pearce N, Merletti F, Richiardi L. Differences in citation rates by country of origin for papers published in top-ranked medical journals: do they reflect inequalities in access to publication? *J Epidemiol Community Health*. 2011;65:119–23.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions





Anexo 3: Informe del Comité Ético



(Ref. CEIC PI2015/14)

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 29 de Abril de 2015, y una vez estudiada la documentación presentada por el **Dr. José Manuel Ramos Rincón**, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"Citoquinas y quimiocinas como biomarcadores de gravedad y biomarcadores pronósticos en la neumonía adquirida en la comunidad de pacientes de edad avanzada (octogenarios y nonagenarios) ingresados en el Hospital General Universitario de Alicante"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste, lo firma en Alicante con fecha treinta de Abril de dos mil quince.


Fdo. Mayte Domeñech Varón
Secretaria del CEIC

Anexo 4: Beca NI-13/2012



RESOLUCIÓN DE LA JUNTA DE GOBIERNO DE LA FUNDACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA PARA LA INVESTIGACIÓN EN EL HGUA, por la que se resuelve la CONVOCATORIA DE AYUDAS PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2012:

La Junta de Gobierno de la Fundación de la Comunidad Valenciana para la Investigación en el HGUA, reunida con fecha 11 de JUNIO DE 2012 ha resuelto:

FAVORABLEMENTE, el proyecto de investigación titulado,

“ATENCIÓN MULTIDISCIPLINAR DE LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA INGRESADOS POR NEUMONÍA EN EL HGUA. INFLUENCIA SOBRE LA MORTALIDAD.”

Cuyo Investigador Principal es: **JOSE MANUEL RAMOS RINCÓN**

Referencia del proyecto: **NI-13**

El importe total de la ayuda concedida es de **2.489,44.-€** que irá destinado a cubrir los gastos de personal (excluido personal colaborador del proyecto y becarios adscritos al proyecto activo), material fungible e inventariable, y otros gastos (no incluidos los relacionados con asistencias a reuniones y congresos) con arreglo a la propuesta económica que figura en el proyecto presentado.

Dado que el importe concedido no coincide con el solicitado le requerimos nos **remita personalmente a la Fundación una NUEVA MEMORIA ECONÓMICA** así como su aceptación expresa a este nuevo presupuesto.

Todos los gastos e inversiones estarán comprendidos entre la fecha de esta resolución y el 31 de marzo de 2013.

Asimismo, le recordamos que deberá presentar **antes del 31 de marzo de 2013**, la memoria económica final del mismo, una memoria de actividades explicando el destino del gasto y los justificantes de los gastos originados. En el caso de que dicho plazo resulte insuficiente deberá solicitarse dentro de dicho periodo una prórroga expresamente junto con un informe justificativo. El plazo máximo será de seis meses.

También deberá presentar una **memoria científica** del mismo durante el **primer semestre del 2013**.

Si de los proyectos de investigación adjudicados se derivaran posteriores **publicaciones**, deberán hacer constar expresamente que se han realizado con los fondos concedidos por Fundación de la Comunidad Valenciana para la Investigación en el Hospital General Universitario de Alicante.

El inicio del estudio quedará **condicionado a la obtención del informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del HGUA (CEIC)**, por lo que deberá remitirles el proyecto para ser evaluado junto con la documentación reflejada en la página Web del Departamento (<http://www.dep19.san.qva.es/> → Enlaces → CEIC → Ver requisitos y modelos → Proyectos de Investigación).

Le informamos que tiene a su disposición en la Fundación para su consulta los informes de las evaluaciones de su proyecto.

En Alicante a 12 de Junio de 2012

Fdo. Dr. Juan Antonio Marqués Espí
Presidente Junta de Gobierno
Fundación de la CV para la
Investigación en el HGUA



NOTA DE REGIMEN INTERIOR

NOTA DE RÈGIM INTERN

Alicante, 15 de Junio de 2012

De :	María Lafuente López (Fundación Investigación HGUA)
A :	Dr. Jose Manuel Ramos Rincón (Medicina Interna)
N/Ref.:	S/Ref.:
Asunto / Assumpte:	Resolución Convocatoria de Ayudas para Proyectos de Investigación 2012

Estimado investigador,
Adjunto le remito:

- La resolución de la Junta de Gobierno de la Fundación por la que se resuelve la Convocatoria de Ayudas para Proyectos de Investigación 2012.
- El modelo de la **NUEVA MEMORIA ECONÓMICA que nos deberá remitir personalmente** a la Fundación.
Esta nueva memoria supone la aceptación de la financiación concedida y debe ajustarse ésta.
- Las **instrucciones para contratación y compras de gastos** con cargo a Ayudas a Proyectos de la Fundación- Convocatoria 2012, junto con su **acuse de recibo que deberá remitirnos** fechado y firmado a la **Fundación** con la nueva memoria económica.

Si tiene alguna cuestión no dude en ponerse en contacto conmigo.
Reciba un cordial saludo.

Fdo: María Lafuente López
Fundación de la C.V. para la
Investigación en el HGUA
Telf: + 34 965.91.39.48
Fax: + 34 965.91.39.25
e-mail: lafuente_marlop@gva.es

Hospital General Universitario de Alicante
5ª planta- Centro de Diagnósticos (Edif. Gris)
C/ Pintor Baeza, 12- 03010 Alicante

Fecha/Data :

Recibí/He rebut:

Anexo 5: Beca UGP-14-272

UGP-14-272

**“I CONVOCATORIA DE AYUDAS A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN FISABIO-ALICANTE”
RESOLUCIÓN DEFINITIVA 2014**

La Comisión de Investigación del Departamento de Salud Alicante-Hospital general, en su reunión del 13 de Febrero de 2015, acuerda conceder la siguiente ayuda:

Modalidad: **GRUPOS DE INVESTIGACIÓN GENERAL**

Título Proyecto: Citoquinas y quimiocinas como biomarcadores de gravedad y biomarcadores pronósticos en la neumonía adquirida en la comunidad de pacientes de edad avanzada (octogenarios y nonagenarios) ingresados en el Hospital General Universitario de Alicante

Investigador Principal: José Manuel Ramos Rincón

Cuantía Económica: 3.573,50€

Duración del Proyecto: 1 año

En Alicante, a 17 de febrero de 2015

D. José Antonio Viudas Imbernón
Gerente del D.S. Alicante-Hospital General Universitario

Anexo 6: Formulario de recogida de datos

Atención multidisciplinar de los pacientes de edad avanzada (octogenarios y nonagenarios) ingresados por neumonía en el Hospital General Universitario de Alicante.

Influencia sobre la mortalidad

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Lugar de residencia:

Domicilio

Residencia asistida

Criterios de inclusión

	Si	No
Fiebre		
Cambios tos		
Dolor pleurítico		
Ausc. pulmonar patológica		
RX tórax		
Edad > 79 años		

Variables clínicas

	Si	No
Tos		
Expectoración		
Fiebre		
Disnea		
Disfagia orofaríngea		
Aspiración		

Constantes vitales

Primeras 24 hs	
TAS	
TAS	
FC	
FR	
Tº	
Sat O2	

Comorbilidades:

Edad	
Sexo	
Diabetes Mellitus	
Hipertensión arterial	
Fibrilación auricular	
Prótesis valvular	
Hipertensión pulmonar	
Enfermedad tromboembólica	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	
Dislipemia	
Obesidad (IMC>30)	
Síndrome depresivo	
Trastorno de ansiedad	

Alcoholismo	
Hepatopatía crónica	
Tuberculosis residual	
Tabaquismo activo	
SAOS/EPOC	
Anemia	
Trastorno cognitivo (desorient. al ingreso)	
Demencia	
Enf neoplásica activa (< 1 año)	
Insuficiencia cardiaca crónica	
Enfermedad renal crónica	
Osteoporosis	

Variables analíticas:

Parámetros	En urgencias	A las 24-48 hs	A los 5 días	
Glucosa				
Urea				
Creatinina/FG				
Sodio				
Potasio				
GOT				-
GPT				-
PCR				
Procalcitonina				-
Lactato			-	
Albúmina	-		-	
Prealbúmina	-		-	
Proteínas totales			-	-
Colesterol			-	-
Leucocitos				
Hemoglobina				
Hematocrito %				
VSG	-		-	
Plaquetas				
APTT r			-	-
Tiempo de trombina			-	-
IQ			-	-
PH arterial	A:		-	-
PO2	A:		-	-
PCO2	A:		-	-
SatO2	A		-	-
Anticuerpos neumococo			-	-
Suero congelar	-			
Células a congelar	-		-	-
Serología neumonía	-		-	

Escalas

	puntaje
FINE	
CURB-65	

Rx tórax:

	Si	No
Infiltrado		
Derrame pleural		
Unilobar		
Multilobar		
Localización		

Microbiología

Ag Legionella	Ag Neumococo	HC	Espudo	FBO	Otros

Serología a las 24 hs	PCR virus influenza

Citoquinas (0-48 horas)

IL-1 β	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- α

Índices

Barthel	Charlson	Pfeiffer	Gijón

Evolución

Días fiebre	Días ingreso	VMNI	Tto_1	Tto_2	Tto_3	Solo	Combinados	Secuencial	Lug ing	Complicación	Tipo
										Si/no	ICD
										Si/no	ITU
										Si/no	Broncoasp
										Si/no	RAO
										Si/no	IRenal

Alta

	Si	No
Exitus		
UHD		
Domicilio		
Tratamiento al alta		

Evolución a los 30 días

	Si	No
Exitus		
Reingreso		
Ninguno (OK)		
No responde		

Anexo 7: Banco mundial: países por región

Este de Asia y Pacífico (38)		
American Samoa	Korea, Rep.	Philippines
Australia	Lao PDR	Samoa
Brunei Darussalam	Macao SAR, China	Singapore
Cambodia	Malaysia	Solomon Islands
China	Marshall Islands	Taiwan, China
Fiji	Micronesia, Fed. Sts.	Thailand
French Polynesia	Mongolia	Timor-Leste
Guam	Myanmar	Papua New Guinea
Hong Kong SAR, China	Nauru	Tonga
Indonesia	New Caledonia	Tuvalu
Japan	New Zealand	Vanuatu
Kiribati	Northern Mariana Islands	Vietnam
Korea, Dem. People's Rep.	Palau	
Europa y Asia Central (n=58)		
Albania	Gibraltar	Norway
Andorra	Greece	Poland
Armenia	Greenland	Portugal
Austria	Hungary	Romania
Azerbaijan	Iceland	Russian Federation
Belarus	Ireland	San Marino
Belgium	Isle of Man	Serbia
Bosnia and Herzegovina	Italy	Slovak Republic
Bulgaria	Kazakhstan	Slovenia
Channel Islands	Kosovo	Spain
Croatia	Kyrgyz Republic	Sweden
Cyprus	Latvia	Switzerland
Czech Republic	Liechtenstein	Tajikistan
Denmark	Lithuania	Turkey
Estonia	Luxembourg	Turkmenistan
Faroe Islands	Macedonia, FYR	Ukraine
Finland	Moldova	United Kingdom
France	Monaco	Uzbekistan
Georgia	Montenegro	
Germany	Netherlands	

(<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>).

América Latina y el Caribe (n=42)		
Antigua and Barbuda	Curacao	Paraguay
Argentina	Dominica	Peru
Aruba	Dominican Republic	Puerto Rico
Bahamas, The	Ecuador	Sint Maarten (Dutch part)
Barbados	El Salvador	St. Kitts and Nevis
Belize	Grenada	St. Lucia
Bolivia	Guatemala	St. Martin (French part)
Brazil	Guyana	St. Vincent and the Grenadines
British Virgin Islands	Haiti	Suriname
Cayman Islands	Honduras	Trinidad and Tobago
Chile	Jamaica	Turks and Caicos Islands
Colombia	Mexico	Uruguay
Costa Rica	Nicaragua	Venezuela, RB
Cuba	Panama	Virgin Islands (U.S.)
Oriente Medio y África del Norte (n = 21)		
Algeria	Jordan	Qatar
Bahrain	Kuwait	Saudi Arabia
Djibouti	Lebanon	Syrian Arab Republic
Egypt, Arab Rep.	Libya	Tunisia
Iran, Islamic Rep.	Malta	United Arab Emirates
Iraq	Morocco	West Bank and Gaza
Israel	Oman	Yemen, Rep.
Norteamérica (n=3)		
Bermuda	Canada	United States
Asia del Sur (n=8)		
Afghanistan	India	Pakistan
Bangladés	Maldives	Sri Lanka
Bhutan	Nepal	

(<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>).

Anexo 8: Banco mundial: países por ingresos

Países de bajo ingreso (n=34)		
Afghanistan	Guinea-Bissau	Sierra Leone
Benin	Haiti	Somalia
Burkina Faso	Korea, Dem. People's Rep.	South Sudan
Burundi	Liberia	Syrian Arab Republic
Central African Republic	Madagascar	Tajikistan
Chad	Malawi	Tanzania
Comoros	Mali	Togo
Congo, Dem. Rep.	Mozambique	Uganda
Eritrea	Nepal	Yemen, Rep.
Ethiopia	Niger	Zimbabwe
Gambia, The	Rwanda	
Guinea	Senegal	
Países de ingreso medio bajo (n=56)		
Angola	Indonesia	Papua New Guinea
Bangladés	Kenya	Philippines
Bhutan	Kiribati	São Tomé and Príncipe
Bolivia	Kosovo	Solomon Islands
Cabo Verde	Kyrgyz Republic	Sri Lanka
Cambodia	Lao PDR	Sudan
Cameroon	Lesotho	Swaziland
Congo, Rep.	Mauritania	Timor-Leste
Côte d'Ivoire	Micronesia, Fed. Sts.	Tunisia
Djibouti	Moldova	Ukraine
Egypt, Arab Rep.	Mongolia	Uzbekistan
El Salvador	Morocco	Vanuatu
Georgia	Myanmar	Vietnam
Ghana	Nicaragua	West Bank and Gaza
Honduras	Nigeria	Zambia
India	Pakistan	

Países de ingreso medio alto (n=56)		
Albania	Fiji	Namibia
Algeria	Gabon	Nauru
American Samoa	Grenada	Paraguay
Armenia	Guatemala	Peru
Azerbaijan	Guyana	Romania
Belarus	Iran, Islamic Rep.	Russian Federation
Belize	Iraq	Samoa
Bosnia and Herzegovina	Jamaica	Serbia
Botswana	Jordan	South Africa
Brazil	Kazakhstan	St. Lucia
Bulgaria	Lebanon	St. Vincent and the Grenadines
China	Libya	Suriname
Colombia	Macedonia, FYR	Thailand
Costa Rica	Malaysia	Tonga
Cuba	Maldives	Turkey
Dominica	Marshall Islands	Turkmenistan
Dominican Republic	Mauritius	Tuvalu
Equatorial Guinea	Mexico	Venezuela, RB
Ecuador	Montenegro	
Países de alto ingreso (n=81)		
Andorra	Germany	Oman
Antigua and Barbuda	Gibraltar	Palau
Argentina	Greece	Panama
Aruba	Greenland	Poland
Australia	Guam	Portugal
Austria	Hong Kong SAR, China	Puerto Rico
Bahamas, The	Hungary	Qatar
Bahrain	Iceland	San Marino
Barbados	Ireland	Saudi Arabia
Belgium	Isle of Man	Seychelles
Bermuda	Israel	Singapore
British Virgin Islands	Italy	Sint Maarten (Dutch part)
Brunei Darussalam	Japan	Slovak Republic
Canada	Korea, Rep.	Slovenia
Cayman Islands	Kuwait	Spain
Channel Islands	Latvia	St. Kitts and Nevis
Chile	Liechtenstein	St. Martin (French part)
Croatia	Lithuania	Sweden
Curaçao	Luxembourg	Switzerland
Cyprus	Macao SAR, China	Taiwan, China
Czech Republic	Malta	Trinidad and Tobago
Denmark	Monaco	Turks and Caicos Islands
Estonia	Netherlands	United Arab Emirates
Faroe Islands	New Caledonia	United Kingdom
Finland	New Zealand	United States
France	Northern Mariana Islands	Uruguay
French Polynesia	Norway	Virgin Islands (U.S.)

*(<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>).