

TESIS DOCTORAL



ABSCESOS HEPÁTICOS:

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y BIBLIOMÉTRICO

Tesis doctoral

D. Juan Jorge Peris García

Directores de la tesis

Dr. José Manuel Ramos Rincón

Dr. Gregorio González Alcaide

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

2017

CONJUNTO DE PUBLICACIONES EN LAS QUE SE BASA LA TESIS DOCTORAL

La presente tesis doctoral se basa en la publicación de una investigación en forma de un artículo original en una revista de habla inglesa de reconocido prestigio internacional figurando como segundo autor el doctorando, D. Jorge Peris García.

González-Alcaide G, Peris J, Ramos JM. Areas of research and clinical approaches to the study of liver abscess. *World J Gastroenterol.* 2017;23:357-65.

La revista "*World Journal of Gastroenterology*" está indexada en la categoría "*Gastroenterology and Hepatology*" del Journal Citation Report en la posición 35 de 72 del año 2015 con un factor de impacto de 2,787(Q2).

Además se ha enviado para su publicación otro trabajo a una revista científica de habla inglesa de reconocido prestigio internacional figurando como primer autor el doctorando.

Peris J, Bellot P, Roig P, Reus S, Carrascosa S, González-Alcaide G, Palazón JM, Ramos JM. Clinical and epidemiological characteristics of pyogenic liver abscess in people 65 years or older versus people under 65: a retrospective study. *BMC Geriatrics*

La revista "*BMC Geriatrics*" está indexada en la categoría "*Gerontology*" del Journal Citation Report en la posición 8 de 32 del año 2015 con un factor de impacto de 2,151 (Q1).

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.

Comunicaciones científicas relacionadas con la tesis

Cañizares R, Sánchez Valverde M, Roig P, Ramos JM, Navas Lares C, Seguí J, Peris J, Delgado E. “Abscesos hepáticos. Experiencia de 10 años. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina. Interna y XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Málaga (España). Del 21 al 23 de Noviembre de 2013. Publicado en Rev Clin Esp 2013;213(Espec Congres):252



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar y como no puede ser de otra manera, quería agradecer a mis directores de tesis su impagable labor; a D. José Manuel Ramos Rincón al que le debo la realización de esta tesis. Ha sido una agradable sorpresa encontrar una persona con una capacidad de trabajo, de conocimiento y de inspiración tan grandes como las que él tiene. A D. Gregorio González-Alcaide, por mostrarme con tanta claridad un campo tan desconocido para mí como es la bibliometría, y que, a buen seguro, me será muy útil en el futuro. Su ayuda ha resultado fundamental.

A mi jefe, D. Jaime Merino Sánchez, porque gracias a él aprecio tanto mi profesión y motivó en mí el placer de ayudar a los estudiantes en su formación.

A mis compañeros de trabajo (José Miguel Seguí, Pablo Roig, Ruth Cañizares, Pedro Esteve...) por su disposición y apoyo conmigo durante este tiempo.

A todos los médicos que han atendido a los pacientes con absceso hepáticos en el Hospital General Universitario de Alicante y en el Hospital Universitario de San Juan, que han permitido, con su labor, la realización esta investigación.

A Meggan Harris, que ha trabajado la edición de los trabajos en inglés que ha permitido la preparación de los dos artículos en los que se basa esta tesis doctoral.

A todos los que me han ayudado u ofrecido su apoyo y ayuda en la elaboración de este estudio



A mis padres y mi hermana, porque por ellos soy quien soy
A mi esposa y mi hijo, los grandes amores de mi vida.

ABREVIATURAS

AC: Antes de Cristo
AH: Absceso hepático
AHA: Absceso hepático amebiano
AHP: Absceso hepático piógeno
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
ALT: Alanina aminotransferasa
AST: Aspartato aminotransferasa
BGN: Bacilos Gram negativos
CMBD: Conjunto mínimo básico de datos
DE: Desviación estándar
DM: Diabetes mellitus
DP: Drenaje percutáneo
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
ETC: Etcétera
FA: Fosfatasa alcalina
FI: Factor de impacto
GGT: Gamma-glutamil transferasa
Hb: Hemoglobina
IBP: Inhibidores de la bomba de protones
INE: Instituto nacional de estadística
INR: International normalized ratio
LHD: Lóbulo hepático derecho
LHI: Lóbulo hepático izquierdo
PAAF: Punción-aspiración con aguja fina
PCR: Proteína C reactiva
QE: Quimioembolización
RF: Radiofrecuencia
RMN: Resonancia magnética nuclear
SNC: Sistema nervioso central
SCI: Science citation index
SPP: Especies
TAC: Tomografía axial computerizada
TBC: Tuberculosis
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VSG: Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Factores de riesgo asociados con el desarrollo de absceso hepático (AH) y de la mortalidad asociada al mismo. | 22 |
| Tabla 2. Síntomas y signos más frecuentes en pacientes con absceso hepático. | 24 |
| Tabla 3. Microorganismos aislados en absceso hepático según el origen de la infección. ... | 30 |
| Tabla 4. Principales características epidemiológicas y clínicas en pacientes <65 años y ≥ 65 años con abscesos hepáticos. | 70 |
| Tabla 5. Técnicas de imagen en pacientes <65 años y ≥65 años con absceso hepático. | 71 |
| Tabla 6. Datos de laboratorio de pacientes <65 años y ≥ 65 años con absceso hepático. | 72 |
| Tabla 7. Procedimientos diagnósticos microbiológicos y diagnóstico microbiológico de pacientes <65 años y ≥ 65 años con abscesos hepáticos. | 73 |
| Tabla 8. Tratamiento, complicaciones y resultado de pacientes <65 años y ≥ 65 años con absceso hepático. | 74 |
| Tabla 9. Variables asociadas en el estudio multivariable en pacientes mayores de 65 años con absceso hepático. | 75 |
| Tabla 10. Distribución del número de documentos publicados sobre Absceso Hepático por tipología documental y abordaje clínico (2001-2015). | 77 |
| Tabla 11. Distribución de los top-15 países que han liderado un mayor número de trabajos sobre Absceso Hepático y por tipo de absceso (2001-2015). | 79 |
| Tabla 12. Distribución de los top-20 descriptores y calificadores asignados a los trabajos sobre Absceso Hepático y absceso hepático amebiano (2001-2015). | 80 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|------|
| Figura 1. Imagen de ecografía de un absceso hepático | 2625 |
| Figura 2. Imagen de TAC con contraste de un absceso hepático múltiple | 26 |
| Figura 3. Imagen de RMN en T1 /fase tardía de absceso hepático | 27 |
| Figura 4. Imagen de TAC con contraste de absceso hepático en lóbulo hepático derecho | 2928 |
| Figura 5. Imagen de radioscopia de un drenaje percutáneo de un absceso hepático | 35 |
| Figura 6. Evolución anual del número de documentos publicados sobre AH (2001-2014). | 75 |
| Figura 7. Análisis de clústeres de los descriptores MeSH asignados a las publicaciones sobre Absceso Hepático (2001-2015). | 81 |



ÍNDICE



| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN | 15 |
| 1.1 Absceso hepático | 16 |
| 1.1.1 Concepto | 16 |
| 1.1.2 Situación histórica | 16 |
| 1.1.3 Epidemiología | 17 |
| 1.1.5 Factores de riesgo | 21 |
| 1.1.6 Clínica | 23 |
| 1.1.7 Diagnóstico | 25 |
| 1.1.8 Microbiología | 30 |
| 1.1.8.1. Epidemia de <i>K. pneumoniae</i> | 32 |
| 1.1.9. Tratamiento | 33 |
| 1.1.9.1. Tratamiento médico | 33 |
| 1.1.9.2. Intervencionismo | 34 |
| 1.1.9.3. Tratamiento quirúrgico | 36 |
| 1.1.10. Complicaciones | 37 |
| 1.2 Envejecimiento y edad avanzada | 38 |
| 1.2.1 Absceso hepático en edad avanzada | 41 |
| 1.3 Evaluación de la producción científica de la ciencia | 43 |
| 1.3.1 Concepto de bibliometría | 44 |
| 1.3.2. Las publicaciones científicas | 46 |
| 1.3.3 Principales indicadores bibliométricos | 47 |
| 1.3.4 Análisis de redes en ciencias de la salud | 52 |
| 1.3.5 Estudios bibliométricos en medicina en nuestra área | 53 |
| 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 56 |
| 2.1. Hipótesis | 57 |
| 2.2. Objetivos | 57 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 58 |
| 3.1 Material y métodos para los objetivos 1, 2 y 3 | 59 |
| 3.1.1. Tipo de estudio | 59 |
| 3.1.2 Lugar del estudio | 59 |

| | |
|--|----|
| 3.1.3. Pacientes del estudio | 59 |
| 3.1.4 Variables analizadas | 59 |
| 3.1.5 Definición de variables..... | 62 |
| 3.1.6 Diagnóstico por imagen | 62 |
| 3.1.7. Diagnóstico microbiológico | 62 |
| 3.1.8. Análisis estadístico | 63 |
| 3.1.9. Aspectos éticos..... | 63 |
| 3.2. Material y método para el objetivo 4 | 63 |
| 3.2.1. Identificación de los documentos sobre “liver abscess” | 64 |
| 3.2.2. Descarga y normalización de la información bibliográfica. | 64 |
| 3.2.3. Obtención de indicadores..... | 65 |
| 4. RESULTADOS..... | 68 |
| 4.1. AHP en población de 65 años o mayor y su comparación con los AHP en jóvenes. ... | 69 |
| 4.1.1. Comparación de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años..... | 69 |
| 4.1.2. Comparación de los procedimientos radiológicos utilizados en el diagnóstico AHP de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años..... | 71 |
| 4.1.3. Comparación de las características analíticas de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años..... | 72 |
| 4.1.4. Comparación de los procedimientos diagnósticos microbiológicos de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años..... | 72 |
| 4.1.5. Comparación del tratamiento, y complicaciones de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años..... | 73 |
| 4.1.6. Análisis multivariado de las variables asociadas con el ahp en mayores de 65 años | 75 |
| 4.1.6. Análisis general de la mortalidad..... | 75 |
| 4.2. Investigación clínica en absceso hepático mediante un análisis bibliométrico y de redes de conocimiento..... | 76 |
| 4.2.1 Producción científica por años | 76 |
| 4.2.2. Producción científica por tipo de documento..... | 77 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.4. Producción científica por países..... | 78 |
| 4.2.4. Principales descriptores y calificadores (subheading) | 79 |
| 4.2.5. Análisis de grupos (cluster)..... | 82 |
| 4.DISCUSIÓN..... | 84 |
| 4.1 Discusión de los objetivos 1, 2 y 3..... | 85 |
| 4.2 Discusión del objetivo 4 | 89 |
| 5.CONCLUSIONES | 93 |
| 5. Conclusiones | 94 |
| 6. REFERENCIAS | 95 |
| 7. ANEXOS..... | 111 |



1. INTRODUCCIÓN



1.1 Absceso hepático

1.1.1 Concepto

El absceso hepático (AH) se define como una colección de pus rodeada de cápsula fibrosa que, según su etiología, se divide en dos grupos: piógenos y amebianos. Aunque la mayoría de los abscesos intraabdominales no se localizan en un órgano, el hígado está muy frecuentemente involucrado cuando estos abscesos aparecen [1]

El absceso hepático piógeno (AHP) puede representar el destino final de muchos procesos patológicos. Se forma como una infección metastásica a partir de un foco de infección intraabdominal, como una infección transmitida por la sangre o por infección ascendente desde la vía biliar. Históricamente, el apéndice y el colon eran el principal origen de abscesos piógenos, produciendo diseminaciones en el hígado a través de la vena porta. Actualmente, la patología biliar ha desplazado a estos procesos como principal causa. Los abscesos hepáticos múltiples suelen proceder de infecciones en el sistema de conductos biliares. Entre las demás fuentes de diseminación hematógica cabe citar las infecciones de la vía urinaria, la neumonía y la endocarditis [1].

Los AHP suelen localizarse en el lóbulo hepático derecho (LHD) con mayor frecuencia, a causa del mayor flujo sanguíneo en dicho lóbulo. Pueden ser únicos o múltiples, en función de su mecanismo etiopatogénico, con un diámetro en torno a los 5-10 cm, aunque se han descrito casos mayores de 25 cm. No obstante, en la mayoría de casos se trata de abscesos únicos [1].

1.1.2 Situación histórica

El AH se conoce desde la Antigüedad. Fue descrito por primera vez por Hipócrates (460-370 a.C), observando a un paciente con diarreas que murió a causa de un tumor flemonoso del hígado. Estableció su pronóstico en función del tipo de fluido obtenido del absceso. Galeno (129-201) consideraba que las infecciones intestinales y el absceso hepático tenían el mismo origen. En 1611, en América, Mateo Alemán planteó la relación entre disentería y absceso hepático.

En Egipto, en 1886, *Robert Koch* identificó dos casos de abscesos hepáticos en una serie de 5 pacientes con disentería. En 1887, tras una serie de 150 autopsias, *Esteban Kartulis* demostró la presencia de amebas en lo que se conocía por entonces como absceso hepático tropical, estableciendo como origen la disentería amebiana.

En 1890, Sir *William Osler* describió la presencia de amebas en fluidos procedentes de abscesos hepáticos. *Osler* y su grupo realizaron la primera descripción de absceso hepático amebiano (AHA) en un médico fallecido; a partir del estudio de este caso *Councilman* y *Lafleur* publicaron una monografía sobre patología de la amebiasis en la que introdujeron los términos de disentería amebiana y absceso hepático amebiano.

A finales de los del siglo XIX, *Fitz* y *Dieulafoy* recalcaron la importancia del origen intraabdominal de la infección en la patogenia del AHP. Concretamente en 1898, *Dieulafoy* describió la asociación entre apendicitis aguda y absceso hepático. *Oschner* y *De Bakey* realizaron diversos trabajos sobre el AHP y el AHA entre 1938 y 1943, así como de la necesidad de tratamiento quirúrgico de los mismos. En su clásica revisión, situaban la mortalidad cercana al 60% [2].

1.1.3 Epidemiología

La incidencia de AH es más elevada en hombres (2:1), en la franja de edad entre los 30 a 60 años. Los AH representan el 13% de los abscesos abdominales, y el 48% de los viscerales [1].

La frecuencia de abscesos hepáticos varía según las regiones, siendo generalmente baja. Los ingresos hospitalarios oscilan entre los 2,3 casos por 100.000 habitantes en EEUU [3], a los 275,4 casos por 100.000 habitantes que observamos en Taiwán [4].

En España, la mayoría de los AH son piógenos, mientras que los amebianos son en su mayor parte (como ocurre en EEUU y el resto de Europa), importados. La prevalencia de infección por *Entamoeba histolytica* en España es baja, destacando la zona norte de la provincia de Huelva [5]. No obstante, en los últimos años existe un aumento de los casos autóctonos en nuestro país, como los descritos por *Díaz-González et al.* [6] y *Gutiérrez Cisneros et al.* [7].

Hasta los primeros años del siglo XX la principal causa de AHP era la piloflebitis secundaria a apendicitis y/o diverticulitis, con una mortalidad en torno al 75-80%. Pero desde los años 50 en adelante, las enfermedades del tracto biliar se han posicionado como la etiología más importante, manteniéndose hasta nuestros días. Dentro de este periodo también se observa una progresión desde las causas de obstrucción “benignas” hacia las “malignas” [8]. En los últimos años, existe un aumento de la incidencia de AHP asociados con enfermedades malignas y su tratamiento, como los abscesos originados a partir de metástasis hepáticas, la quimioembolización intraarterial (QE) o la ablación por radiofrecuencia (RF), así como con la situación de inmunosupresión que supone la quimioterapia (QMT). En la actualidad, se consideran más frecuentes los AH de origen biliar y criptogénico, seguidos por los de etiología portal.

El AH se considera una entidad clínica grave, de tal manera que se relacionaba durante los años 50 y 60, con una elevada mortalidad, con porcentajes cercanos al 75-80%. Esta mortalidad se asociaba sobre todo cuando las lesiones eran múltiples, y en una época donde todavía no se habían desarrollado mejores métodos diagnósticos como la ecografía o la tomografía axial computarizada (TAC), así como terapéuticos. Actualmente la mortalidad ha disminuido gracias al diagnóstico precoz y al desarrollo del tratamiento, tanto antibiótico como de procedimientos de aspiración/drenaje guiados por imagen. A pesar de esto, se siguen describiendo tasas de mortalidad del 2 al 31%.

1.1.4 Tipo de absceso

Por su frecuencia, cabe distinguir dos grandes tipos de absceso hepático:

- Absceso hepático amebiano, provocado por *E. histolytica*.
- Absceso piógeno, causado por bacterias. De ellos hablaremos a continuación.

En su revisión, *Mavilia et al.* [3] clasifica los abscesos piógenos en tres subgrupos:

- Abscesos infecciosos

Los patógenos pueden alcanzar el hígado por contigüidad, diseminándose desde tejidos vecinos, por traumatismos abdominales o por diseminación hematógena. La principal causa de abscesos secundarios a diseminación hematógena es la bacteriemia sistémica, seguida de las infecciones intraabdominales. Sin embargo, las series varían en el porcentaje de bacteriemias detectadas, con valores que apuntan a un 43% como la de

Trump et al., aumentando la dificultad diagnóstica de los AHP [9]. En los casos de infección intraabdominal, destacan la apendicitis y la diverticulitis por su frecuencia, las bacterias pueden sembrarse por los vasos portales, causando piloflebitis y/o piemia portal que finalmente dan lugar a la formación de AH. En la serie de *Tsai et al.*, se comparó una corte de 54.147 pacientes con enfermedad diverticular con 216.588 controles, encontrándose una incidencia 2.44 veces mayor de AH en el primer grupo. De este primer grupo, el 10-25% presentaron diverticulitis o alguna complicación relacionada en los 4-8 años de seguimiento. Considerando que en la diverticulitis, existe un defecto o perforación de la mucosa colónica con más frecuencia que en la diverticulosis, es de suponer que de incluir únicamente los pacientes con diverticulitis la incidencia de AH hubiera sido mayor [10]. Con el desarrollo de las nuevas técnicas diagnósticas se ha conseguido instaurar antes el tratamiento (médico o quirúrgico) que permiten solventar la infección antes de que se disemine, por lo que tanto la apendicitis como la diverticulitis suponen hoy en día una causa menos frecuente de AH.

Se ha asociado a los procesos que suponen la destrucción de la mucosa del colon con la formación de AH. Esta destrucción permite la llegada de bacterias al torrente sanguíneo. En los estudios de *Jeong et al.* y *Qu K. et al.* se establece una relación causal entre el cáncer de colon no metastásico y los AH [11,12], mientras que en el estudio de *Lai et al.* se describen dos casos de AH en pacientes con adenomas tubulovelloso colónicos [13].

Actualmente la principal vía de infección es el árbol biliar, que según las series varía entre el 30-50% de los casos. Las infecciones biliares suelen producirse en el seno de estenosis biliares, enfermedad litiasica o malignas, dando lugar a la proliferación bacteriana en el tracto biliar que a su vez puede producir una colangitis ascendente con diseminación bacteriana al parénquima hepático. Se han descrito muchos tipos de bacterias como causantes de AHP. Hasta la década de los 80, *Escherichia coli* (*E. coli*) ha sido el principal germen aislado. Actualmente, esta tendencia está cambiando, especialmente en Asia, aislándose *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) en un 50-70% de los casos, como indican estudios como el de *Tian et al.*[14]. Posteriormente hablaremos con más detalle de los gérmenes implicados.

- Abscesos asociados a malignidad.

Éstos, a su vez, pueden clasificarse en tres subgrupos:

- Infección secundaria de un tumor primario hepático. En este caso, puede producirse la infección de la necrosis central del hepatocarcinoma, o bien que éste cause obstrucción de la vía biliar dando lugar a una colangitis. Un AH puede ser la manifestación inicial de un hepatocarcinoma, y, como indica *Lin et al.* en su estudio, puede suponer un peor pronóstico al retrasar su diagnóstico [15]. En los estudios de *Lin y Lardiére et al.* se describen algunos signos que pueden ser útiles para sospechar un hepatocarcinoma subyacente, como son una pared engrosada, la presencia de septos, aerobilia, trombosis portal y la presencia de gas en el interior [16,17]. *Gao et al.* apuntan al papel que puede jugar el análisis cuantitativo basado en la TAC en el diagnóstico diferencial entre abscesos o tumores hepáticos [17].
 - Infección secundaria de una metástasis hepática. La formación de AH a partir de metástasis es bastante rara. En la revisión de *Trump et al.*, se incluyeron 32 artículos que incluían 1262 casos, de los cuales sólo el 3% de los AH se asociaba a metástasis hepáticas [9]. Este estudio, no obstante, puede presentar sesgos de inclusión dadas las diferencias en los criterios de selección de casos de los diferentes estudios. Se han descrito casos de AH en metástasis secundarias a melanoma [18], cáncer de esófago, de colon [19], de recto, de mama, endometrio, vejiga, gástrico [20] y de páncreas, entre otros [3].
 - Suprainfección de necrosis espontánea. La QE y la RF se utilizan habitualmente en el tratamiento de los hepatocarcinomas no subsidiarios de cirugía. Ambos procedimientos inducen la necrosis del tumor y de parte del tejido hepático adyacente. Esta necrosis puede suponer el caldo de cultivo propicio para el desarrollo de una infección. Además hay que añadir el efecto inmunosupresor de la quimioterapia [21].
- Abscesos iatrógenos. Además de la QE y la RF, existen otros procedimientos que se han asociado con un riesgo aumentado de 3 a 4 veces en la aparición de AH [3]. Hay estudios que apuntan como factores de riesgo para el desarrollo de AH en estos pacientes una clasificación B de *Child-Pugh*, la cirrosis, la diabetes mellitus (DM), las

enfermedades del tracto biliar y los tumores de la porta hepática [22]. La incidencia de AH aparecidos tras procedimientos biliares se ha descrito en un 26% [16]. Es conocido que procedimientos como la esfinterotomía, anastomosis enterobiliar o la colocación de stents biliares condicionan una contaminación bacteriana de la vía biliar, posibilitando la infección por vía ascendente [23].

Los procedimientos quirúrgicos de la vía biliar pueden alterar la irrigación sanguínea del hígado, dando lugar a una necrosis isquémica, de forma similar a la embolización arterial. Además, las complicaciones de los procedimientos quirúrgicos, como la estenosis de la vía biliar, pueden producir infección en tejidos susceptibles, como indica *Mathews et al.* en su trabajo [24].

El japonés *Hiura y col.* describió en la complicación de la coledocoduodenostomía conocida como “*síndrome del sumidero*” (en el cual el flujo de bilis que pasa a través de un segmento alterado quirúrgicamente del conducto biliar común, puede quedar estancado), un aumento en la proliferación bacteriana, pudiendo dar lugar a colangitis y AH [25].

Los traumatismos cerrados y algunos procedimientos quirúrgicos pueden provocar hematomas hepáticos. Se han descrito casos, como el que describe *Brown et al.*, de hematomas secundarios a colecistectomía laparoscópica. En su estudio, apunta a que el uso de AINEs puede facilitar el desarrollo de hematomas durante la colecistectomía laparoscópica [26].

En la revisión de la literatura podemos encontrar la aparición de AH como complicación diferida a la ingestión de un cuerpo extraño [27,28].

1.1.5 Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo ya conocidos tanto para la aparición de AHP como para una mayor mortalidad de éstos (ver tabla 1). Entre los más estudiados encontramos la DM, con varios estudios como el de *Lee et al* [29].

Tabla 1. Factores de riesgo asociados con el desarrollo de absceso hepático (AH) y de la mortalidad asociada al mismo.

| <i>Aumento de riesgo de desarrollar AH</i> | <i>Aumento de la mortalidad en AH</i> |
|--|---------------------------------------|
| DM | Neoplasias |
| Cirrosis hepática | DM |
| Uso de IBP | Cirrosis hepática |
| Edad avanzada | Sexo masculino |
| Sexo masculino | Fallo multiorgánico |
| Pancreatitis crónica | Sepsis |
| Inmunocompromiso | Infecciones polimicrobianas |
| | Rotura AH |
| | Tamaño del absceso >5 cm |
| | Distrés respiratorio |
| | Ictericia |
| | Participación extrahepática |
| | Hipotensión |

Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; IBP: inhibidores de la bomba de protones

Numerosos estudios determinan la presencia de DM en pacientes con AH, de un 29,3-44,3% según las series. Este aumento en la incidencia de AH en los pacientes diabéticos puede ser atribuido a varios mecanismos fisiopatológicos, como que la hiperglucemia altera el metabolismo de los neutrófilos, o la alteración en la quimiotaxis y la fagocitosis de los polimorfonucleares presente en los pacientes diabéticos, que los hace más susceptibles a las infecciones y a la formación de abscesos. Además podría explicar el por qué es más frecuente encontrar abscesos múltiples en estos pacientes [29-31].

Los pacientes con cirrosis hepática también presentan un mayor riesgo de desarrollar AH, que *Molle et al.* sitúan en 1504 veces más probable que en la población general. El descenso en el flujo transhepático, el incremento en la presión portal y la frecuente presencia de ascitis se han señalado como posibles causas de este aumento. Además, en este estudio se encontró un aumento en la mortalidad en los 30 días posteriores al ingreso en estos pacientes [32].

También se ha relacionado la pancreatitis crónica con un aumento en el riesgo de padecer AH, especialmente en pacientes con otras comorbilidades [33]. Otras situaciones que suponen una inmunosupresión, tales como la quimioterapia, las neoplasias (especialmente el cáncer de colon), el tratamiento inmunosupresor en trasplantados, la esplenectomía... también van a suponer un aumento en el riesgo para desarrollar esta patología. *Álvarez Pérez et al.* establecen una mayor mortalidad en los pacientes con cáncer, especialmente con neoplasias de la esfera hepatobiliopancreática [20].

El estudio de *Wang et al.* demostró que el uso crónico de IBP (al menos 90 días) aumenta el riesgo de desarrollar AH. Se cree que esto puede ser debido al aumento del pH gástrico, que disminuye la defensa natural gástrica frente a las bacterias. Este estudio se realizó en Taiwán, donde existe una alta incidencia de AH [34], y son más frecuentes en la población adulta.

En diversas series se ha descrito una mayor incidencia de AH en hombres respecto a las mujeres [35]. En series como la de *Lee et al.* se establece esta relación en 2:1 [28]. No obstante, esta proporción tiende a disminuir, y no se encuentra en revisiones actuales, tal vez por la mayor esperanza de vida en mujeres [36].

1.1.6 Clínica

Las manifestaciones clínicas más habituales de los pacientes afectados por esta patología incluyen fiebre, anorexia, pérdida de peso y náuseas y vómitos, pero sólo alrededor del 50% de los pacientes presenta síntomas o signos localizados a nivel de hipocondrio derecho, tales como dolor, hipersensibilidad, hepatomegalia o ictericia [4,16,28,30,37,38]. Esta clínica más localizada puede depender del tamaño y la localización del AH, por lo que en ocasiones, no es tan florida. La dificultad para alcanzar el diagnóstico en el servicio de urgencias queda patente en trabajos como el de *Hernández y Ramos*, en el que se alcanzaba el diagnóstico en el 17,5%, presentando una sintomatología previa de 9 días de media. En el estudio, un 30,1% de los casos presentaban la asociación de fiebre y dolor en hipocondrio derecho. Recalcan que factores como el trasplante hepático o la patología biliar previa condicionan una alta sospecha del cuadro [39]. En un estudio similar llevado a cabo con pacientes del este de China en un servicio de

urgencias, se señala la presencia de fiebre como síntoma primordial en estos pacientes, con una clínica más acorde con la triada clásica [40].

Por tanto, los AH suponen un reto diagnóstico importante, sobre todo respecto al tiempo necesario para alcanzar el diagnóstico. Esto es debido a la escasa especificidad de la sintomatología, ya que en su mayoría es similar a otros procesos infecciosos, por tanto, es necesaria una alta sospecha clínica para alcanzar el diagnóstico. Esta dificultad queda demostrada al existir un tiempo promedio de una semana entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, como describe *Pang et al.* en su estudio [38].

Los signos y síntomas más frecuentemente descritos se encuentran en la tabla 2.

Tabla 2. Síntomas y signos más frecuentes en pacientes con absceso hepático.

| <i>Signos y síntomas</i> | <i>Porcentaje</i> |
|--------------------------|-------------------|
| Malestar | 89% |
| Escalofríos | 69% |
| Fiebre | 59-90% |
| Taquicardia | 52% |
| Náuseas | 43-68% |
| Vómitos | 30-32% |
| Dolor abdominal | 39-84% |
| Derrame pleural derecho | 28% |
| Pérdida de peso | 26% |
| Ictericia | 19-21% |
| Ascitis | 18-21% |
| Signo de <i>Murphy</i> | 16% |
| Hepatomegalia | 16-52% |
| Defensa | 14% |
| Distrés respiratorio | 13% |
| Hipotensión | 13-30% |
| Diarrea | 11% |
| Anorexia | 11% |

Modificado de Mavilla et al.[3]

La fiebre es uno de los síntomas más frecuentemente descritos, aunque no siempre está presente. La variabilidad de síntomas, así como la intensidad de los mismos es muy amplia de unos casos a otros. En diversas series se hace referencia a otros signos y síntomas, tales como diarrea (no en relación con AHA) como en la serie de *Eroles-Vega et al* [41,31].

1.1.7 Diagnóstico

El diagnóstico de los AH, como hemos comentado, puede suponer un auténtico reto diagnóstico. La sintomatología inespecífica, que suele ser común a la mayoría de procesos infecciosos, la demora en la aparición de la misma (establecida por *Pang et al.* en una semana [38]) como los datos de laboratorio inespecíficos, contribuyen a la dificultad en el establecimiento del diagnóstico. No obstante, actualmente, los avances diagnósticos han permitido una mayor precocidad en el diagnóstico, lo cual conlleva un menor desarrollo de los abscesos y de sus complicaciones.

Como hemos dicho, los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, con resultados compatibles con cualquier proceso infeccioso. Estos hallazgos, por tanto, no son suficientes para el diagnóstico, pero sí inducen a solicitar pruebas de imagen dirigidas para llegar al mismo [16].

En cuanto los valores analíticos, clásicamente se ha definido un aumento de la fosfatasa alcalina (FA) hasta en un 70% de los pacientes, así como la presencia de leucocitosis. Además en diversas series se ha relacionado ciertos parámetros analíticos como el nivel bajo de hemoglobina (Hb), el tiempo elevado de protrombina o la urea elevada, con un aumento de la mortalidad y/o aparición de complicaciones en estos pacientes, como en la serie de *Álvarez Pérez et al* [20]. También es frecuente encontrar elevación en los parámetros de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación globular (VSG), aumento de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas. También en diversas series se ha encontrado hipoalbuminemia, como la de *Mohsen et al*[42]. En la serie de *Pang et al.*, las alteraciones analíticas más frecuentes son: aumento de la PCR (100%), anemia (82%), aumento de la bilirrubina (75%), leucocitosis (74%), hipoalbuminemia (73%), aumento de la FA (71%), de la aspartato aminotransferasa (AST) (67%), de la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) (65%), y de la

alanina aminotransferasa (ALT) (63%) y alteraciones en el INR (13%) [38]. Afortunadamente, el desarrollo de las técnicas de imagen ha permitido, tras la sospecha clínica inicial y los hallazgos de laboratorio, llegar a su diagnóstico. *Lardière et al.* establecen que las pruebas radiológicas permiten alcanzar el diagnóstico en el 90% de los casos [16]. *Halvorsen et al.* van más allá, estableciendo que se puede conocer la causa subyacente mediante TAC, así como la recomendación del uso de contraste intravenoso para mejorar la rentabilidad diagnóstica [43].

Por tanto, el diagnóstico de los AH se basa fundamentalmente en las pruebas de imagen (ultrasonidos y TAC) en un 90% de los casos según series como la de *Lardare et al.*[16], siendo la sensibilidad de la TAC trifásico multicorte superior a la de la ecografía.

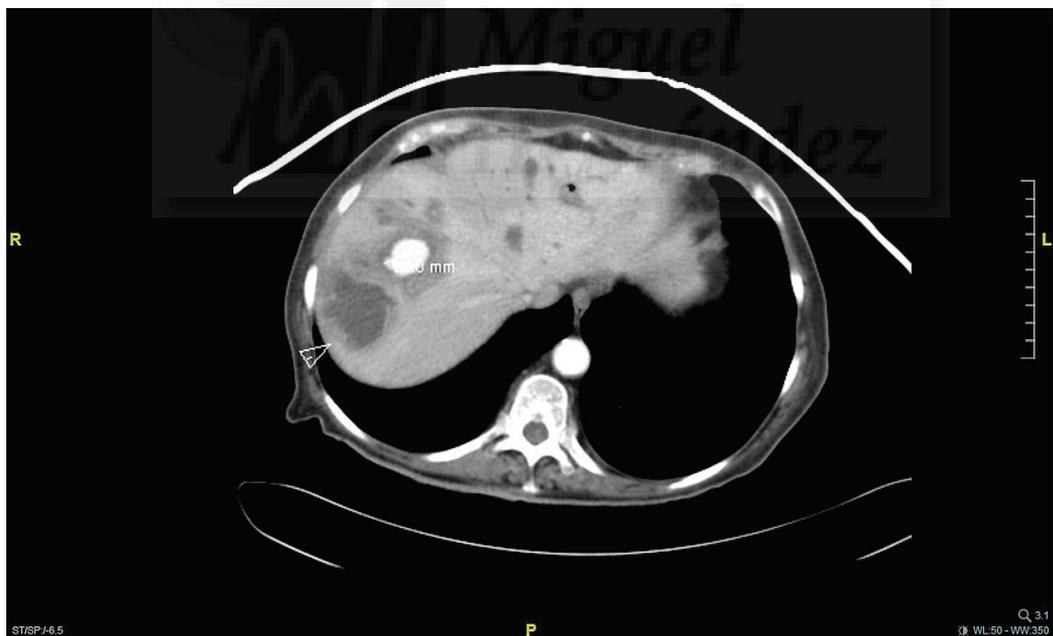
La ecografía (Fig. 1) y la TAC van a ser las principales técnicas de imagen empleadas, con una sensibilidad del 96-100% [45]. Diversas series, alcanzan una sensibilidad de la ecografía del 97.82% [46] mientras que otras presentan valores más modestos, del 68.4% [47]. Por otra parte, *Lin et al.* describieron una tasa del 14% de falsos negativos en los resultados obtenidos mediante ecografía en el servicio de urgencias. Cuando la ecografía es insuficiente para el diagnóstico, puede utilizarse la TAC, la RMN o la ecografía con contraste [48]. El contraste intravenoso permite ver un refuerzo en el borde y en los septos (si los presenta) de los AH, debido al aumento de la vascularización de la pared y de dichos septos.

Figura 1. Imagen de ecografía de un absceso hepático



Como hemos dicho, la TAC (Fig. 2), especialmente la trifásica, ha demostrado superioridad diagnóstica respecto a los ultrasonidos. La apariencia de estas lesiones varía según el tiempo de evolución de las mismas [16,44]. Para facilitar el estudio se pueden distinguir dos fases; la fase presupurativa, con imágenes heterogéneas, hipodensas y de contornos irregulares y mal definidos que pueden simular tumores (especialmente cuando se trata de lesiones pequeñas y múltiples), y la fase supurativa, donde encontramos imágenes hipo o anecoicas, en ocasiones multiloculadas, de bordes redondeados delimitados por una cápsula más o menos gruesa. Durante esta última fase encontramos la típica imagen “en diana”. Tras la administración de contraste intravenoso, el realce periférico forma un reborde hiperdenso llamado “señal en anillo”, sin realce central. El único signo casi patognomónico de AH es la presencia de gas en el interior (aunque en ocasiones puede verse varios días después de procedimientos invasivos como la embolización hepática [16,44]).

Figura 2. Imagen de TAC con contraste de un absceso hepático múltiple



En la RMN (Fig. 2), los AH se muestran hiperintensos en T2 e hipointensas o sin contraste en T1. Tras la administración de gadolinio, los AH muestran un refuerzo similar al que se observa en la TAC. La RMN puede detectar lesiones de pequeño tamaño no visibles por otras técnicas, pero no se recomienda como técnica diagnóstica inicial dada su disponibilidad limitada y alto coste [16].

Figura 3. Imagen de RMN en T1/fase tardía de absceso hepático



La ecografía con contraste (en la que se inyecta contraste y se toman imágenes en fase arterial –a los 10-30 segundos de la inyección-, en fase portal –a los 30-120 segundos- y en fase tardía –más de 120 segundos post-inyección-) también ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de los AH. Trabajos como el de *Popescu et al.* o el de *Lin et al.* encuentran tres hallazgos característicos en los AH; refuerzo de los bordes (93,8%), refuerzo septal (68,8%) y una fase tardía de lavado (80,6%) [48,49]. Aunque la rentabilidad diagnóstica de esta técnica pueda estar algo sobredimensionada, parece bien demostrado que permite mejores imágenes que la ecografía convencional, ya que ofrece una mejor visualización de los septos y de la consistencia de los abscesos, lo que permite una mejor selección del tratamiento [48,4].

Las pruebas de imagen juegan un papel fundamental en la aspiración con aguja de los abscesos, que puede ser guiada por ecografía o TAC, y que permiten confirmar el

diagnóstico y el material extraído puede ser analizado para determinar el agente etiológico. Del mismo modo, también juegan un papel fundamental en el drenaje percutáneo de los abscesos.

Otras importantes características que pueden ser descritas mediante técnicas de imagen son; localización, tamaño, número de abscesos, consistencia y presencia de gas en el interior. El lóbulo hepático derecho es el más frecuentemente afectado (Fig. 3), describiéndose porcentajes de entre el 65-80%. Esta proporción parece estar más acentuada en los pacientes ancianos [50,51]. Los abscesos únicos son más frecuentes que los múltiples, con una proporción según las series de entre 67-95% y 18-32% respectivamente [38,52]. Con respecto a la consistencia, se describieron abscesos sólidos en un 58% de los casos, y en un 42% de los casos quísticos. Se ha descrito la presencia de gas en un 17% de los casos [52].

Figura 4. Imagen de TAC con contraste de absceso hepático en lóbulo hepático derecho



Las pruebas de imagen, además de ser útiles en el diagnóstico de los AH, permiten en muchas ocasiones conocer la causa subyacente del mismo, tales como patología biliar, diverticulitis y otros procesos infecciosos. Como indica *Landière et al.* en su trabajo, las técnicas de imagen deben ser utilizadas para la detección de enfermedades hepáticas (localizadas o difusas), abscesos u otros signos de infección intraabdominal, con o sin piloflebitis. Si hay evidencia de enfermedad biliar y/o afectación de venas hepáticas, la RMN puede ser útil para completar la búsqueda de una obstrucción biliar como posible causa de AH [16].

La colonoscopia puede ser útil en el estudio del origen gastrointestinal de la sepsis en AH sin causa aparente, tanto para esclarecer un origen amebiano [53] como para descartar neoplasia colorrectal [54], especialmente en diabéticos y en AH causados por *K. Pneumoniae* [55]. También se ha planteado la posibilidad de realizar una colonoscopia virtual post-tratamiento en pacientes con AH criptogénicos, especialmente en los de edad avanzada [56].

1.1.8 Microbiología

Los gérmenes pueden alcanzar el hígado por extensión desde tejidos vecinos, a través de heridas o traumatismos punzantes del abdomen y a través de diseminación hematogena (vía porta, vía arterial hepática, vía venosa hepática o vía conductos biliares).

Dado que en las últimas décadas, la patología biliar ha sustituido a la vía portal y la diseminación hematogena como causa más frecuente de AH, los gérmenes principalmente implicados son bacilos gramnegativos, como *E. Coli* y *Kleibella spp* (en claro ascenso), y *Enterococcus spp* [31,35,58,59]. Los grampositivos son la causa más frecuente en la diseminación hematogena, especialmente estafilococos (*Staphylococcus aureus*) y estreptococos (*Streptococcus milleri*). Por diseminación local y desde otras fuentes pélvicas destaca la flora mixta, especialmente implicados *Bacterioides spp* y *Fusobacterium spp* [35,41]. *Lübert et al.* en su revisión, describen un importante porcentaje de cultivos polimicrobianos [45], y *Eltawans et al.* los sitúa en un 4-55% de los casos [60]. En el mismo estudio *Eltawans et al.* describieron *Clostridium perfringes* como

una causa rara, pero existente, de AHP [60]. Cada vez se aíslan con más frecuencia bacterias del género *Clostridium*.

Los gérmenes aislados en los AH dependen del origen de la infección, como recoge la tabla 3.

Tabla 3. Microorganismos aislados en absceso hepático según el origen de la infección.

| <i>Fuente de infección</i> | <i>Microorganismo más frecuente</i> |
|----------------------------|---|
| Biliar | Organismos entéricos gramnegativos |
| Pélvico | <i>Bacterioides fragilis</i> |
| Otras fuentes abdominales | Organismos aerobios/anaerobios mixtos |
| Diseminación hematógena | Monomicrobianas (estafilococos, estreptococos) |
| Inmunocomprometidos | <i>Candida albicans</i> |
| Otros | Piógenos; <i>K. pneumoniae</i> , <i>actinomicas</i> No piógenos: amebas, parásitos |

Modificado de Heneghan et al [57]

A pesar de la tendencia actual hacia los gramnegativos, se siguen aislando estreptococos de forma mayoritaria en numerosos estudios [61]. Se han descrito incluso complicaciones raras, como describen *Fabregat et al* de un caso de taponamiento pericárdico purulento secundario a un AH por *S. milleri* en un paciente joven [62].

Revisando la literatura médica previa encontramos descripciones de casos de AH causados por *Listeria monocytogenes*. Aunque las infecciones hepáticas por *L. monocytogenes* son excepcionales, pueden presentarse en pacientes con situaciones de inmunodepresión crónica [63-65]. También se han descrito casos esporádicos de AHP causados por *Brucella*. Estos abscesos muestran en la ecografía una calcificación central y áreas necróticas periféricas [66].

1.1.8.1. Epidemia de *K. pneumoniae*

Hasta la década de los 80, *E. coli* era el principal patógeno causante de AH. Sin embargo, durante las tres últimas décadas, cepas altamente virulentas de *K. pneumoniae* han emergido como causa predominante de AH en Asia [67,68], especialmente en Taiwán, seguida por Corea del Sur, Singapur y Vietnam. En China la mayoría de casos se han descrito en Hong Kong [40]. A partir de esta área se han ido diseminando a lo largo del mundo. En Europa ya se han descrito pequeñas series de casos como la de *Moore* en Irlanda (aunque la mayoría de ellos aparecen en inmigrantes procedentes del Sudeste Asiático) [69], y en Norteamérica también se ha descrito alguna serie [70]. Los AH producidos por *K. pneumoniae* fueron descritos por primera vez en los 80, de forma anecdótica o en series de casos en Taiwán. La mayor frecuencia en países del sudeste asiático se relaciona con factores ambientales, especialmente la colonización por determinadas cepas de *K. pneumoniae* cuyo aislamiento en el tubo digestivo es superior en estas áreas [71].

A partir de estos casos se describieron complicaciones extrahepáticas simultáneas secundarias a bacteriemia, tales como émbolos sépticos pulmonares, endoftalmitis, meningitis y fascitis necrotizante, entre otras, dando lugar a lo que se conoce como “síndrome invasivo” [72,73]. Esta característica diferencia los AH causados por *K. pneumoniae* de los causados por otros gérmenes. Además, este síndrome presenta un peor pronóstico y una alta mortalidad [74].

La alta prevalencia de este síndrome se asocia a la presencia de los serotipos K1 y K2 y los genes *rmpA* y *magA* se plantean como probables factores de virulencia. *K. pneumoniae* se encuentran colonizando el tracto gastrointestinal de individuos sanos, con una prevalencia de hasta el 75% en Taiwán, de las cuales un 23% presentaban los serotipos K1 o K2 [75]. Estos abscesos suelen ser más frecuentes en pacientes diabéticos, especialmente en el serotipo K1 [76,77]

La clínica de los AH por *K. pneumoniae* suele presentar fiebre, escalofríos y dolor abdominal, pero estos síntomas no son característicos del síndrome invasivo. La clínica difiere por la secundaria a las metástasis sépticas que presenta el paciente.

Diversos autores han establecido diferencias radiológicas en los AH por *K. pneumoniae* respecto al resto de AH. Suele tratarse de abscesos de pared delgada, únicos, sólidos y multiloculados [78,79]. No obstante, en el estudio de *Chang et al.*, se relacionan los abscesos uniloculados con mayor presencia de émbolos sépticos pulmonares, especialmente en pacientes jóvenes, del mismo modo estos émbolos se asociaban en el estudio con una mayor frecuencia de infección metastásica extrapulmonar [52]. La presencia de tromboflebitis de las venas hepáticas es una complicación frecuente de estos abscesos [78,79].

El tratamiento debe incluir medidas de soporte, con especial control de la glucemia para disminuir el riesgo de metástasis sépticas [77,80,81] y el uso de antibióticos de forma empírica hasta los resultados microbiológicos, siendo poco frecuentes los casos de *K. pneumoniae* productores de betalactamasas. Por ello el tratamiento incluye fármacos betalactámicos de amplio espectro, como las cefalosporinas de 3ª generación, quinolonas +/- aminoglucósidos. Se han descrito cepas productoras de carbapenemasas que suponen un importante problema dada la limitación terapéutica [82].

1.1.9. Tratamiento

Hasta 1980, el tratamiento de los AH consistía en la cirugía abierta para su drenaje. Como comentábamos anteriormente, *Orchsner* y *DeBakey*, en 1938 describían el tratamiento quirúrgico como el de elección [2]. No obstante, en 1953 aparece el drenaje percutáneo (DP) de los abscesos como una técnica que ha pasado a estar en la primera línea del tratamiento del AH. El desarrollo de la antibioterapia y de las técnicas mínimamente invasivas mediante radiología intervencionista ha reducido la mortalidad y dejado en un lugar secundario la cirugía abierta.

El tratamiento de los AH se apoya en varios pilares que describimos a continuación.

1.1.9.1. Tratamiento médico

El tratamiento de soporte es básico en el manejo de estos pacientes. Además, el control estricto de la glucemia, especialmente en AH causados por *K. pneumoniae* resulta fundamental, especialmente en complicaciones metastásicas [80,81]. La antibioterapia en

solitario ha demostrado ser una medida eficaz en AH de pequeño tamaño (especialmente en lugares de difícil acceso para otras terapias), menores a 3-5 cm de diámetro, como demuestran series como la de *Keller et al.* o la de *Hope et al.* [83,84]. En el AHP, el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro debe ser instaurado tan pronto como se sospeche el diagnóstico y se hayan tomado hemocultivos (y cultivos del absceso, en caso de ser posible). La cobertura antibiótica debe incluir los gérmenes causales más habituales; bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y bacterias anaeróbicas. Esta antibioterapia inicial suele consistir en un betalactámico (como una cefalosporina de 3ª generación – ceftriaxona o cefotaxima-, carbapenems, piperacilina-tazobactam o amoxicilina/clavulámico) asociado, según autores, a metronidazol [45,57] o a un aminoglucósido los primeros 3-5 días [85]. Posteriormente debe ajustarse la antibioterapia a los resultados microbiológicos. La duración del tratamiento intravenoso oscila entre 2 y 3 semanas para abscesos únicos y 6 semanas en caso de abscesos múltiples. No obstante, la duración del tratamiento puede apoyarse además en la evolución de los parámetros analíticos de infección o la repetición de pruebas de imagen, especialmente la ecografía. La buena evolución clínica y los resultados microbiológicos, permiten poder secuenciar a la vía oral durante 1-4 semanas más [45,61]. La aparición de cepas resistentes de *E. coli*, *K. pneumoniae* o de *P. aeruginosa* ha supuesto un importante problema en los últimos años, incluyendo resistencias incluso a nuevos betalactámicos como ceftolozano/tazobactam [86].

1.1.9.2. Intervencionismo

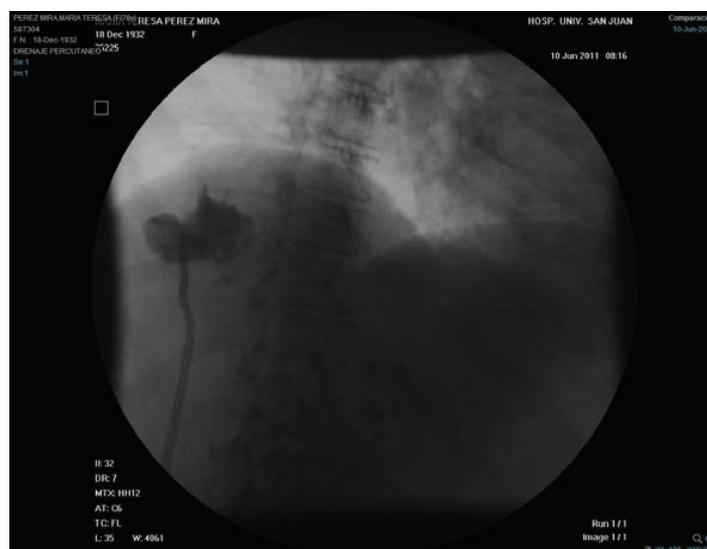
El DP fue descrito por primera vez en 1953 en Hong Kong por *McFadzean et al.* [87]. El DP es uno de los principales pilares del tratamiento de los AH. Existen dos posibilidades de DP que podemos utilizar, el aspirado con aguja o la colocación de un catéter *pigtail*. Ambas técnicas se realizan mediante control ecográfico o TAC. Esta técnica permite además, la toma de muestras para cultivo.

El drenaje mediante aguja se sitúa como el tratamiento de primera línea de los AH. Se utilizan agujas de 16-18 G, que deben insertarse hasta el interior del absceso y aspirar el contenido por completo [88]. Hay autores que utilizan agujas de 23 G [89]. Los catéteres *pigtail* suelen tener un diámetro de 8-14 F, suelen dejarse en la luz del absceso para que se vacíen por gravedad [90,91].

Encontramos numerosos estudios que comparan ambas técnicas, decantándose por el drenaje percutáneo por su mayor tasa de éxito [88,90]. Esta diferencia se hacen más patente en el caso de abscesos grandes y/o parcialmente licuados o con pus espeso [89]. Otros estudios no encuentran diferencias significativas entre ambas técnicas [91,92]. El metaanálisis de *Cui et al.* compara ambas técnicas, y, aunque ambas han demostrado su eficacia y seguridad, en este trabajo se concluye que existe una mayor tasa de éxito y un menor tiempo en alcanzar la mejoría clínica y en la reducción en un 50% el tamaño del absceso mediante el DP por catéter [93].

El DP debe plantearse en todos los AH mayores de 3 cm [84,94], aporta importantes ventajas, destacando que se trata de una técnica mínimamente invasiva, sin necesidad de una anestesia general. Además reduce el riesgo de adherencias, de contaminación así como de suponer un menor coste que el drenaje quirúrgico [95]. Permite además la instilación de antibiótico al interior del absceso. En estudios como los de *Alcocer et al.* o *Pang et al.*, se han descrito unas tasas de fracaso terapéutico de esta técnica en torno al 15-36% [38,58]. Hay diversas causas que pueden explicar este hecho, como que se trate de AH multiloculados, o con material denso o necrótico en su interior que pueden producir la obstrucción del drenaje. *Pang et al.*, además, establece la hipoalbuminemia como un factor de riesgo para el fracaso de esta técnica, que podía estar en relación con una mayor severidad de la sepsis. Además, describe como complicaciones de esta técnica, la hemorragia y la formación de fistulas biliares [38].

Figura 5. Imagen de radioscopia de un drenaje percutáneo de un absceso hepático



1.1.9.3. Tratamiento quirúrgico

La cirugía era considerada hace años la principal alternativa terapéutica en los pacientes con AH. Actualmente está indicada de inicio en el tratamiento de los AH en pacientes críticos, con sepsis severa, cuando exista ruptura o peritonitis, acceso dificultoso anatómico o coexista otra patología que requiera cirugía [84,96]. Aunque existe controversia en la literatura, podría considerarse como tratamiento inicial además en los abscesos grandes, de más de 3-5 cm de diámetro, con presencia de gas, con paredes gruesas y pus viscoso, cuando son múltiples o cuando están multilobulados (lo cual dificulta el DP) [57,58]. Debe considerarse además la cirugía en el caso de una falta de respuesta tras 4-7 días de drenaje por catéter adecuadamente situado en la luz del absceso, en pacientes con niveles bajos de albúmina y hemoglobina o con derrame pleural derecho [57,58].

Desde 2001, el número de procedimientos intervencionistas se ha duplicado, mientras que los drenajes quirúrgicos se han reducido en torno a un 20%. [95]. La selección del tratamiento depende de los aspectos comentados anteriormente. En el estudio de *Hope et al.* describieron una tasa de éxito del 83% en AH únicos de tamaño superior a los 3 cm de diámetro mediante drenaje percutáneo más antibioterapia. En ese mismo estudio se describe una tasa de éxito del 100% en el tratamiento quirúrgico en AH grandes multiloculados. Además presenta un éxito sólo del 33% en pacientes tratados mediante drenaje percutáneo más antibióticos en este tipo de abscesos multiloculados [84]. En cambio, otros estudios como el de *Ferraioli et al.* presentan tasas de éxito muy similares entre ambas opciones de tratamiento [97].

A la hora de seleccionar el tratamiento, debe considerarse la morbilidad y mortalidad de los procedimientos, la gravedad inicial del paciente, los medios de los que se disponga y los costes que conllevan. En el pasado, la cirugía de los AH se había relacionado con altas tasas de mortalidad, del orden del 10-47% [93]. Este hecho podía explicarse por factores como la comorbilidad, las dificultades anatómicas, el gran tamaño de los abscesos u otras complicaciones que presentaban los pacientes sometidos a cirugía, ya que en esa época era más probable una demora en el diagnóstico solventada actualmente gracias a los avances diagnósticos. Recientemente, diversos estudios no han encontrado

diferencias en la mortalidad entre los drenajes percutáneos y los drenajes quirúrgicos [84,96,97].

Además de lo anteriormente comentado, otros factores a tener en cuenta a la hora de elegir la estrategia de tratamiento es el tipo de absceso. Los abscesos iatrogenos generados en procedimientos quirúrgicos deben ser tratados quirúrgicamente [16]. En el caso de AH asociados a malignidad, la presencia de material necrótico, hace probable una posibilidad mayor de fracaso con el drenaje percutáneo. No obstante, dado que se trata de una técnica mínimamente invasiva, es adecuado plantear inicialmente esta técnica y reservar la cirugía para los casos en que fracase el DP [45,58,97].

1.1.10. Complicaciones

La tasa de complicaciones se sitúa del 15,7-60,7% según series [4,61] - Esta variabilidad puede deberse a las diferentes consideraciones de los autores sobre lo que consideran complicaciones. En la revisión de *Mavila et al.*, se recogen las principales complicaciones descritas en diversos estudios, entre las que destacan:

- Metástasis sépticas que conducen a endoftalmitis, embolismos sépticos pulmonares e infecciones pulmonares, del SNC o de los ojos.
- Ruptura del absceso, descrita en un 6.1% de los casos en la serie de *Chang et al.* La incidencia de esta complicación es mayor en AH causados por *Klebsiella* [52].
- Erosiones en el diafragma, que pueden dar lugar a derrame pleural (una de las más frecuentes, especialmente derecho), empiema, neumonía, pericarditis o fistulas broncopleurales y duodenobronquiales.
- Fracaso multiorgánico [3].

En el estudio de *Ruiz-Hernández et al*, se determinó que la ausencia de fiebre, la hiperbilirrubinemia, elevados niveles de creatinina y los abscesos de gran tamaño se asociaban con una mayor frecuencia de complicaciones. La presencia de sepsis o shock séptico se halló como factor independiente asociado a mortalidad [61].

1.2 Envejecimiento y edad avanzada

El envejecimiento de la sociedad está transformando el mundo. El envejecimiento global afecta al crecimiento económico, a la migración, a los patrones laborales y de jubilación, a las estructuras familiares, a los sistemas de pensiones y de salud e incluso al comercio y a las relaciones internacionales. Para explicar el proceso de envejecimiento podemos encontrar varias definiciones, enfocadas desde diferentes puntos de vista, incluyendo el social, laboral etc.. Una de las más aceptadas es la que *Marín P.* utiliza, y lo define como “el conjunto de cambios morfológicos, funcionales y psicológicos, que el paso del tiempo ocasiona en los organismos vivos”. Aunque el envejecimiento es un proceso universal (afecta ineludiblemente a todos los seres vivos), presenta una gran variabilidad individual, no todos envejecemos de la misma forma ni al mismo tiempo [98].

Los datos en España, según los datos del Padrón Continuo del Instituto nacional de estadística (INE) a 1 de Enero de 2015, muestran que existían 8.573.985 personas de 65 años o más. Dentro de este grupo encontramos un 33% más de mujeres que de hombres [99].

La vejez es una más de las fases de la vida, como la infancia, la adolescencia o la madurez, con características propias que se van instaurando progresivamente en función de factores intrínsecos individuales (genéticos, hereditarios) y medioambientales [98].

El hecho fundamental del proceso de envejecimiento es la pérdida progresiva de la capacidad de adaptación del organismo a situaciones anómalas, internas o externas, debido a la disminución de la reserva funcional de los distintos órganos o sistemas. Esto supone que la persona mayor será más susceptible a circunstancias que le exijan un sobreesfuerzo [98]. El proceso de envejecimiento es el principal factor de riesgo para la enfermedad y la discapacidad en los países en desarrollo [1].

Dentro de los cambios físicos de la vejez podemos destacar:

- Apariencia física; aumento relativo de la grasa y cambio en su distribución, atrofia de piel y anejos, pérdida del pelo y del vello etc....

- Postura: disminución de la talla, aumento de la cifosis dorsal (postura encorvada).
- Marcha, debido a cambios en el sistema nervioso y muscular, tendencia a inclinarse hacia adelante, andar a pasos cortos, aumentando la separación de los dos pies y con pobre balanceo de brazos acompañante (marcha senil).
- Vista; disminución de la agudeza visual, mayor frecuencia de cataratas y glaucoma, aparición del arco senil (alrededor del iris).
- Oído; disminución de la audición, especialmente de las frecuencias más altas, alteraciones en el equilibrio.
- Pérdida de gusto y olfato, así como disminución de la saliva.
- Disminución de la agudeza táctil y de la sensibilidad a la temperatura.
- Sistema nervioso, disminución de la conducción nerviosa y de los reflejos. Alteraciones en el mecanismo de la sed. Aparición de tics, temblor senil, confusión mental.
- Sistema cardiovascular; pérdida de células miocárdicas con fibrosis, aumento de la resistencia al llenado ventricular, aumento del tamaño auricular y del ventrículo izquierdo, calcificación valvular, tendencia a disminución de la frecuencia cardíaca y mayor frecuencia de arritmias, gasto cardíaco disminuido, engrosamiento y pérdida de elasticidad de la pared arterial, aumento progresivo de la tensión arterial, aparición de varices y edemas en extremidades inferiores.
- Sistema respiratorio; disminución de la distensibilidad de la pared torácica por calcificación de los cartílagos costales y atrofia de los músculos respiratorios, disminución de la distensibilidad pulmonar, del número de alveolos y de la actividad de los cilios vibrátiles. Tendencia al cierre de pequeños bronquiolos. Disminución del flujo sanguíneo que llega a los pulmones. Estas modificaciones determinan una disminución de la capacidad vital que se manifiesta, ante situaciones de estrés, con déficit de oxigenación y una menor tolerancia al esfuerzo. Hay una mayor propensión a infecciones por una menor efectividad del reflejo de la tos y la menor secreción de IgA.
- Aparato digestivo; disminución de la saliva y de piezas dentarias, que conlleva una masticación deficiente y a una menor ingesta calórica, disminución del peristaltismo (aumenta la incidencia de hernia de hiato y de reflujo gastroesofágico), estreñimiento, disminución de secreciones digestivas, mayor susceptibilidad a los fármacos hepatológicos, diverticulosis.

- Aparato genito-urinario; disminución del tamaño y peso de los riñones, disminución del número de nefronas y por tanto, pérdida de la capacidad funcional del riñón, disminución de la capacidad vesical, aumento del tamaño de la próstata en varones, mayor frecuencia de incontinencia, retención urinaria y de infecciones urinarias de repetición.
- Sistema endocrino; disminución en la producción de hormonas sexuales. En la mujer disminuye el vello púbico, aumenta la flaccidez de los senos, se estrecha y acorta la vagina, disminuyen el tamaño de la vulva y clítoris y la mucosa vaginal se atrofia. En el hombre disminuye el tamaño del pene y testículos, distendiéndose la bolsa escrotal. La pérdida de capacidad de las células *beta* del páncreas para controlar los cambios en la glucemia hace aumentar estos niveles tanto basales como postprandiales. En general, hay una disminución en la producción de las diferentes hormonas y una menor respuesta a su acción. Habitualmente, estas modificaciones se detectan o tienen repercusión en circunstancias de sobrecarga.
- Sistema inmunitario; aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones.

A nivel intelectual global, o cognitivo, suele haber una disminución de la actividad psicomotriz, disminuye la velocidad de procesamiento de información, existe dificultad para solucionar problemas abstractos o complejos y suele disminuir la memoria reciente. En cuanto a la personalidad, suele aumentar el interés por lo propio, con apatía por lo extraño, se toma el pasado como referencia principal, disconformidad con las actitudes de las nuevas generaciones. Se tiende a conservar y almacenar cosas, en un intento de asegurar el futuro. Hay una resistencia al cambio, a lo nuevo, cuesta trabajo decidir entre varias opciones [98,100,101].

Desde el punto de vista cronológico, se considera que una persona ha alcanzado la vejez cuando cumple los 65 años. Esta definición está basada en normas legales y/o administrativas.

Para valorar la funcionalidad de una persona mayor existen numerosas escalas que nos ayudan a objetivar sus capacidades o déficits en las actividades de la vida diaria (AVD) y realizar su seguimiento en el tiempo (Índice de *Katz* de AVD o Índice de

Independencia en AVD, Índice para las actividades Instrumentales de la Vida Diaria, Índice de *Barthel*, Mini Examen Cognoscitivo, *Geronte*; *Isis*; etc.).

1.2.1 Absceso hepático en edad avanzada

La incidencia de AH ha aumentado en los últimos años, de igual manera que ha aumentado también la esperanza de vida. Estos hechos han provocado que haya aumentado la edad media de los pacientes con diagnóstico de AH. Por los cambios fisiológicos antes comentados, es de suponer que existan diferencias significativas cuando analizamos las características que presentan los AH en los pacientes mayores respecto a los más jóvenes. En la revisión de la literatura, destaca una característica bastante común, la presentación atípica. Esto supone que en ocasiones los valores analíticos puedan diferir respecto a los obtenidos en los pacientes jóvenes, ya que los ancianos pueden presentar un estado más avanzado de la enfermedad en el momento de la consulta, sumado a la mayor comorbilidad que suelen presentar estos pacientes.

Existen diversos estudios que tratan de establecer las diferencias clínicas, de manejo y pronósticas en los pacientes ancianos respecto a los pacientes más jóvenes. A continuación comentaremos algunos de los más relevantes.

En el estudio de *Hsiang et al.* se concluye que los pacientes ancianos afectados por AH no causados por *K. pneumoniae*, se presentan con mayor frecuencia con abscesos más grandes y multiloculados [44].

En el estudio de *Chojín et al.*, se revisaron 231 pacientes con 65 años o más y AH. Establecen una edad media en estos pacientes de 74,1 años. En este estudio, la fiebre y los escalofríos se presentaban con menor frecuencia en los pacientes ancianos. En este grupo de pacientes, la DM, la colelitiasis, neoplasias, la cirrosis hepática y el alcoholismo fueron los principales factores de riesgo. No se describieron diferencias en cuanto a la terapéutica empleada. Los cultivos del absceso mostraban un mayor crecimiento de *K. pneumoniae* y de *E. coli* que en los cultivos de los pacientes más jóvenes. El tratamiento de elección inicial en el grupo de los mayores fue ceftriaxona con o sin asociar metronidazol. Estos pacientes presentaban una mayor estancia hospitalaria y una mayor mortalidad, especialmente cuando se asociaban a enfermedad neoplásica o shock séptico [102].

En el estudio de *Mover et al*, se revisaron durante 10 años un total de 38 pacientes, de los cuales 17 tenían 70 años o más. No se encontraron diferencias significativas en la presentación de los AH, por lo cual establecen que en su serie no existe una presentación atípica que pueda demorar el diagnóstico. Tampoco encontraron diferencias significativas respecto al manejo de los pacientes entre los 2 grupos, aunque sí una ligera mayor tendencia al drenaje quirúrgico en los pacientes ancianos, posiblemente debido a la coexistencia de una patología quirúrgica subyacente. Tampoco se encontraron en este estudio diferencias significativas en cuanto a la mortalidad [103].

Chen et al publicaron en 2009 una revisión de un total de 339 historias que incluían 118 pacientes de 65 años o más, donde encontraron un pronóstico similar en estos pacientes, no obstante, presentaban un ingreso más prolongado respecto a los pacientes más jóvenes. Los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en estos pacientes fueron la edad y una puntuación al ingreso mayor o igual a 15 en el score APACHE II. Sin embargo, la infección por *K. pneumoniae* se mostró como un factor protector en estos pacientes [104].

Wi et al. publicaron en 2014 su estudio, con un total de 602 pacientes de Corea del Sur, de los cuales 296 tenían 65 años o más. En este estudio, encuentran una presentación atípica más frecuente en estos pacientes, así como un mayor número de complicaciones. *K. pneumoniae* fue el germen más frecuentemente aislado, tanto en los cultivos del absceso como en hemocultivos (HC), presentando una mayor resistencia a antibióticos en los pacientes más mayores [51].

En el estudio de *Law y Li*, recogen en un periodo de 10 años (Enero de 2000 a Diciembre de 2010), un total de 319 pacientes de los cuales 168 tenían 65 años a más. Como diferencias significativas encuentran una presentación atípica en estos pacientes, así como una mayor mortalidad (22% vs 9,3%) y de la tasa de recidiva (7,7% vs 2,6%). También destaca la menor frecuencia de cultivos positivos para grampositivos y la importante presencia de cultivos polimicrobianos, donde se asocia *E. coli* y *K. pneumoniae* [106].

Más próximo a nuestro medio, encontramos el trabajo de Álvarez et al, en 2001 consistente en un estudio retrospectivo multicéntrico que incluía 133 historias de pacientes

recogidas en 13 años. De estos pacientes, 78 tenían 60 años o más. Encontraron sutiles diferencias en cuanto a la sintomatología y los hallazgos de laboratorio, que no supusieron un retraso en el diagnóstico. Del mismo modo no encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad (14%). Por contra, destaca una menor tasa de complicaciones en el grupo de los ancianos [107].

En el estudio de Lee et al., describen un aumento en la frecuencia de trombopenia y de los niveles de urea y creatinina en los pacientes mayores. Describen diferencias en la etiología predisponente, pero no en cuanto al manejo de los pacientes [108].

En el estudio de *Hsiang et al*, se comparan las características radiológicas en pacientes ancianos (mayores de 65 años) y no ancianos, encontrando diferencias significativas en el diámetro medio de los abscesos, ($9,1\pm 4$ vs $5,8\pm 3,8$) [44].

1.3 Evaluación de la producción científica de la ciencia

Podemos encontrar numerosas razones por las cuales es importante evaluar la ciencia y a los científicos. En primer lugar, cabe remarcar que los resultados de las investigaciones son en gran medida intangibles, especialmente en relación con la investigación básica, por lo que es fundamental realizar evaluaciones a partir de uno de los principales productos tangibles resultado del desarrollo de las actividades de investigación; las publicaciones científicas. En segundo lugar cabe mencionar el gran impacto económico de la ciencia, ya que los recursos que sostienen las actividades científicas proceden, en su mayor parte, de sectores públicos y de empresas comerciales privadas, por tanto, quienes los aportan desean conocer la rentabilidad de las investigaciones. Finalmente, también cabe resaltar que la producción del conocimiento es un proceso asimétrico, marcado por diferentes umbrales de productividad o citación por ejemplo, por lo que tiene una gran relevancia la identificación de los agentes científicos más productivos o de mayor impacto [109].

En este sentido, la Bibliometría se ha consolidado como la disciplina de referencia para la evaluación cuantitativa de la investigación y el diseño de las políticas científicas [110].

1.3.1 Concepto de bibliometría

La Bibliometría tiene por objeto el tratamiento y estudio de datos cuantitativos procedentes de las publicaciones científicas. El término Bibliometría fue propuesto por Alan Pritchard en 1969, quien la definió 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”. Este concepto sustituyó al término de Bibliografía Estadística utilizado hasta entonces que fue introducido por Hulme en 1923, ya que éste último podía generar confusión al aludir también a las referencias bibliográficas referidas a la disciplina de la Estadística. (Hulme, 1923; Pritchard, 1969) [111,112].

Los primeros estudios bibliométricos aparecen a principios del siglo XX, y se trata de recuentos manuales de publicaciones científicas. A partir de los años sesenta, experimentó un gran auge la denominada “Ciencia de la Ciencia”, surgida de la confluencia de la documentación científica, la sociología de la ciencia y la historia social de la ciencia, cuyo objeto era estudiar la actividad científica como fenómeno social y mediante indicadores y modelos matemáticos. Esta área dará origen a lo que hoy día se conoce como “estudios sociales de la ciencia” campo de carácter claramente interdisciplinario, que se nutre de los recursos técnicos y conceptuales de distintas disciplinas, entre las cuales se encuentra la Bibliometría [109].

La Bibliometría ha experimentado un gran auge y desarrollo facilitado por los avances técnicos y sus variadas áreas de aplicación. En la actualidad, el campo “estrella” de aplicación de la Bibliometría es la evaluación de la investigación en relación con las políticas científicas. Su utilidad en esta área explica el auge experimentado por los estudios bibliométricos en las últimas dos décadas. Así, por ejemplo, y centrándonos específicamente en el ámbito de las Ciencias de la Salud, una búsqueda en la base de datos Medline del término “Bibliometric*” sin incluir ningún otro concepto de la amplia terminología específica de la disciplina, ofrece como resultado más de 7.000 documentos, con un notable crecimiento desde la década del 2000 [113].

Al impulso de la Bibliometría ha contribuido de forma decisiva que esté apoyada por las dos principales bases de datos bibliográficas multidisciplinares internacionales, las bases de datos de la Web of Science y Scopus, que incluyen junto a la información bibliográfica 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 que se considera que son las revistas científicas de mayor prestigio, visibilidad o impacto en sus respectivas disciplinas, el *Journal Citation Reports* (<http://thomsonreuters.com/journal-citation-reports>) y *Scimago Journal and Country Rank* (<http://www.scimagojr.com>).

Asimismo, 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 estos rankings destacan el Ranking Académico de las Universidades del Mundo (Academic Ranking of World Universities - ARWU) publicado desde 2003 por la Universidad Jiao Tongde Shanghái de China (<http://www.shanghairanking.com>), el CWTS Leiden Ranking, publicado desde 2009 por el Centre for Science and Technology Studies de la Universidad de Leiden (<http://www.leidenranking.com>).

La Bibliometría se ha convertido en la actualidad en una poderosa herramienta analítica que permite determinar con precisión el desarrollo de las actividades científicas, identificando fortalezas y debilidades y monitorizando la evolución diacrónica de las diferentes disciplinas o líneas de investigación [114,115].

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. En primer lugar, cabe resaltar el hecho de que la metodología bibliométrica empleada ofrece un método objetivo y reproducible, que permite identificar los temas de mayor relevancia e interés, sin ningún tipo de selección previa o condicionamiento subjetivo basado en los conocimientos previos o la percepción del investigador que efectúa el análisis y valora la literatura existente. En segundo lugar, hay que destacar que la Bibliometría permite tratar un mayor volumen de documentos frente a las revisiones cualitativas, que necesariamente han de estar basadas en una selección previa

de los documentos y que vienen determinadas por la capacidad del investigador de conocer y estar al día de los avances y trabajos publicados en su campo de conocimiento, algo cada vez más difícil dado el enorme crecimiento de la Ciencia y su carácter multidisciplinar. Y en tercer lugar, queremos resaltar el hecho de esta aproximación bibliométrica ofrece resultados diferentes, ya que permite identificar cuál es la estructura cognitiva del área de conocimiento estudiada, a partir del análisis de los vínculos relacionales y de conocimiento compartidos, lo que resulta mucho más complejo a nivel cualitativo, donde se analiza o evalúa el aporte individual de cada uno de los documentos o autores en cuestión al área de conocimiento estudiada, orientando el análisis a determinar la incidencia que para el desarrollo de la disciplina o área de conocimiento han tenido determinadas ideas, corrientes de pensamiento o métodos de investigación [116]

En la coyuntura actual, entre los principales peligros que amenazan a la bibliometría se encuentran:

- Caos terminológico.
- Tendencia a la dispersión de la disciplina.
- Uso acrítico de los indicadores bibliométricos fuera de las fronteras de la especialidad.
- Ausencia de un cuerpo sólido de doctrina.
- Escasa implantación de la Bibliometría en los currícula.
- Predominio de las aplicaciones sobre la investigación básica [117]

1.3.2. Las publicaciones científicas.

Una de las premisas básicas del desarrollo de la Ciencia es la validación pública del nuevo conocimiento por parte de la comunidad científica. Ello se realiza a través de la publicación formal de los resultados de las investigaciones. Existen al menos tres razones por las que es necesario publicar: porque una investigación no concluye hasta que no se publican los resultados; porque constituye el modo de validar el conocimiento mediante el sistema de revisión por expertos (*peer review*); y porque la publicación permite dar a conocer el trabajo al resto de la comunidad investigadora, propiciando así la posibilidad de replicarlo y utilizarlo para profundizar en el conocimiento sobre la materia. Para validar, difundir, evaluar y comparar la investigación científica es necesario publicar, particularmente en revistas científicas.

Las revistas científicas constituyen el vehículo a través del cual se hace público y se difunden los resultados de las investigaciones, además de establecer la prioridad de los descubrimientos o de la difusión de las ideas y el reconocimiento de los autores. Todo descubrimiento o avance de relevancia en cualquier disciplina o área de conocimiento se da a conocer a través de trabajos publicados en revistas científicas, por lo que el estudio de estas publicaciones permite conocer el desarrollo de la Ciencia e identificar los principales agentes científicos responsables de las mismas. La Bibliometría se ha configurado como una disciplina científica a partir del análisis de las publicaciones científicas que ha establecido una serie de patrones estadísticos regulares asociados a la producción y consumo de la literatura científica; también ha desarrollado una toda una serie de indicadores cuantitativos para describir y analizar las características bibliográficas de un conjunto de documentos analizados (por ejemplo la producción científica de una institución, disciplina o país) o para la evaluación de las actividades científicas y de los agentes involucrados en las mismas [118,119].

1.3.3 Principales indicadores bibliométricos

Existen varias definiciones de indicadores bibliométricos pero una de las más claras es la de I. Gómez y M. Bordons que los definen de la siguiente manera: “Son datos estadísticos deducidos de las publicaciones científicas. Su uso se apoya en el importante papel que desempeñan las publicaciones en la difusión de los nuevos conocimientos, papel asumido a todos los niveles del proceso científico” [109].

La importancia de la investigación biomédica para el desarrollo científico de los países y para el bienestar de su población es un hecho incuestionable en la actualidad. Sin embargo, también es una realidad que la investigación conlleva cada vez más costes, por su creciente especialización y complejidad, véase por ejemplo el caso de la investigación en genoma humano, y que los recursos económicos que pueden destinarse a ella son limitados. En este contexto, es fácil entender el creciente interés que muestran los países más desarrollados por los estudios de evaluación de su actividad investigadora tanto en el área biomédica como en las restantes disciplinas. Los estudios sobre los recursos destinados a la investigación (estudios de «input») permiten conocer el esfuerzo investigador que realizan los países. Estos estudios se basan en datos sobre personal científico, inversiones en investigación y desarrollo (I+D), y otros indicadores definidos en

el denominado “*Manual de Frascati*”, punto de referencia metodológico para medir y conceptualizar las actividades científicas y tecnológicas, publicado y revisado periódicamente por la OCDE. Pero cada vez existe un mayor interés por complementar los estudios de «input» con el análisis de los resultados de la investigación (estudios de «output»). Aquí es donde tienen cabida los indicadores bibliométricos, que se basan en datos extraídos de las publicaciones científicas asumiendo, que el resultado de la investigación es nuevo conocimiento que se da a conocer a través de publicaciones. Los estudios bibliométricos aportan una interesante visión de la actividad científica del propio país, así como de su situación en el contexto internacional, todo lo cual supone una información básica para facilitar la toma de decisiones de los responsables de la política científica. Tradicionalmente, la información sobre la situación de la ciencia ha sido siempre proporcionada por los propios científicos. Existe un procedimiento de autoevaluación dentro de la ciencia por el que la calidad del trabajo de los investigadores es evaluada por el resto de la comunidad científica. Dentro de cada área los expertos revisan la calidad de los manuscritos enviados a las revistas científicas para su publicación (*peer review*).

También se forman paneles de expertos que evalúan las solicitudes de ayudas a la investigación de los grupos y la carrera profesional de los investigadores de cara a gratificaciones, promociones o concesión de premios. El juicio de los expertos ha demostrado ser hasta la fecha el método más apropiado para valorar el grado de desarrollo de un determinado campo de investigación y la calidad de las aportaciones concretas al área de los distintos científicos o grupos. No obstante, el sistema presenta algunas limitaciones, entre las que se puede citar su carácter subjetivo, su elevado coste y su aplicación limitada a pequeñas unidades. Pero, además, las necesidades de la política científica van más allá de las opiniones de los expertos. Los gestores demandan evaluaciones globales de la actividad científica, en todas las áreas, y de la forma más estructurada posible. En este contexto se explica el éxito de los indicadores bibliométricos aplicados a la evaluación científica, ya que se presentan como indicadores objetivos de output, que no pueden reemplazar al juicio de expertos, pero que lo complementan con éxito. En la actualidad, los indicadores bibliométricos o de producción científica se aceptan como un indicador válido de los resultados de la investigación, junto a otros indicadores como patentes o nuevos productos en las áreas más tecnológicas. Como ejemplo del grado de aceptación que han alcanzado se puede mencionar su inclusión en los informes que

sobre la situación de la ciencia y la tecnología se emiten periódicamente en los países más desarrollados, donde complementan la información aportada por los indicadores de input más tradicionales (recursos humanos, gastos en I+D).

Es el caso de los “*Science and Engineering Indicators*” de los EE.UU., los “*Science & Technologie Indicateurs*” publicados por el *Observatoire des Sciences et des Techniques* (OST) francés, o el “*European Report on Science & Technology Indicators*” editado por la Unión Europea.

Los indicadores bibliométricos proporcionan información sobre los resultados del proceso investigador, su volumen, evolución, visibilidad y estructura y se pueden clasificar en indicadores de actividad (cuantitativos) y de impacto (cualitativos) [120]. El empleo de los indicadores bibliométricos presenta una serie de ventajas frente a otros métodos utilizados en la evaluación científica, al tratarse de un método objetivo y verificable, cuyos resultados son reproducibles. Además, estos indicadores se pueden utilizar para analizar un gran volumen de datos [121].

Una de las clasificaciones más extendidas agrupa los indicadores bibliométricos en las siguientes categorías:

- De producción: recuento del número de publicaciones científicas de un autor, grupo de investigación o institución. Estos indicadores sólo aportan información sobre la cantidad de las publicaciones pero no sobre su calidad.
- De circulación: miden el número total de publicaciones en bibliotecas y bases de datos
- De dispersión: análisis de las publicaciones sobre un tema o área entre las diversas fuentes de información. Permite conocer si los trabajos de un área específica se concentran en pocas o en muchas revistas. — De uso de la literatura científica: Miden el número de publicaciones y el número de referencias que se incluyen en las publicaciones. Cada editorial tiene sus propias normas de publicación y el número de referencias bibliográficas que se pueden incluir en un artículo difiere de una revista a otra.
- De colaboración: Estos son los que evalúan la colaboración entre autores e instituciones. El indicador más utilizado para valorar la colaboración entre autores es el índice de coautoría que es un promedio del número de autores que

firman los documentos y que permite determinar el tamaño de los grupos de investigación. Otro indicador es la tasa de documentos en colaboración, que es la proporción de documentos firmados por más de un autor. En cuanto a la colaboración entre instituciones es importante determinar tanto el grado como el tipo de colaboración que se establece que se puede saber a través de los indicadores de colaboración nacional e internacional.

- De obsolescencia de la literatura científica: miden la vida media de un artículo a través de la antigüedad de las referencias bibliográficas incluidas en la bibliografía de ese trabajo, o por extensión del conjunto de trabajos publicados en una revista científica o en una disciplina. La vida media depende de su área temática, con ámbitos con una rápida obsolescencia o envejecimiento de la literatura (el nuevo conocimiento sustituye rápidamente al anterior) y otros con un envejecimiento más lento.
- Indicadores de citación o impacto. Miden el grado de relevancia de un trabajo a partir del recuento del número de citas que ha recibido. Los denominados “*hot papers*” son aquellos documentos que en un periodo muy corto son muy citados y los clásicos son aquellos que durante muchos años siguen siendo citados [122]. Por extensión también se aplica para medir la relevancia de las revistas científicas, cuantificando el número de citas que han recibido el conjunto de trabajos que han publicado, objetivado a través del indicador como Factor de Impacto [123,124].

El Factor de Impacto (FI) o también llamado índice de impacto de una revista fue creado por *Eugene Garfield* quien en 1955 publicó un artículo en la revista *Science* en el que proponía un método para comparar revistas y evaluar la importancia relativa de una revista dentro de un mismo campo científico con el fin de ayudar a los científicos a seleccionar la revista con más repercusión tanto a la hora de publicar artículos como a la hora de leerlos. El FI de una revista es el número de veces que se cita por término medio un artículo publicado en una revista determinada en un periodo de dos años. El FI se publica anualmente a través del *Institute of Scientific Information* (ISI), empresa creada también por Garfield en 1955 aunque hasta 1960 no pasa a denominarse así. *Garfield* también es el creador del *Science Citation Index* (SCI) que pretende ser una base de datos que recoge la información básica de las revistas más importantes en el campo de las ciencias aplicadas y sociales. También es creador del *Journal Citation Reports* que es una

herramienta objetiva y sistemática de evaluación de todas las revistas incluidas en el SCI con el fin de poder compararlas. Anualmente se evalúan más de 2.000 títulos de revistas y sólo se seleccionan alrededor del 10-12% de todas ellas. Además, la cobertura actual está constantemente bajo revisión. Las revistas indexadas están monitorizadas para asegurar que mantienen los estándares y la relevancia que se les exigió inicialmente para poder ser indexadas [122].

Para que una revista sea incluida en el SCI ha de cumplir una serie de requisitos:

- Puntualidad con las fechas de publicación (diferente para las publicaciones *on line* que para las de papel).
- Las revistas deben ser en inglés o por lo menos su información bibliográfica tiene que estar en inglés.
- El proceso de selección de artículos tiene que ser a través de la revisión por pares para asegurar la calidad general de la investigación y la integridad de las referencias citadas.
- Las referencias citadas tienen que estar en alfabeto romano.
- Se busca también la diversidad internacional de los autores de los artículos.
- Se analiza también el número de citas que recibe la revista incluyendo las autocitas [122].

El uso del FI tiene una serie de ventajas y desventajas. Las principales ventajas son que es universal, fácil de usar y entender. En cuanto a las críticas al FI encontramos que el número de citas no mide la calidad del artículo, que el periodo de cálculo de dos años sólo se puede utilizar en las áreas con un rápido envejecimiento de la bibliografía, que el índice de impacto de las revistas se utiliza para evaluar autores, que el tamaño de la comunidad científica al que sirve una revista afecta a su índice de impacto, o que las áreas más clínicas presentan factores de impacto más bajos, entre otras.

Otro de los indicadores cuya utilización ha tenido un mayor éxito en fechas recientes es el *índice h* de Hirsch. En 2005 el físico estadounidense *Jorge Hirsch* publicó un nuevo método para evaluar la actividad científica de un investigador para cubrir las deficiencias que tenía la utilización del FI de las revistas para la evaluación individual de los investigadores. Se trata de un método que consiste en simplemente 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. Este método, también tiene una serie de ventajas, como que es universal; fácil de usar y de entender; y permite crear índices de referencia h_R . Entre los inconvenientes más importantes encontramos que la cantidad de citas no refleja la calidad de un trabajo, depende del tamaño de la población de los científicos que trabajan en un determinado tema, que los temas de moda tienen más probabilidad de tener un índice h más alto, o que los autores pueden publicar sobre otras disciplinas que no sean su especialidad y recibir muchas citas [122,125,126].

1.3.4 Análisis de redes en ciencias de la salud

En el epígrafe anterior se ha expuesto cómo la Bibliometría se ha configurado a lo largo del s. XX como una metodología de investigación basada en la cuantificación de los elementos bibliográficos de las publicaciones científicas, con el propósito de realizar inferencias a diferentes niveles analíticos (individuos, instituciones, países o ámbitos temáticos o disciplinas en su conjunto) acerca de la actividad científica y el desarrollo de la Ciencia, utilizando para ello indicadores bibliométricos. Pero también son cada vez más habituales la generación de representaciones visuales, mapas de la ciencia, para analizar las estructuras e interrelaciones entre los agentes científicos que la producen, transmiten y utilizan, integrando junto a los conceptos y metodologías propias de la Bibliometría otras aportaciones, particularmente las procedentes del análisis de redes [127,128].

El análisis de redes parte del estudio de los vínculos existentes o las características comunes que comparten un conjunto de individuos, agentes o elementos, con el objeto de analizar las estructuras emergentes que resultan de esas relaciones o atributos compartidos. Los fundamentos teóricos y conceptuales del análisis de redes integran aportes matemáticos y de la teoría de grafos, de la Antropología o de la Sociología, entre otras disciplinas. Se trata de una metodología cuyo postulado principal es que la estructura resultante de un análisis de la red de relaciones puede constituir una mejor fuente de explicación para interpretar el funcionamiento del sistema analizado que las conductas o atributos de los individuos que las conforman de forma aislada. Esa estructura no es observable directamente a partir de los datos, sino que requiere de un proceso de tratamiento y posterior análisis.

El análisis de redes se ha configurado a lo largo del s. XX como un área de conocimiento interdisciplinar con entidad propia, que se ha ido nutriendo del aporte de diferentes investigadores y escuelas que han analizado las propiedades de las interrelaciones y de los diferentes tipos de redes [129-134]. La potente capacidad analítica del análisis de redes, ha favorecido su utilización con muy diferentes propósitos: para analizar la estructura, funcionamiento o interacciones sociales entre individuos u organizaciones; para identificar y caracterizar redes de comunicación; determinar los mecanismos de generación y transmisión del conocimiento; la difusión de información e innovaciones; estudios relacionados con el “capital social” u oportunidades de los actores, individuos u organizaciones para poder acceder a determinados recursos, fundamentalmente aquellos de tipo inmaterial, como información; para analizar la propagación de enfermedades infecto-contagiosas como el SIDA-VIH; para identificar las élites dentro de comunidades; para el análisis de interacciones económicas; estudiar movimientos sociales; interacciones entre individuos; analizar los vínculos propiciados por el desarrollo de Internet y un largo etcétera. También el análisis de redes se ha aplicado al estudio de diferentes aspectos relacionados con el proceso de comunicación y difusión del conocimiento científico, ya que este tipo de análisis aplicado a elementos de la literatura científica, como las coautorías de las publicaciones, permite identificar y caracterizar la estructura social, el grado de interrelación e influencia de los agentes y grupos que conforman la comunidad científica [135-137]. La utilización del análisis de redes para el estudio de la colaboración científica ha cobrado un importante desarrollo a lo largo de los últimos años [138], complementando las aproximaciones que desde los años 70 se vienen realizando desde el ámbito de la Bibliometría a partir de las aportaciones iniciales de Price retomadas por Crane en relación con el concepto de “colegios invisibles” y los análisis de las redes de citación y cocitación [139-144]. Asimismo, esta metodología se ha extendido a otras esferas como los análisis temáticos y de las interrelaciones semánticas de palabras y conceptos a partir de su co-ocurrencia en los documentos [145,146], aspecto objeto de atención en el presente estudio.

1.3.5 Estudios bibliométricos en medicina en nuestra área

Los estudios bibliométricos se basan en una serie de documentos recuperados de distintas bases de datos, generalmente internacionales. De entre ellas la más utilizada es

MEDLINE [155]. Ésta es una base de datos que tiene la ventaja del acceso gratuito y que tiene un sistema de búsqueda homogéneo, exhaustivo y preciso: el lenguaje MeSH o de descriptores. 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.

En los últimos años se está generalizando el uso de otras bases de datos, particularmente las bases de datos de la “*Web of Science*” gracias al acceso suministrado por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) a instituciones públicas nacionales relacionadas con las actividades de investigación. Esta base de datos además incorpora la base de datos MEDLINE y tiene la ventaja que incluye la dirección institucional de todos los firmantes del artículo y permite identificar las citas recibidas por cada uno de los documentos recuperados o en relación con los autores.

Una tercera base de datos que se está empleando recientemente es la base SCOPUS. 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. Pero tiene la limitación de que se trata de una base de datos de pago y no todas las instituciones la pueden tener disponible.

Hay otras bases de datos como EMBASE que se emplea en menor medida en estudios bibliométricos. Y a nivel nacional está el Índice Médico Español, una base de datos que incluye las revistas nacionales y que están escritas en español, si bien no está actualizada y realmente es difícil exportar la información para realizar estudios bibliométricos, habiendo quedado como un producto bibliográfico de interés histórico de la literatura no cubierta por las bases de datos anteriormente mencionadas.

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. Por solo citar a título de ejemplo algunas de las investigaciones, se han llevado a cabo sobre enfermedades concretas como la tuberculosis [147,148], la cardiopatía isquémica y factores de riesgo cardiovascular [149], enfermedad de Chagas

[150,151], infección por VIH [152] etc. así como áreas de conocimiento generales como enfermedades infecciosas[153], cardiovasculares[154], 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” o “Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica” [156-158] o “Gastroenterología y Hepatología”.

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 [160-163]. Disponemos de ejemplos en el campo de las enfermedades infecciosas, cardiovasculares, reumatológica [154], etc.

En los últimos años dentro de la investigación empleando herramientas bibliométricas se han incorporado estrategias de colaboración y participación de redes. La producción bibliométrica en enfermedades infecciosas en nuestro entorno es bastante amplia [164-166], existiendo también en otros campos como la dermatología [167].

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2.1. Hipótesis

- Los AHP se van a comportar epidemiológica y clínicamente de forma diferente en población ≥ 65 años respecto a los más jóvenes.
- La producción científica de una entidad clínica clásicamente reconocida no tiene una trascendencia en la producción científica en forma de ensayos clínicos pero sí, como casos clínicos, series de casos y cohortes de casos.

2.2. Objetivos

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas, y diagnósticas de los abscesos hepáticos piógenos en población geriátrica (≥ 65 años).
2. Analizar las diferencias clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los abscesos hepáticos piógenos en población geriátrica con los adultos menores de 65 años.
3. Evaluar la mortalidad hospitalaria de los absceso hepáticos piógenos.
4. Estudiar la producción científica sobre abscesos hepáticos mediante indicadores bibliométricos de las publicaciones indexadas en la base de datos Medline entre 2001 y 2015.

3. MATERIAL Y MÉTODOS



3.1 Material y métodos para los objetivos 1, 2 y 3.

3.1.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico.

3.1.2 Lugar del estudio

Se incluyeron todos los pacientes con absceso hepático ingresados en el Hospital Clínico de San Juan de Alicante y en el Hospital General de Alicante entre Mayo de 2008 y Diciembre de 2015.

3.1.3. Pacientes del estudio

Para la identificación de los pacientes se utilizó el registro de la base de datos “conjunto mínimo básico de datos” (CMBD) de ambos hospitales. El código de clasificación de enfermedades (CIE)-9 evaluado como absceso hepático piógeno fue el 572.0. El código 572 es un código genérico que incluye absceso hepático y secuelas de hepatopatía crónica, por eso se restringió la búsqueda al 572.0. El código 006.3 (absceso hígado por ameba) no fue incluido en el estudio.

Se definió como absceso hepático piógeno en este estudio como aquella lesión ocupante de espacio hepática con un origen piógeno o fúngico. Únicamente se incluyeron en el estudio los AHP.

3.1.4 Variables analizadas

Como variables se recogieron:

- Datos demográficos:
 - Edad.
 - Sexo.

- Factores de riesgo:
 - Hepatopatía crónica previa.
 - Trasplante hepático, renal o cardíaco.
 - Infección por el VIH.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
 - Neoplasia.

- Variables clínicas:
 - Dolor abdominal.
 - Fiebre.
 - Ictericia.

- Variables de laboratorio.
 - Hemoglobina.
 - Leucocitos totales.
 - Bilirrubina total.
 - Fosfatasa alcalina.
 - Gamma glutamil transferasa.
 - Proteína C reactiva.

- Variables radiológicas
 - Realización de ecografía.
 - Resultados de la ecografía: número de lesiones, tamaño de las mismas y localización.
 - Realización de TAC abdominal.
 - Resultados de la TAC: número de lesiones, tamaño de las mismas y localización.
 - Realización de RMN.
 - Resultados de la RMN: número de lesiones, tamaño de las mismas y localización.

- Variables microbiológicas
 - Resultados de los hemocultivos.

- Resultados de los cultivos del absceso hepático.
- Variables evolutivas
 - Complicaciones
 - Shock séptico, se definió como cuadro séptico con hipotensión mantenida a pesar de fluidoterapia intensiva.
 - Derrame pleural se definió como la presencia de líquido en el espacio pleural, objetivada mediante imagen radiológica.
 - Fracaso renal, se definió como el empeoramiento de la función renal valorable mediante el aclaramiento de creatinina en relación con el absceso.
 - Complicaciones cardíacas, en las que se incluyeron insuficiencia cardíaca, arritmia que precisó medicación específica etc.
 - Trombosis venosa profunda.
 - Trombosis de la vena porta.
 - Complicaciones bilio-pancreáticas, en las que se incluyó infecciones en relación con el proceso del absceso hepático y su ingreso (neumonía nosocomial, infección del tracto urinario...).
 - Hiponatremia definida como un sodio plasmático menor de 130 mEq/l.
 - Anafilaxia definida como una reacción inmune generalizada secundaria a la administración de un fármaco.
 - Peritonitis bacteriana.
 - Diarrea aguda.
 - Hematoma abdominal definido como la presencia de sangre en la cavidad o pared abdominal.
 - Otras variables evolutivas fueron:
 - Mortalidad hospitalaria, definida como toda aquella muerte que se produjo en relación con el absceso hepático durante el ingreso.
 - Estancia hospitalaria, se definió como los días entre la fecha de ingreso y la fecha de alta.
 - Dosis y fármacos empleados durante el ingreso.

3.1.5 Definición de variables

A continuación se recoge la definición de las variables más relevantes analizadas en el estudio:

- Origen o tipo de absceso. El absceso o tipo de absceso se ha clasificado en diferentes apartados como aparece a continuación:
 - Absceso biliar; aquel absceso que tuviera que ver con una anomalía o complicación de la vía biliar, como colecistitis, colelitiasis, neoplasia de la vía biliar, portador de shunt, stent biliar, drenaje externo etc....
 - Absceso de origen portal, aquellos abscesos que tuvieran un origen en el sistema porta, como diverticulitis.
 - Absceso por contigüidad, aquellos abscesos en relación a una víscera no vía biliar, digestiva o pulmonar contigua al hígado.
 - Absceso arterial, aquellos que tuvieran un HC positivo con un foco no abdominal, como endocarditis.
 - Absceso traumático, aquellos cuyo origen estuviera en relación con un traumatismo o una intervención abdominal no relacionada con la vía biliar.
 - Absceso criptogénico o idiopático, aquellos en los que no se haya identificado alguna de las fuentes de infección indicadas anteriormente.

3.1.6 Diagnóstico por imagen.

Se tuvo en cuenta los diagnósticos por separado de ecografía, TAC y RM, y a continuación la combinación de dichas técnicas en el diagnóstico del paciente. Se definió absceso simple si únicamente presentaba un único absceso, y múltiple en caso de presentar 2 o más lesiones. El tamaño de las lesiones se evaluó como una variable continua (en cm) o categórica, (menor de 2 cm, entre 2 y 6 cm o mayor de 6 cm).

3.1.7. Diagnóstico microbiológico

Se consideró un absceso diagnosticado microbiológicamente si se identificaba un microorganismo potencialmente causante de AH en los HC o en el cultivo del AH. Se definió como infección polimicrobiana cuando se aisló más de un microorganismo responsable del absceso.

3.1.8. Análisis estadístico

Con el objetivo de conocer las diferencias entre los <65 años y los ≥ 65 años, los sujetos fueron asignados a uno de estos dos grupos. En la comparación de las variables cuantitativas se utilizaron la t de Student y la U de Mann-Whitney (según presentaran o no una distribución normal). En la comparación de las variables categóricas, se ha utilizado el test de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fischer en el caso de que el valor obtenido fuera menor a 5. Para medir la asociación se utilizó la Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Además se realizó un análisis multivariado de las variables significativas en el estudio univariado para identificar la asociación y los posibles factores de confusión para identificar los factores asociados con absceso hepático en mayores de 65 años. También realizamos múltiples análisis de regresión logística (regresión simultánea) del grupo de ≥ 65 años como variable independiente.

Se utilizó el software SPSS para Windows 22.0 (IBM inc. Nueva York) para el análisis. Se consideró un p-valor de < 0.05 como estadísticamente significativo.

3.1.9. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de investigación del Hospital Universitario de San Juan (anexo 1). Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, se eximió de la necesidad de consentimiento informado.

3.2. Material y método para el objetivo 4

3.2.1. Identificación de los documentos sobre “liver abscess”

Para la realización del estudio se escogió la base de datos Medline, ya que es la principal base de datos de referencia en Ciencias de la Salud, de acceso abierto y que permite a través del tesauro o MeSH identificar con precisión los documentos que abordan los conceptos deseados, así como los contenidos tratados en los documentos.

Para la realización de la búsqueda se identificaron a través del tesauro todos los documentos a los que se les asignó el descriptor “*Liver Abscess*”, definido como “*Solitary or multiple collections of PUS within the liver as a result of infection by bacteria, protozoa, or other agents.*” La búsqueda a través del tesauro MeSH además de recuperar todos los documentos a los que se les ha asignado el descriptor buscado, recupera los documentos a los que se les ha asignado un descriptor más específico en la estructura jerárquica del tesauro. En el caso de la búsqueda a través del descriptor “*Liver Abscess*” se han recuperado, por tanto, también los documentos clasificados como absceso hepático amebiano o piógeno. Únicamente se estableció inicialmente una limitación cronológica de los documentos publicados entre 2001 y 2015, con el propósito de obtener una visión reciente de la investigación. La búsqueda fue efectuada a través de la plataforma *Pubmed* el 10 de marzo de 2016.

3.2.2. Descarga y normalización de la información bibliográfica

Con la información bibliográfica de los documentos recuperados se confeccionó una base de datos relacional, con el propósito de efectuar un proceso de normalización y calcular los indicadores que se describen a continuación, prestando una especial atención a los siguientes campos:

- Tipologías documentales (campo *Publication Type*[PT]). A partir de la información recogida en este campo, los documentos fueron clasificados en función del tipo de material y considerando las tipologías documentales de interés clínico. Siguiendo la clasificación más extendida de las revistas científicas para presentar los contenidos que publican, cada uno de los documentos identificados fueron clasificados en función del tipo de material como *articles*, *reviews*, *letters* u otros (documentos que no es posible asignar a ninguna de las categorías anteriores, como biografías,

editoriales o noticias). Se identificaron asimismo todas las tipologías documentales asignadas a los documentos que tienen interés desde el punto de vista del diagnóstico y tratamiento clínico: *case reports*, *clinical trials (Phase I, Phase II, Phase III, Phase IV)*, *controlled clinical trials*, *evaluation studies*, *meta-analysis*, *observational studies*, *practice guidelines*, *randomized clinical trials* y *validation studies*. Es importante destacar en relación con esta clasificación documental que no todos los documentos la tienen asignada y en algunos casos se ha asignado a un mismo documento más de una tipología documental.

- Afiliación institucional (Campo *Affiliation* [AD]). Este campo recoge la información relativa a la afiliación institucional de los autores firmantes de los documentos. Para el análisis se extrajo la información relativa al país del primer autor firmante, ya que aunque desde el año 2014 se incluyen todas las afiliaciones institucionales, con el propósito de tratar y presentar la información de forma homogénea, se limitó el análisis para todo el período a la primera afiliación institucional. El principal proceso en este campo fue identificar el país de la institución indicada, ya que no siempre estaba presente, además de unificar diferentes variantes (como por ejemplo *Korea*, *Republic of Korea* o *South Korea*).
- Descriptores (campos MeSH Terms [MH] y MeSH Subheadings [SH]). Los procesos efectuados en este caso fueron diferenciar los MeSH de los calificadores (82 descriptores auxiliares que precisan el aspecto abordado en relación con los términos MeSH) y distinguir los descriptores asignados en relación con tres conjuntos de documentos: aquellos a los que se les asignó el descriptor "*Liver abscess*" y aquellos a los que se les asignó "*Liver Abscess, Amebic*" y "*Liver Abscess, Pyogenic*". En relación con este último descriptor conviene llamar la atención acerca del hecho de que fue introducido de forma diferenciada el año 2005, por lo que no es posible identificar los documentos publicados con anterioridad a esa fecha que quedan englobados bajo el descriptor más genérico "*Liver Abscess*".

3.2.3. Obtención de indicadores

A) Indicadores bibliométricos de producción científica.

Para el análisis de la actividad científica en el área, se determinaron el número de documentos publicados por año, revista de publicación, tipologías documentales, abordaje clínico del estudio y países firmantes de los documentos. Ello permite obtener una visión acerca de la actividad científica en el área, cuáles son los canales (revistas científicas) a través de los cuales se difunden los trabajos, el peso de las diferentes tipologías documentales y los países que lideran la investigación, con carácter general y en función de los diferentes tipos de abscesos hepáticos.

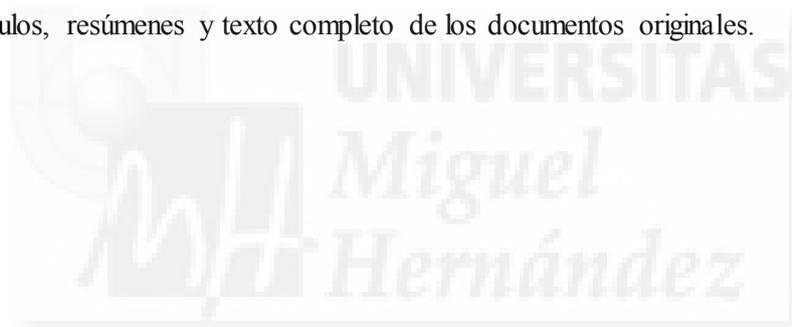
B) Análisis temático.

Para caracterizar a nivel temático el desarrollo de la investigación en el área analizada, se determinó la frecuencia de los descriptores asignados a los documentos agrupados en tres conjuntos: el genérico "*liver abscess*" y los específicos amebiano y piógeno. Se construyó asimismo un mapa temático para analizar las interrelaciones entre los descriptores y las agrupaciones de los mismos, es decir los núcleos de investigación existentes y las diferentes orientaciones o especializaciones de la investigación. Para ello, se siguió el siguiente proceso:

- Determinación de la co-ocurrencia de los descriptores asignados a los documentos y generación de una matriz de valores absolutos. La asignación conjunta de dos descriptores a un mismo documento implica una afinidad temática entre los mismos, ya que ambos aspectos son tratados simultáneamente en el mismo trabajo, pudiendo tratarse por ejemplo un procedimiento diagnóstico en relación con una enfermedad. Es el caso del descriptor "*Tomography, X-Ray Computed*" asociado a *Liver Abscess* en 363 documentos en el presente estudio, tratándose por tanto del principal procedimiento diagnóstico en relación con los AH.
- Eliminación de descriptores genéricos. Con el objeto de facilitar el análisis se eliminaron algunos descriptores excesivamente genéricos, que no aportan una información relevante de contenido y que presentan una elevada densidad de relaciones con el resto de descriptores, dificultando el proceso de agrupación de los descriptores en clústeres y la visualización de las interrelaciones entre los mismos. En el caso, por ejemplo, de los descriptores *liver abscess*, *human*, *male* o *female*. Se

excluyeron asimismo los descriptores referidos a grupos etarios, ya analizados en relación con su frecuencia absoluta.

- Representación visual de la red y ejecución de un algoritmo de clustering. Para establecer las agrupaciones o clústeres de descriptores existentes en el área y representarlos visualmente, se ejecutó el algoritmo de clustering implementado en el programa VOSViewer, que permite detectar las comunidades (clústers) de una red, conformadas por grupos de ítems homogéneos fuertemente interrelacionados entre sí[171].
- Interpretación de los resultados obtenidos. Dos expertos clínicos en el área estudiada realizaron una interpretación de las agrupaciones o clústeres identificados así como de los descriptores presentes en las mismas, revisando en caso necesario los títulos, resúmenes y texto completo de los documentos originales.



4. RESULTADOS



4.1. AHP en población de 65 años o mayor y su comparación con los AHP en jóvenes.

De los 102 pacientes con AHP se excluyeron 4 por tener una edad inferior a 4 años (casos pediátricos). La edad media de los pacientes fue 64.5 años \pm 15.4 años (rango de 19 a 100 años). Cuarenta pacientes presentaban una edad <65 años y cincuenta y ocho \geq 65 años. La edad media en el grupo de menores de 65 años fue 49.1 \pm 10. y en el grupo de \geq 65 fue de 79.1 \pm 7.3.

4.1.1. Comparación de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años.

En la tabla 4 se muestran las características epidemiológicas (edad, sexo), enfermedad de base y tipo de absceso de los pacientes con AHP.

La presencia de fiebre, dolor abdominal, ictericia, los antecedentes de neoplasia o colitis no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, sí que se hallaron diferencias significativas en las siguientes variables en el grupo de pacientes mayores de 65 años: sexo femenino (OR: 11,9; IC 95%: 3,7-37,7); presencia de sepsis (OR: 4; IC 95%: 1,2-16), colelitiasis previa (OR: 4,6; IC 95%: 1,6-13,5), ausencia de hepatopatía crónica (OR: 0,2; IC 95%: 0,06-0,7) y no tratarse de pacientes trasplantados.

En el grupo de los ancianos (\geq 65 años), el origen criptogénico fue el menos común (OR: 0,1; IC 95%: 0,05-0,3), mientras que el origen biliar fue el más frecuente (OR: 4,9; IC 95%: 2,0-12,1).

Tabla 4. Principales características epidemiológicas y clínicas en pacientes <65 años y ≥ 65 años con abscesos hepáticos.

| Variables | Total | | <65 años | | ≥65 años | | Odds ratio (IC 95%) | P |
|---------------------------------|-------|------|----------|------|----------|------|------------------------|--------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Sexo | | | | | | | | |
| Hombres | 61 | 82,2 | 36 | 90 | 25 | 43,1 | 1 | |
| Mujeres | 37 | 37,8 | 4 | 10 | 33 | 56,9 | 11,9 (3,7-37,7) | <0,001 |
| Características clínicas | | | | | | | | |
| Fiebre | 69 | 70,4 | 31 | 77,5 | 38 | 65,5 | 0,6 (0,2-1,4) | 0,2 |
| Dolor abdominal | 37 | 37,9 | 26 | 65,0 | 35 | 60,3 | 0,8 (0,4-1,9) | 0,6 |
| Ictericia | 27 | 72,4 | 10 | 25,0 | 17 | 29,3 | 1,2 (0,5-3,1) | 0,6 |
| Sepsis | 18 | 18,4 | 3 | 7,5 | 15 | 25,9 | 4,3 (1,2-16) | 0,02 |
| Condiciones subyacentes | | | | | | | | |
| Colelitiasis | 28 | 28,6 | 5 | 12,5 | 23 | 39,7 | 4,6 (1,6-13,5) | 0,003 |
| Hepatopatía crónica | 15 | 15,3 | 11 | 27,5 | 4 | 6,9 | 0,2 (0,06-0,7) | 0,005 |
| Neoplasias | 13 | 13,3 | 3 | 7,5 | 10 | 17,2 | 2,6 (0,7-10,0) | 0,2 |
| Trasplantados** | 5 | 5,1 | 5 | 12,5 | 0 | 0 | N,A | 0,01 |
| Colitis ulcerosa | 5 | 5,1 | 4 | 10,0 | 1 | 1,7 | 0,2 (0,01-1,5) | 0,2 |
| Tipo de neoplasia | | | | | | | | |
| Carcinoma hepatocelular | 4 | 4,1 | 1 | 2,5 | 3 | 5,2 | 3,2 (0,5-6,0) | 0,9 |
| Páncreas | 3 | 3,1 | 0 | 0 | 3 | 3,1 | NA | 1 |
| Riñón | 2 | 2,0 | 0 | 0 | 2 | 3,2 | NA | 1 |
| Colangiocarcinoma | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| Metástasis hepáticas | 1 | 1,0 | 1 | 2,5 | 0 | 0 | NA | 1 |
| Colon | 1 | 1,0 | 1 | 2,5 | 0 | 0 | NA | 1 |
| Mama | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| Fuente de origen | | | | | | | | |
| Criptogénicos | 40 | 40,8 | 27 | 67,5 | 13 | 22,4 | 0,1 (0,05-0,3) | <0,001 |
| Biliar | 43 | 43,9 | 9 | 22,5 | 34 | 58,6 | 4,9 (2,0-12,1) | <0,001 |
| Contigüidad | 6 | 6,1 | 2 | 5,0 | 4 | 6,9 | 1,4 (0,2-8,0) | 0,7 |
| Portal | 3 | 3,1 | 0 | 0 | 3 | 5,2 | NA | 0,3 |
| Arterial | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| Traumatismo | 5 | 5,1 | 2 | 5,0 | 3 | 5,2 | 1,0 (0,2-6,5) | 1 |

IC: Intervalo de confianza; NA: No aplicable

*Hepatopatía crónica: hepatopatía alcohólica (n= 7), hepatitis por virus C (n=4); esteatosis hepática (n=3); y cirrosis (n=1)

** Trasplantados*: 3 hígado y 2 riñón

4.1.2. Comparación de los procedimientos radiológicos utilizados en el diagnóstico AHP de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años.

En la tabla 5 se recoge las diferencias del proceso diagnóstico por imagen utilizado, combinación de técnicas empleadas, tamaño de la lesión y si se trata de único o múltiple el absceso.

Tabla 5. Técnicas de imagen en pacientes <65 años y ≥65 años con absceso hepático.

| | Total | | <65 años | | ≥ 65 años | | Odds ratio (IC 95%) | P |
|--|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|------------------------|------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Técnica de imagen diagnóstica | | | | | | | | |
| TAC | 83 | 84,7 | 38 | 95,0 | 45 | 77,6 | 0,2 (0,04-0,8) | 0,02 |
| Ultrasonidos | 80 | 81,6 | 30 | 75,0 | 50 | 86,2 | 2,1 (0,7-5,8) | 0,2 |
| RMN | 29 | 29,6 | 14 | 35,0 | 15 | 25,9 | 0,6 (0,3-1,6) | 0,3 |
| Combinación de técnicas de imagen | | | | | | | | |
| Eco + TAC | 47 | 48,0 | 17 | 42,5 | 30 | 51,7 | 1,4 (0,6-3,3) | 0,3 |
| Eco + TAC + RMN | 18 | 18,4 | 11 | 27,5 | 7 | 12,1 | 0,4 (0,1-1,0) | 0,05 |
| Solo TAC | 14 | 14,3 | 8 | 20,0 | 6 | 10,3 | 0,5 (0,1-1,4) | 0,2 |
| Solo eco | 8 | 8,2 | 1 | 2,5 | 7 | 12,1 | 5,3 (0,6-45) | 0,09 |
| Eco + RMN | 7 | 7,1 | 1 | 2,5 | 6 | 10,3 | 4,5 (0,5-38) | 0,1 |
| TAC + RMN | 4 | 4,1 | 2 | 5,0 | 2 | 3,4 | 0,7 (0,09-5,0) | 1 |
| Único o múltiple | | | | | | | | |
| Único | 54 | 55,1 | 34 | 63 | 20 | 50,0 | 1 | 0,4 |
| Múltiple | 44 | 44,9 | 20 | 37 | 24 | 41,4 | 0,7 (0,3-1,6) | |
| Tamaño | | | | | | | | |
| < 2 cm | 23 | 23,5 | 6 | 15,0 | 17 | 29,3 | 1 | - |
| 2-6 cm | 47 | 48 | 20 | 50 | 27 | 46,6 | 2,1 (0,7-6,2) | 0,1 |
| > 6 cm | 28 | 28,5 | 14 | 35,0 | 14 | 24,1 | 0,4 (0,1-1,1) | 0,09 |
| | media | DE | media | DE | media | DE | | |
| Diámetro | 4,8 | 3,3 | 5,6 | 3,6 | 4,2 | 3,0 | 0,9 (0,8-0,99) | 0,04 |

IC: intervalo de confianza; DE: desviación estandar

Eco: Ultrasonografía/ecografía; TAC: tomografía axial computerizada; RMN: resonancia magnética nuclear

La combinación de técnicas por imagen más utilizada fue la de ecografía abdominal más TAC (48%), seguida de la combinación de ecografía, TAC y RMN (18%). Tanto el tipo de procedimiento, como la combinación diagnóstica fue similar en los pacientes ancianos como en los jóvenes, así como si fueron AH únicos o múltiples. La única diferencia fue que el tamaño del AHP en el grupo de los ancianos fue menor ($4,2 \pm 3,0$ cm vs. $5,6 \pm 3,6$ cm; $p < 0,04$).

4.1.3. Comparación de las características analíticas de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años.

La tabla 6 muestra la comparación de los datos de laboratorio entre ambos grupos. El recuento de leucocitos, hemoglobina, FA, bilirubina total y PCR no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 6. Datos de laboratorio de pacientes <65 años y ≥ 65 años con absceso hepático.

| Variables | Valores perdidos | Total | | <65 años | | ≥65 años | | P |
|--------------------------------------|------------------|-------|------|----------|------|----------|------|------|
| | | media | DE | media | DE | media | DE | |
| Leucocitos $\geq 12,0 \times 10^9/L$ | 0:4 | 14,3 | 7,0 | 13,7 | 4,9 | 14,8 | 8,2 | 0,4 |
| Hemoglobina (g/L) | 1:4 | 12-0 | 2,2 | 12,0 | 2,1 | 12,3 | 2,3 | 0,1 |
| Fosfatasa alcalina (mg/dL) | 8:12 | 208 | 160 | 179 | 149 | 228 | 168 | 0,3 |
| Gamma glutamil transferasa (UI/dL), | 18:10 | 338 | 405 | 219 | 189 | 437 | 503 | 0,04 |
| Bilirubina total (mg/dL), | 1:8 | 1,7 | 1,7 | 1,8 | 1,9 | 1,6 | 1,6 | 0,7 |
| Proteína C reactiva (mg/dL), | 5:9 | 18,1 | 11,8 | 19,7 | 12,7 | 17,0 | 10,9 | 0,3 |

DE: desviación estándar

En el análisis comparativo únicamente se observó diferencia en la GGT, que se encontraba más elevada en el grupo de los ancianos.

4.1.4. Comparación de los procedimientos diagnósticos microbiológicos de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años.

Los principales procedimientos diagnósticos microbiológicos fueron el cultivo de las muestras obtenidas de AHP y los hemocultivos, realizados en el 42,9% de los casos, seguido por el cultivo del AHP únicamente y de los hemocultivos únicamente. La positividad en el cultivo de los AHP fue del 67,7%, mientras que en los hemocultivos fue del 33,9%. El principal microorganismo aislado como causante de los AHP fue *E. coli* (16,3%), seguida por *S. constellatus* en el 13,3%. La tabla 7 muestra la comparación del procedimiento diagnóstico microbiológico y microorganismo identificado en el laboratorio entre ambos grupos.

Tabla 7. Procedimientos diagnósticos microbiológicos y diagnóstico microbiológico de pacientes <65 años y ≥ 65 años con abscesos hepáticos.

| Variables | Total | | <65 años | | ≥65 años | | Odds ratio (IC 95%) | P |
|---|-------|------|----------|------|----------|------|------------------------|------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Procedimiento diagnóstico microbiológico | | | | | | | | |
| Sin cultivos | 19 | 19,4 | 5 | 12,5 | 14 | 24,1 | 2,2 (0,7-6,8) | 0,1 |
| Cultivo del absceso | 20 | 20,4 | 7 | 17,5 | 13 | 22,4 | 1,3 (0,5-3,8) | 0,5 |
| Hemocultivo | 17 | 17,3 | 6 | 15,0 | 11 | 19,0 | 1,3 (0,4-3,9) | 0,6 |
| Cultivo del absceso + hemocultivo | 42 | 42,9 | 22 | 55,0 | 20 | 34,5 | 0,4 (0,2-0,98) | 0,04 |
| Resultados | | | | | | | | |
| Cultivo del absceso | 44/65 | 67,7 | 21/30 | 70 | 23/35 | 65,7 | 0,8 (0,3-2,3) | 0,7 |
| Hemocultivo positivo | 20/59 | 33,9 | 9/28 | 32,1 | 11/31 | 35,5 | 1,1 (0,3-3,4) | 0,8 |
| Microorganismos | | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 16 | 16,3 | 2 | 5,0 | 14 | 24,1 | 6,0 (1,3-28,4) | 0,01 |
| <i>Streptococcus constellatus</i> * | 13 | 13,3 | 7 | 17,5 | 6 | 10,3 | 0,5 (0,7-1,7) | 0,2 |
| <i>Klebsiella spp</i> ** | 11 | 11,2 | 7 | 17,5 | 4 | 6,9 | 0,3 (0,09-1,2) | 0,1 |
| <i>Enterococcus spp</i> | 5 | 5,1 | 1 | 2,5 | 4 | 6,9 | 2,9 (0,3-26,8) | 0,3 |
| <i>Streptococcus mitis</i> | 4 | 4,1 | 3 | 7,5 | 1 | 1,7 | 0,2 (0,02-2,1) | 0,2 |
| <i>Porphyromonas spp.</i> | 3 | 3,1 | 1 | 2,5 | 2 | 3,4 | 1,4 (0,1-15,9) | 0,8 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 | 3,1 | 2 | 5,0 | 1 | 1,7 | 0,3 (0,03-3,8) | 0,4 |
| <i>Citrobacter spp</i> | 2 | 2,0 | 0 | 0 | 2 | 3,4 | NA | 0,2 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| <i>Fusobacterium spp</i> | 1 | 1,0 | 1 | 2,5 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| <i>Eikenella corrodens</i> | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| <i>Candida albicans</i> | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| <i>Magnusiomyces capitatus</i> | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| Total pacientes con cultivo positivo | 54 | 55,1 | 23 | 57,5 | 31 | 53,4 | 0,8 (0,4-1,9) | 0,7 |
| Infecciones polimicrobianas | 7 | 7,1 | 3 | 7,5 | 4 | 6,9 | 0,9 (0,2-4,3) | 0,9 |

**Streptococcus constellatus* incluye *S. constellatus*, *S. milleri*, *S. intermedius* y *S. anginosus*.

IC: intervalo de confianza; NA: no aplicable

El aislamiento de *E. coli* fue significativamente más frecuente en el grupo de los ancianos (OR: 6,0; CI 95%: 1,3-28,4). Se identificaron cuatro bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas (2 *E. coli* y 2 *K. pneumoniae*), dos de ellas en el grupo de ancianos (3,4%) y otras dos (5,0%) en el grupo de jóvenes.

4.1.5. Comparación del tratamiento y complicaciones de los pacientes de 65 años o más con pacientes menores de 65 años.

El tratamiento más comúnmente utilizado fue la combinación de antibioterapia más drenaje percutáneo (61,2%), sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. En la tabla 8 se muestra la comparación del tratamiento y de las complicaciones.

Tabla 8. Tratamiento, complicaciones y resultado de pacientes <65 años y ≥ 65 años con absceso hepático.

| | <i>Total</i> | | <i><65 años</i> | | <i>≥ 65 años</i> | | <i>Odds ratio (IC 95%)</i> | <i>P</i> |
|---|--------------|-----------|--------------------|-----------|------------------|-----------|--------------------------------|----------|
| | <i>N</i> | <i>%</i> | <i>N</i> | <i>%</i> | <i>N</i> | <i>%</i> | | |
| <i>Tratamiento</i> | | | | | | | | |
| Solo antibióticos | 31 | 31,6 | 11 | 27,5 | 20 | 34,5 | 1-4 (0,6-3,3) | 0,5 |
| Antibióticos + aspiración percutánea | 60 | 61,2 | 28 | 70 | 32 | 55,2 | 0,5 (0,2-1,2) | 0,1 |
| Antibióticos + drenaje quirúrgico ± aspiración percutánea | 7 | 7,1 | 1 | 2,5 | 6 | 10,3 | 4,5 (0,5-38,9) | 0,1 |
| <i>Complicaciones</i> | | | | | | | | |
| Cualquier complicación | 54 | 55,1 | 17 | 42,5 | 37 | 68,5 | 2,3 (1,04-5,4) | 0,04 |
| Complicaciones graves | 25 | 25,5 | 5 | 12,5 | 20 | 34,5 | 3,7 (1,2-10,8) | 0,01 |
| <i>Tipo de complicación</i> | | | | | | | | |
| Shock séptico | 14 | 14,3 | 2 | 5,0 | 12 | 20,7 | 4,9 (1,04-23) | 0,03 |
| Derrame pleural | 14 | 14,3 | 6 | 15,0 | 8 | 13,8 | 0,9 (0,3-2,8) | 0,9 |
| Fracaso renal agudo | 8 | 8,2 | 1 | 2,5 | 7 | 12,1 | 5,3 (0,6-45,3) ^p | 0,09 |
| Complicaciones cardíacas | 8 | 8,2 | 1 | 2,5 | 7 | 12,1 | 5,3 (0,6-45) | 0,09 |
| Trombosis | 6 | 6,1 | 4 | 10,0 | 2 | 2,0 | 0,3 (0,05-1,8) | 0,2 |
| Complicación biliopancreática | 5 | 5,1 | 2 | 5,0 | 3 | 5,1 | 2,1 (0,5-11) | 0,8 |
| Complicaciones infecciosas | 4 | 4,1 | 1 | 2,5 | 3 | 5,2 | 2,1 (0,2-21-2) | 0,5 |
| Hiponatremia | 4 | 4,1 | 2 | 5,0 | 2 | 3,4 | 0,7 (0,09-5,0) | 0,7 |
| Anafilaxia | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| Peritonitis | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| Diarrea | 1 | 1,0 | 1 | 2,5 | 0 | 0 | NA | 1 |
| Hematoma abdominal | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,7 | NA | 1 |
| <i>Resultados</i> | | | | | | | | |
| Muerte | 8 | 8,2 | 0 | 0 | 8 | 13,8 | NA | 0,02 |
| | media | DE | media | DE | media | DE | | |
| Días de ingreso | 19,3 | 12,8 | 19,5 | 11,9 | 18,9 | 13,5 | | 0,728 |

DE: Desviación estándar

El tratamiento empleado ya fuera la combinación de antibióticos con aspiración del absceso, antibiótico sólo o la combinación de antibiótico, aspirado y procedimiento quirúrgico fue similar en los ancianos respecto a los jóvenes. El 55,1% de los pacientes presentaron complicaciones, de las cuales el 25,5% fueron graves. La incidencia de complicaciones, graves como no graves, fue mayor en el grupo de los pacientes ancianos (OR: 2,3; CI 95%: 1,04-5,4 y OR: 3,7; CI 95%: 1,2-10,8, respectivamente). Las principales complicaciones fueron el shock séptico y el derrame pleural (14,3%). El shock séptico fue más frecuente en el grupo de mayores de 65 años (OR: 4,9; CI 95%: 1,04-23). La mortalidad en los pacientes con AHP fue del 8,2%, todos ellos en el grupo de los ancianos ($p < 0,02$). No obstante, en nuestra serie, no difieren los días de ingreso hospitalario.

4.1.6. Análisis multivariado de las variables asociadas con el AHP en mayores de 65 años

Para finalizar, en la tabla 8 se muestran las variables asociadas en el estudio multivariante en pacientes mayores de 65 años con AHP. En mayores de 65 años se encontró asociación respecto al sexo femenino (OR ajustada: 9,0; CI 95%: 1,4-56), que se tratara de AHP no criptogénicos (OR ajustada: 14,5; CI 95%: 1,6-129), ausencia de hepatopatía crónica (OR ajustada: 14; 95% CI: 1,3-155) e infección debida a *E. coli* (OR ajustada: 7,7; 95% CI: 1,03-58).

Tabla 9. Variables asociadas en el estudio multivariable en pacientes mayores de 65 años con absceso hepático.

| | <i>Odds ratio ajustada (IC 95%)</i> | <i>P</i> |
|---|---|----------|
| Sexo, mujer | 9,0 (1,4-56) | 0,02 |
| Fuente de origen: no criptogénico | 14,5 (1,6-129) | 0,02 |
| Condición subyacente: Sin existencia de enfermedad hepática | 14 (1,3-155) | 0,03 |
| Infección por <i>E. coli</i> | 7,7 (1,03-58) | 0,05 |
| Diámetro | 0,8 (0,08-1,9) | 0,1 |
| Fuente de origen: Biliar | 5,1 (0,5-58,3) | 0,2 |
| Cualquier complicación | 2,6 (0,5-12,5) | 0,2 |
| Shock séptico | 24 (0,2-3568) | 0,2 |
| Condición subyacente: colelitiasis | 2,6 (0,4-14,1) | 0,3 |
| Presentación clínica, sepsis | 0,2 (0,01-3,3) | 0,3 |
| Complicaciones graves | 1,3 (0,08-20) | 0,8 |
| Condición subyacente, trasplante hepático | NA | 0,9 |
| Muerte | NA | 0,9 |

4.1.6. Análisis general de la mortalidad

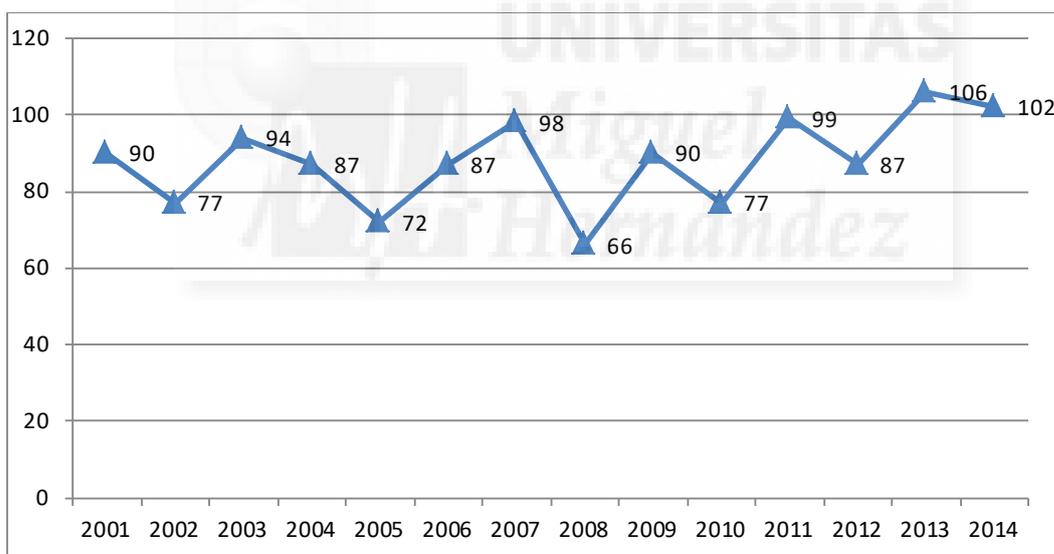
Fallecieron 8 pacientes (8,2%) por AHP, todos ellos eran mayores de 65 años. comparado con el 55,6% de los que no fallecieron ($p=0,02$), los valores de leucocitos eran significativamente superiores a los que evolucionaron favorablemente ($20,1 \pm 11,1$ vs $13,9 \pm 6,6 \times 10^6/L$) ($p=0,01$), todos cursaron con sepsis comparado con el 11,1% de los que no fallecieron y el 87,8% presentaron shock séptico comparado con sólo 7,8% de los que no fallecieron ($p<0,001$). El resto de las variables exploradas no se relacionó con la mortalidad. En el análisis multivariado, ninguna variable se relacionó con la mortalidad.

4.2. Investigación clínica en absceso hepático mediante un análisis bibliométrico y de redes de conocimiento.

4.2.1 Producción científica por años

Durante el periodo de estudio se han publicado 1278 documentos sobre AH. El número de documentos ha permanecido constante a lo largo de todo el periodo, oscilando entre los 66 documentos en el año 2008 y los 106 del año 2013, como se puede ver en la figura 5.

Figura 6. Evolución anual del número de documentos publicados sobre AH (2001-2014).



4.2.2. Producción científica por tipo de documento

El principal tipo de documento fue el artículo, que suponen el 78,2% de los documentos (n=1000); seguido a más distancia por las cartas, que se sitúan en el 11,8% (n=151); y las revisiones, que constituyen el 9,5% (n=121). Según el tipo de investigación, el 65,9% (n=842) fueron *case reports*; y tan solo el 1,2% *clinical trials* (n=16) y el 0,9% *evaluation studies*, presentando los otros tipos de estudios valores marginales. En la tabla 10 se recogen las distribuciones detalladas por año de publicación.

Tabla 10. Distribución del número de documentos publicados sobre Absceso Hepático por tipología documental y abordaje clínico (2001-2015).

| Año | Tipologías documentales | | | | | Clasificación de los documentos en función de su abordaje clínico | | | | |
|--------------|-------------------------|------------|------------|----------|-------------|---|----------------|--------------------|----------|------------|
| | Artículo | Review | Letter | Otros | TOTAL* | Case Reports | Clinical Trial | Evaluation Studies | Otros | TOTAL* |
| 2001 | 68 | 13 | 9 | - | 90 | 60 | - | - | - | 60 |
| 2002 | 60 | 8 | 8 | 1 | 77 | 48 | 1 | - | - | 49 |
| 2003 | 70 | 12 | 12 | - | 94 | 63 | 2 | 2 | 1 | 68 |
| 2004 | 67 | 16 | 4 | - | 87 | 43 | 1 | 1 | 1 | 46 |
| 2005 | 62 | 3 | 7 | - | 72 | 49 | 1 | - | - | 50 |
| 2006 | 67 | 6 | 13 | 1 | 87 | 55 | 1 | - | - | 56 |
| 2007 | 76 | 6 | 16 | - | 98 | 73 | - | 1 | - | 74 |
| 2008 | 53 | 4 | 9 | - | 66 | 37 | 1 | 2 | - | 40 |
| 2009 | 71 | 7 | 12 | - | 90 | 59 | 3 | - | - | 62 |
| 2010 | 60 | 9 | 7 | 1 | 77 | 56 | 1 | 1 | - | 58 |
| 2011 | 79 | 5 | 15 | - | 99 | 74 | - | 3 | 1 | 78 |
| 2012 | 71 | 8 | 7 | 1 | 87 | 63 | 2 | 1 | - | 66 |
| 2013 | 80 | 9 | 17 | - | 106 | 67 | 1 | - | - | 68 |
| 2014 | 77 | 12 | 11 | 2 | 102 | 64 | 2 | 1 | 1 | 68 |
| 2015 | 39 | 3 | 4 | - | 46 | 31 | - | - | 1 | 32 |
| TOTAL | 1000 | 121 | 151 | 6 | 1278 | 842 | 16 | 12 | 5 | 875 |

* La diferencia entre ambos totales responde a que no todos los documentos tienen asignada una tipología relacionada con el abordaje clínico.

4.2.3. Producción científica por revista

Los documentos se publicaron en 482 revistas diferentes. Las dos principales revistas fueron *Clinical Infectious Diseases* (n=20) y *Journal of Clinical Microbiology*(n=20), seguidas por la revista de Radiología *American Journal of Roentgenology* (n=18) y otras tres revistas de Medicina y Gastroenterología de países del sudeste asiático: *The Japanese Journal of Gastro-enterology* (n=17), *The Korean Journal of Gastroenteroly* (n=17) e *Internal Medicine* (Tokio, Japan) (n=17).

4.2.4. Producción científica por países

Por países, el primer país firmante de los trabajos fue USA (n=229), seguido de Taiwán (n=185), India (n=145), Japón (n=144), Corea del Sur (n=100) y China (n=84). En relación con el AH amebiano el primer país fue India (n=69), seguido por México (n=69) y USA (n=29). En relación con el AH piógeno Taiwán se sitúa en primer lugar (n=71), seguido por USA (n=39) y China (n=29). En la tabla 11 se recoge el número total de documentos publicados de los 15 países más productivos por tipo de absceso.

Tabla 11. Distribución de los top-15 países que han liderado un mayor número de trabajos sobre Absceso Hepático y por tipo de absceso (2001-2015).

| <i>Absceso hepático</i> | | <i>Absceso hepático amebiano</i> | | <i>Absceso hepático piógeno</i> | | TOTAL | |
|-------------------------|-----|----------------------------------|----|---------------------------------|----|--------------------|-----|
| País | N | País | N | País | N | País | N |
| EEUU | 165 | India | 69 | Taiwán | 71 | EEUU | 229 |
| Japón | 107 | México | 69 | EEUU | 39 | Taiwán | 185 |
| Taiwán | 103 | EEUU | 29 | China | 29 | India | 145 |
| República de Corea | 81 | Francia | 21 | República de Corea | 21 | Japón | 144 |
| India | 67 | Alemania | 21 | Japón | 19 | República de Corea | 100 |
| China | 53 | Japón | 18 | India | 13 | China | 84 |
| Alemania | 51 | Reino Unido | 16 | España | 11 | México | 81 |
| España | 48 | Taiwán | 12 | Italia | 8 | Alemania | 77 |
| Francia | 42 | Malasia | 10 | Turquía | 7 | Francia | 68 |
| Reino Unido | 35 | Brasil | 9 | Reino Unido | 6 | España | 63 |
| Italia | 34 | Pakistán | 9 | Alemania | 6 | Reino Unido | 57 |
| Turquía | 31 | Bangladesh | 7 | Singapur | 6 | Italia | 49 |
| Singapur | 21 | Italia | 7 | Australia | 5 | Turquía | 42 |
| Canadá | 16 | Tailandia | 6 | Francia | 5 | Brasil | 28 |
| Australia | 16 | España / Turquía | 5 | Brasil / Canadá | 5 | Singapur | 27 |

4.2.4. Principales descriptores y calificadores (subheading)

Los tres principales términos MeSH en el campo del AH (tabla 11 y 12) fueron tomografía axial computarizada “*Tomography, X Ray computer*”, seguido de agentes antimicrobianos “*anti-bacterial Agents*” y drenaje “*drainage*” (). De forma específica en relación con el AH amebiano destacan además del parásito *Entamoeba histolytica*, el antibiótico antiparasitario metronidazol “*metronidazole*”; y en relación con el AH piógeno la referencia a las infecciones por *Klebsiella* y los agentes anti-bacterianos para tratarlas. En relación con los calificadores, en el AH amebiano diagnóstico “*diagnosis*” se sitúa por delante de complicaciones “*complications*” y uso terapéutico “*therapeutic use*”; en cambio, en el caso del AH piógeno complicaciones “*complications*” se sitúa en primer lugar como el principal punto de vista de la investigación, si bien, diagnóstico “*diagnosis*” también tiene una destacada importancia. La diferente orientación, parasitológica (AH amebiano) o microbiológica (AH piógeno) de la investigación también queda reflejada en los calificadores.

Tabla 12. Distribución de los top-20 descriptores y calificadores asignados a los trabajos sobre Absceso Hepático y absceso hepático amebiano (2001-2015).

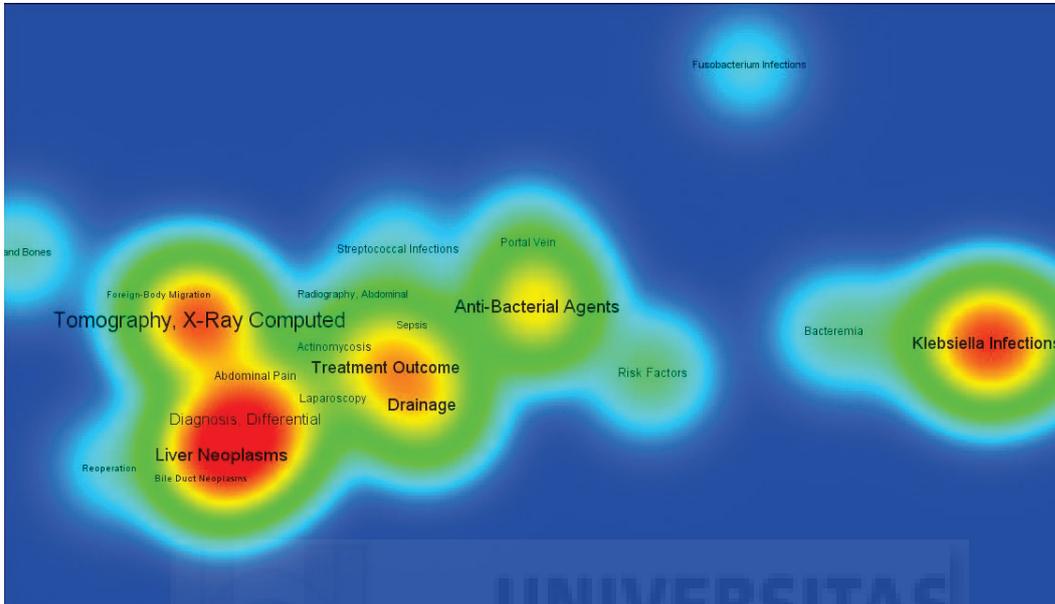
| Absceso hepático | | | | Absceso hepático, amebiano | | | |
|-----------------------------------|------|-------------------------------|-----|--------------------------------|-----|----------------------------|-----|
| Descriptor | N | Qualifier | N | Descriptor | N | Qualifier | N |
| Absceso hepático | 1278 | complicaciones | 560 | Absceso hepático, amebiano | 414 | diagnóstico | 181 |
| Humanos | 1227 | Diagnóstico | 555 | Humanos | 352 | parasitología | 172 |
| Hombre | 845 | Microbiología | 537 | Hombre | 272 | complicaciones | 106 |
| Mujer | 580 | Etiología | 495 | Entamoeba histolytica | 207 | Uso terapéutico | 104 |
| Edad media | 549 | Patología | 321 | Animales | 190 | patología | 102 |
| Adulto | 411 | Cirugía | 309 | Adulto | 146 | Terapia farmacológica | 94 |
| Mediana edad | 391 | Uso terapéutico | 307 | Mediana edad | 141 | Inmunología | 93 |
| Tomografía axial computarizada | 363 | Aislamiento y purificación | 294 | Mujer | 127 | Aislamiento y purificación | 91 |
| Agentes antibacterianos | 227 | Terapia farmacológica | 277 | Metronidazol | 76 | terapia | 75 |
| Drenaje | 194 | Terapia | 274 | Cricetinae | 67 | etiología | 72 |
| Resultado, tratamiento | 181 | radiografía | 248 | Diagnóstico, Diferencial | 62 | genética | 67 |
| Diagnóstico, Diferencial | 179 | métodos | 222 | Tomografía axial computarizada | 59 | epidemiología | 62 |
| Neoplasias hepáticas | 173 | Efectos adversos | 177 | Entamoebiasis | 52 | metabolismo | 59 |
| Infecciones por <i>Klebsiella</i> | 164 | ultrasonidos | 138 | edad | 51 | patogenicidad | 59 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 163 | Administración y dosificación | 97 | hígado | 48 | métodos | 58 |
| Hígado | 142 | genética | 95 | Resultado del tratamiento | 47 | sangre | 47 |
| Estudios retrospectivos | 133 | epidemiología | 91 | Anticuerpos protozoarios | 45 | radiografía | 39 |
| Animales | 131 | patogenicidad | 68 | Disenteria, amebiana | 44 | cirugía | 37 |
| Edad 80 o más | 118 | clasificación | 67 | Agentes antiprotozoarios | 43 | ultrasonidos | 36 |
| Adolescentes | 94 | secundario | 65 | Drenaje | 41 | análisis | 35 |

Tabla 12. Distribución de los top-20 descriptores y calificadores asignados a los trabajos sobre Absceso hepático piógeno (2001-2015).

| <i>Absceso hepático, piogénico</i> | | | |
|------------------------------------|----------|-------------------------------|----------|
| <i>Descriptor</i> | <i>N</i> | <i>Qualifier</i> | <i>N</i> |
| Absceso hepático, piogénico | 344 | Complicaciones | 167 |
| Humanos | 341 | Microbiología | 158 |
| Hombre | 266 | Diagnóstico | 152 |
| Mujer | 185 | Etiología | 120 |
| Mediana edad | 173 | Aislamiento y purificación | 95 |
| Edad | 139 | Uso terapéutico | 88 |
| Adulto | 128 | Terapia | 87 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 92 | Terapia farmacológica | 66 |
| Infección por <i>Klebsiella</i> | 91 | Cirugía | 64 |
| Agentes antibacterianos | 85 | Patología | 64 |
| Estudios retrospectivos | 74 | Radiografía | 56 |
| Tomografía axial computerizada | 71 | Métodos | 56 |
| Edad, 80 años o más | 69 | Epidemiología | 56 |
| Resultado, tratamiento | 64 | Mortalidad | 35 |
| Drenaje | 62 | Ultrasonografía | 32 |
| Factores de riesgo | 49 | Genética | 25 |
| Adolescente | 39 | Metabolismo | 24 |
| Diagnóstico, deferencial | 33 | Patogenicidad | 19 |
| Taiwán | 30 | Efectos adversos | 19 |
| Pronóstico | 30 | Administración y dosificación | 16 |

En la figura 7 se recoge el mapa con la representación visual general del campo analizado con los principales clústeres de descriptores y sus interrelaciones. Destaca el tratamiento diagnóstico con *Tomography X-Ray Computer*, *diagnosis diferencial* en relación con *Liver neoplasm*, el tratamiento con agentes antimicrobianos y las infecciones por *Klebsiella*, entre las que se incluye la bacteriemia.

Figura 7. Análisis de clústeres de los descriptores MeSH asignados a las publicaciones sobre Absceso Hepático (2001-2015).



4.2.5. Análisis de grupos (cluster)

Se han identificado ocho destacados clústeres en relación con la investigación sobre AH. Un clúster, con 13 ítems, está centrado en *bacterial infections*, especialmente por *Klebsiella* adquiridas en la comunidad y en diabéticos. Dos clústeres, con ocho ítems cada uno de ellos, hacen referencia a la patología hepatobiliar neoplásica y a la patología biliar no neoplásica como *Cholecystitis*. Un clúster, con siete ítems, está referido al diagnóstico diferencial del AH, a su drenaje, la *endosonography* y la *cholangiopancreatography*. Otros dos clústeres, de seis ítems, valoran los criterios de gravedad y el tratamiento. Finalmente, otros dos clústeres de cinco ítems están referidos al tratamiento antibiótico con *ceftriaxone* y *metronidazole* en un caso; y a la *laparoscopy* y la *liver cirrhosis* otro de ellos. En la tabla 13 y 14 se recogen los descriptores que se integran en cada uno de los clústeres identificados.

Tabla 14. Clústeres identificados y descriptores que se integran en cada uno de ellos en los trabajos sobre Absceso Hepático con 7 ítems (2001-2015).

| <i>Cluster 1 (13 ítems)</i> | <i>Cluster 2 (8 ítems)</i> | <i>Cluster 3 (8 ítems)</i> | <i>Cluster 4 (7 ítems)</i> |
|--|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Antígenos, bacterianos | Neoplasias vía biliar | Colecistitis | Contraset Media |
| Cápsulas bacterianas | Carcinoma, Hepatocelular | Colonoscopia | Cístico |
| Proteínas bacterianas | Ablacin catéter | Echinococcosis, Hepática | Diagnóstico, Diferencial |
| Infecciones adquiridas en la comunidad | Quimioembolización, terapéutica | Resultado Fatal | Hemangioma |
| Complicaciones diabéticas | Colangiocarcinoma | Perforación Intestinal | Mejora de imagen |
| Electroforésis, Gel, campo Pulsado | Hiperplasia Focal Nodular | Enfermedades esplénicas | Enfermedades hepáticas |
| Infecciones por Klebsiella | Hepatectomía | Tomografía axial computerizada | Sensibilidad y especificidad |
| Klebsiella pneumoniae fenotipo | Neoplasias hepáticas | Ultrasonografía | |
| Polisacáridos, Bacterianos | | | |
| Serotipaje | | | |
| Virulencia | | | |
| Factores de virulencia | | | |

Tabla 15. Clústeres identificados y descriptores que se integran en cada uno de ellos en los trabajos sobre Absceso Hepático con 6 ítems (2001-2015).

| <i>Cluster 5 (6 ítems)</i> | <i>Cluster 6 (6 ítems)</i> | <i>Cluster 5 (5 ítems)</i> | <i>Cluster 6 (5 ítems)</i> |
|--|--|---|----------------------------|
| <i>Cateterización</i> | <i>Biopsia, aguja</i> | <i>Agentes antibacterianos</i> | <i>Biopsia</i> |
| <i>Colangiopancreatografía</i> | <i>Evaluación de riesgos</i> | <i>Ceftriaxona</i> | <i>Laparoscopia</i> |
| <i>Drenaje</i> | <i>Índice de severidad de enfermedad</i> | <i>Infecciones por bacterias gram-positivas</i> | <i>Hígado</i> |
| <i>Endosonografía</i> | <i>Succión</i> | <i>Metronidazol</i> | <i>Cirrosis hepática</i> |
| <i>Stents</i> | <i>Factores temporales</i> | <i>Sepsis</i> | <i>Necrosis</i> |
| <i>Ultrasonografía, Intervencionista</i> | <i>Resultados del tratamiento</i> | | |

4. DISCUSIÓN



4.1 Discusión de los objetivos 1, 2 y 3.

Los AHP constituyen una entidad poco frecuente, pero de una reseñable morbimortalidad a pesar de los avances diagnósticos actuales. Si bien la incidencia ha permanecido estable a lo largo del tiempo, la distribución de los AHP según la edad ha sufrido una clara variación; así, en series antiguas la edad de afección más común correspondía a la tercera y cuarta décadas de la vida [2], mientras que las más actuales definen una mayor frecuencia a partir de la quinta década [8,14,16,20]; este hecho se explica por la decreciente aparición de abscesos relacionados con la apendicitis aguda como factor etiopatogénico (más frecuente en jóvenes) y a la mayor incidencia de neoplasias y enfermedades biliares complejas que se observan en los pacientes más añosos. En nuestro estudio, la edad media se sitúa en 62,49 años, apoyando los datos actuales de una mayor incidencia en pacientes de edad avanzada. Este hecho hace más importante si cabe, la necesidad de sospechar esta patología en pacientes añosos con un síndrome febril sin causa aparente, especialmente en aquellos con factores de riesgo. En nuestro grupo de paciente de 65 años o más, la edad media fue de 79.1 ± 7.3 años, más próxima a los datos de *Smoger et al.* y *Law et al.* [103,106] (aunque en el primero el corte de edad lo sitúa en los 70 años, con lo que aumenta este dato) que a otras series descritas, donde los pacientes de este grupo presentaban una edad media menor [44,102,108,168]. Esta tendencia puede permanecer al alza dada la mayor expectativa de vida en los últimos años.

En la literatura previa encontramos un predominio en el porcentaje de varones en el grupo de pacientes jóvenes con AH [103,107,108]. Este hecho se ha asociado a factores como el alcoholismo, más frecuente en varones. Esta tendencia cambia en el grupo de pacientes ancianos, con una clara importancia de la mayor expectativa de vida en las mujeres respecto a los varones. Nuestros datos vienen a corroborar esta información, pasando de un 90% de varones en los pacientes jóvenes a un 43,1% en el grupo de los ancianos.

Dentro de la etiopatogenia, nuestros datos están en concordancia con la literatura previa, destacando el origen criptogénico en los pacientes jóvenes y la patología biliar subyacente en los pacientes de edad avanzada [168,169]. En nuestro estudio también aparecen AH en pacientes trasplantados dentro del grupo de los pacientes menores de 65

años, cosa que no ocurre en el grupo de los ancianos. Cabe recordar que la edad avanzada supone una limitación para la entrada en lista de espera de trasplante hepático

En este estudio encontramos, como era de esperar, una mayor prevalencia de comorbilidades en el grupo de pacientes ancianos, como ocurre en otras publicaciones [4,8,107], especialmente la presencia de patología litiásica biliar. La presencia de coledocolitiasis fue superior en el grupo de los ancianos, mientras que, como hemos comentado anteriormente, en el grupo de los jóvenes fue más frecuente la hepatopatía crónica, ambas con significación estadística. En nuestro análisis también destaca una mayor frecuencia de neoplasias (siendo el hepatocarcinoma la más frecuente) en el grupo de los ancianos y la de EII en el de <65 años, ambas sin significación estadística. Actualmente se están investigando factores de riesgo independientes como la neumonía previa o la realización de una endoscopia digestiva alta para el desarrollo de AHP.

La etiopatogenia difiere entre ambos grupos, coincidiendo con la literatura previa, de modo que el origen criptogénico es el más frecuente entre los pacientes jóvenes, y el origen biliar en el grupo de los ancianos. Dentro de España, el estudio de Álvarez *et al.* no mostraba estas diferencias [107].

En cuanto a la presentación clínica, la triada clásica de fiebre, ictericia y dolor abdominal no suele aparecer con tanta frecuencia como en descripciones previas [14,45], A pesar de que la fiebre es el síntoma más frecuente en el grupo de los ancianos, como ocurre en otros estudios [169], su frecuencia es baja. Estos datos apoyan estudios previos que establecen una presentación atípica en estos pacientes [36,102], aunque a diferencia de estos estudios también encontramos una clínica menos florida en los pacientes jóvenes. Esta situación complica el diagnóstico, ya que hace más difícil sospechar esta patología. Donde sí encontramos diferencias significativas entre ambos grupos es en la mayor presencia de sepsis en el grupo de pacientes ancianos. Esta situación puede deberse a que en los pacientes ancianos el cuadro clínico es más larvado, lo que puede condicionar una consulta y asistencia más tardía, y por tanto, una mayor evolución del proceso. También cabe destacar la mayor morbilidad en este grupo.

Los datos de laboratorio muestran escasas diferencias entre ambos grupos. Tanto los niveles de urea y creatinina que en algunos estudios parece mayor en el grupo de los

ancianos [107,108], son similares en nuestra serie. Únicamente la GGT ha presentado valores más elevados en el grupo de los pacientes ancianos. Este hecho puede estar en relación con la mayor prevalencia de patología biliar en este grupo.

La clínica escasamente florida y los hallazgos de laboratorio poco específicos, comunes a numerosos procesos infecciosos, dificultan el diagnóstico. Es por ello que es necesario un alto nivel de sospecha para llegar al diagnóstico. Por tanto, niveles de GGT elevados en pacientes sin foco infeccioso claro y con antecedentes de patología litiásica biliar pueden sugerirnos la presencia de AH.

La ecografía es la técnica radiológica más utilizada en el diagnóstico de los AH. La ventaja de la TAC sobre la ecografía radica en la detección de colecciones de pequeño tamaño (de hasta 0,5 cm de diámetro) y la posibilidad de explorar correctamente la zona posterosuperior hepática [16]. Además, la TAC puede aportar información acerca de la existencia de una enfermedad extrahepática asociada con el AHP como apendicitis, diverticulitis, neoplasias, etc. Por todo ello la TAC se considera de elección como procedimiento diagnóstico inicial en pacientes con sospecha AHP por algunos autores [16]. Por otro lado, el uso de la TAC está limitado en pacientes embarazadas o en pacientes con enfermedad renal por la necesidad de contraste intravenoso. En los últimos años, la RMN ha sido incorporada al arsenal diagnóstico en el estudio de la patología abdominal, rivalizando con la TAC en la detección de los AHP. Como ventaja teórica sobre la TAC encontramos que proporciona una mejor información acerca de la anatomía venosa hepática; sin embargo, la relación entre un absceso y las venas hepáticas puede ser apreciada por ecografía. Las técnicas radiológicas de elección en nuestro medio han sido la ecografía y la TAC en ambos grupos. No obstante, la necesidad de completar el estudio mediante RMN parece ser más frecuente en el grupo de los pacientes jóvenes. Consideramos que este hecho se debe más al mayor porcentaje de abscesos criptogénicos en estos pacientes que a una limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes mayores. No hemos encontrado en la literatura comparaciones en las técnicas radiológicas empleadas en el diagnóstico en los pacientes ancianos respecto a los jóvenes. El AHP único ha sido la forma de presentación más frecuente en ambos grupos, y es el LHD el principal lugar de asentamiento, similar a otros estudios previos [44,107,108]. Por el contrario, el diámetro máximo presenta una mayor medida en el grupo de menores de 65 años con diferencia estadísticamente significativa. Este dato es más controvertido, ya que hay estudios que

revelan datos similares [36,107] y otros en los que el diámetro de los AH es mayor en los pacientes ancianos [44,50].

La toma de muestras no presenta diferencias significativas entre ambos grupos. La principal causa por la que no se tomaron muestras del absceso fue el pequeño tamaño del mismo. Tampoco encontramos diferencias en la positividad de los cultivos entre ambos grupos, a diferencia de otros estudios en los que la positividad era menor en el grupo de los ancianos [103]. La positividad fue mayor en los cultivos de los abscesos que en los hemocultivos, como ocurre en otras series [104,107]. Dentro de los pacientes añosos, los bacilos gram negativos son los gérmenes principalmente aislados, siendo *E. coli* el principal germen aislado en este grupo, coincidiendo con otras series [103,107,169]. Nuestros resultados son concordantes por tanto con los resultados de países de nuestro entorno y EEUU, y difieren de los resultados obtenidos en el sudeste asiático [102,104] donde *K. pneumoniae* es el principal agente causal. Sin diferencia estadística, *K. pneumoniae* se posiciona como uno de los principales patógenos aislados en el grupo de los jóvenes (el tercero en el de los ancianos). Este hecho puede indicar la progresiva importancia de este patógeno en nuestro medio, como también ocurre en otros países próximos al nuestro y EEUU [69,170]. Tampoco hemos encontrado diferencias respecto al origen polimicrobiano de los abscesos, de forma similar a estudios previos [44,103,107], aunque estudios como el de *Chen et al.* muestran una mayor proporción de cultivos polimicrobianos en los pacientes ancianos [104].

Actualmente, el tratamiento quirúrgico de los AHP ha quedado relegado a una posición secundaria, reservado para casos graves, AH múltiples, con determinadas características o tras el fracaso del DP, siendo la antibioterapia y la aspiración/drenaje del AHP las medidas terapéuticas más empleadas. En nuestra serie también hemos encontrado esta situación, sin evidenciar diferencias en el tratamiento entre ambos grupos. Esto supone, por un lado, la conveniencia de estas técnicas, y por otro, que no se ha limitado el esfuerzo terapéutico en los pacientes mayores. En nuestro estudio, estos pacientes no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la indicación de cirugía, aunque sí una mayor frecuencia, probablemente en relación a la edad, de una mayor patología biliar en este grupo.

La aparición de complicaciones, tanto graves como de cualquier tipo ha sido superior en el grupo de mayores de 65 años, especialmente el shock séptico. Este hallazgo puede ser explicado porque los pacientes mayores de 65 años presentan una mayor comorbilidad (neoplasia, diabetes mellitus, etc.), factor que se ha asociado con un peor pronóstico en pacientes con AHP. Este hecho se traduce en una mayor mortalidad en este grupo de pacientes. En la revisión de la literatura encontramos trabajos que coinciden con el nuestro en la mayor frecuencia de complicaciones y una mayor mortalidad [105,106], en cambio en otros no encuentran esta diferencia o no con significación estadística [104,107].

En cuanto a la estancia hospitalaria, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, a diferencia de otras series que apuntan a una mayor estancia en pacientes ancianos [102,104,105]. También cabe destacar el descenso de la misma en los últimos años debido a la aparición de Unidades de Hospitalización a Domicilio (UHD), que han permitido continuar el tratamiento antibiótico en el domicilio y por tanto, una mayor precocidad en el alta hospitalaria.

Nuestro estudio presenta las principales limitaciones propias de los estudios retrospectivos, especialmente puede existir un sesgo de selección y de información, ya que, en ocasiones no ha sido posible extraer toda la información necesaria.

4.2 Discusión del objetivo 4

El número de artículos publicados sobre AH presenta un carácter estable a lo largo del período estudiado, lo que es un hecho inusual, ya que generalmente se observa en la mayoría de análisis bibliométricos de diferentes enfermedades un incremento en el número de publicaciones[160].

En el área estudiada, el interés científico es más limitado, probablemente por las dificultades de aportar novedades al conocimiento de la enfermedad. Cabe resaltar como aspecto más significativo, el carácter preeminente que tiene la publicación de casos clínicos (66%), muy por encima de los valores observados en otras áreas como la investigación sobre glioblastoma (5%) [171] o sobre *maxillofacial surgery* (31%) [172], por citar sólo algunos ejemplos. Probablemente ello se explica porque es un área de

conocimiento donde la experiencia se obtiene de la casuística de casos relevantes y en donde son escasas las investigaciones en forma de ensayos clínicos de tratamiento, como queda constatado por el escaso número de ensayos clínicos identificados. Así, el número de ensayos clínicos sobre AH (1,3%) es similar al caso de la investigación sobre retinoblastoma [173], pero presenta valores por debajo de otras enfermedades como la Leishmaniasis (2%) [160] y muy alejados de áreas muy activas en relación con el desarrollo de tratamientos como la Psoriasis, que se sitúa con valores en torno al 10% [166].

La observación efectuada en el presente estudio acerca del predominio de los casos clínicos (o los estudios de caso), que no se podría haber determinado a otros niveles analíticos (producción científica de revistas o disciplinas) alerta acerca de la importancia de esta tipología documental en relación con determinadas enfermedades y sobre la necesidad de disponer de revistas específicas o que den cabida a estos contenidos para el impulso del conocimiento, pero también para fundamentar la toma de decisiones por parte de los profesionales clínicos. En este sentido, *Flyvberg* [174] llama la atención sobre algunas consideraciones erróneas que tienen en ocasiones este tipo de estudios, como el hecho de que son menos valiosos que las aportaciones teóricas o que no contribuyen al desarrollo científico de un área de conocimiento; o bien son relegadas por presentar un impacto más reducido, concluyendo que “*a scientific discipline without a large number of thoroughly executed case studies is a discipline without systematic production of exemplars, and a discipline without exemplars is an ineffective one*” [174].

A nivel de revistas, el estudio realizado ha permitido constatar la importancia del abordaje multidisciplinar en el área, ya que están presentes como más destacadas dos revistas de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, seguidas por una revista de Radiología, y luego tres revistas asiáticas, dos de Gastroenterología y otra de Medicina General e Interna.

En relación con los términos MeSH, destaca la preeminencia de los aspectos diagnósticos (especialmente mediante la tomografía) y de tratamiento (con el drenaje de las lesiones hepáticas y el tratamiento antibiótico); así como la relevancia de aspectos microbiológicos, con la entidad propia del absceso hepático por *Klebsiella* con bacteriemia. Ésta es una entidad que se ha visto más comúnmente en países del sudeste asiático, particularmente en Taiwán, *with a significant number of patients being middle*

aged diabetic men, and developing metastatic complications, especially endophthalmitis, pero también con una presencia creciente en otros países como Estados Unidos [170].

“During the past two decades, Klebsiella pneumoniae had surpassed Escherichia coli as the predominant isolate from patients with pyogenic liver abscess in Asian countries, the United States, and Europe, and it tended to spread globally” [175].

En cuanto a la distribución de países observada, se puede justificar por una combinación de factores: el papel preeminente de USA, que se sitúa como principal referente, responde a su liderazgo de la investigación a nivel mundial en todos los ámbitos científicos, sin olvidar que la mayor prevalencia de enfermedades como la *Klebsiella pneumoniae* a la que se ha hecho referencia, ha podido también despertar un mayor interés a nivel investigador; los criterios epidemiológicos justifican la presencia de ámbitos geográficos como Asia, con Taiwán, India, Japón o República de Corea como principales referentes por delante de los países europeos. Otros aspectos reseñables en el caso del AH amebiano son la preeminencia de India (que lidera la publicación de trabajos con 69 trabajos) y México (que presenta 69 de los 81 artículos de este país en esta patología), reflejo del interés de la investigación por dar respuesta a la incidencia de esta patología específica en estos países. México es un país con una gran relevancia en la investigación en el AH, tanto en el aspecto clínico y terapéutico, como en la investigación básica y en animales o en la revisión sistemática y metaanálisis de la literatura [176,177]. En la India, los casos de AH amebiano son más comunes debido a la prevalencia de la enfermedad, a la que se trata de prestar atención desde el ámbito de la investigación, como se pone de manifiesto en que es uno de los países que ha desarrollado estudios randomizados para su tratamiento [178,179].

En resumen, el presente estudio ha permitido determinar dos rasgos que difieren notablemente en relación con los análisis bibliométricos de otras patologías clínicas: la producción constante a lo largo del período 2001-2015 y el predominio de la publicación de casos clínicos (66%), que son, por tanto, la forma principal de generación y difusión del conocimiento en el área. Los aspectos relacionados con el tratamiento diagnóstico con *Tomography X-Ray Computer*, *diagnosis diferencial* en relación con *Liver neoplasm*, el tratamiento con agentes antimicrobianos y las infecciones por *Klebsiella*, entre las que se

incluye la bacteriemia, dominan la investigación, liderada por los países del Sudeste asiático junto con Estados Unidos.



5. CONCLUSIONES



5. Conclusiones

1. Los abscesos hepáticos piógenos en pacientes mayores de 65 años se presentan más frecuentemente en mujeres sin enfermedad hepática de base y con manifestaciones clínicas y analíticas similares a la población más joven, excepto la enzima gamma glutamil transpeptidasa que está más elevada en este grupo.
2. Los abscesos hepáticos piógenos en pacientes de 65 años o más no suelen tener un origen criptogénico y presentan una frecuencia de complicaciones superior a la observada en la población más joven, y en población geriátrica el principal microorganismo responsable de los abscesos hepáticos es *E. coli*
3. La mortalidad debida a los abscesos hepáticos piógenos fue superior en los pacientes con edad igual o superior a 65 años, especialmente en los pacientes que presentaban valores de leucocitos más elevados, sepsis y shock séptico.
4. La producción científica sobre abscesos hepáticos es constante a lo largo del período estudiado, hay un predominio de publicación de casos clínicos, con un predominio de estudios sobre el diagnóstico mediante tomografía computarizada, el diagnóstico diferencial con neoplasia hepática, el tratamiento con antimicrobianos y la infección por *Klebsiella*. Las publicaciones procedían en primer lugar de países del Sudeste asiático y Estados Unidos.

6. REFERENCIAS



6. REFERENCIAS

1. Longo D, Fauci A. Harrison, Manual de Medicina. 19ª Ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2016
2. Ochsner A, DeBakey M, Murray S. Pyogenic abscess of the liver. An analysis of 47 cases with review of the literature. *Am J Surg* 1938;40:292-319.
3. Mavilia MG, Molina M, Wu GY. The Evolving Nature of Hepatic Abscess: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(2):158-68.
4. Chen CH, Wu SS, Chang HC, Chang YJ. Initial presentations and final outcomes of primary pyogenic liver abscess: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:133.
5. Cosme A, Ojeda E, Zamarreño I, Bujanda L, Garmendia G, Echeverría MJ, et al. Pyogenic versus amoebic liver abscesses. A comparative clinical study in a series of 58 patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010; 102:90-9.
6. Díaz-González E, Manzanedo-Terán B, López-Vélez R, Dronda F. Absceso hepático amebiano autóctono: caso clínico y revisión de la literatura médica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:179–81.
7. Gutiérrez-Cisneros MJ, Martín-Rabadán P, Menchén L, García-Lechuz JM, Fuentes I, Gárate T, Bouza E. Autochthonous amebic liver abscess in Spain: an emerging disease? Case report and description of a PCR-based diagnostic test. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:326-30.
8. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Osterman FA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. *Ann Surg* 1996; 223:600–7.
9. Trump DL, Fahnestock R, Cloutier CT, Dickman MD. Anaerobic liver abscess and intrahepatic metastases: A case report and review of literature. *Cancer* 1978;41:682–6.
10. Tsai MS, Lee HM, Hsin MC, Lin CL, Hsu CY, Liu YT, et al. Increased risk of pyogenic liver abscess among patients with colonic diverticular diseases: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2210.
11. Jeong SW, Jang JY, Lee TH, Kim HG, Hong SW, Park SH, et al. Cryptogenic pyogenic liver abscess as the herald of colon cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:248–55.

12. Qu K, Liu C, Wang ZX, Tian F, Wei JC, Tai MH, et al. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: An increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol* 2012;18:2948–55.
13. Lai HC, Chan CY, Peng CY, Chen CB, Huang WH. Pyogenic liver abscess associated with large colonic tubulovillous adenoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:990–2.
14. Tian, LT, Yao K, Zhang XY, Zhang ZD, Liang YJ, Yin DL, et al. Liver abscesses in adult patients with and without diabetes mellitus: an analysis of the clinical characteristics, features of the causative pathogens, outcomes and predictors of fatality: a report based on a large population, retrospective study in China. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E314–30
15. Lin YT, Liu CJ, Chen TJ, Chen TL, Yeh YC, Wu HS, et al. Pyogenic liver abscess as the initial manifestation of underlying hepatocellular carcinoma. *Am J Med* 2011;124:1158–64.
16. Lardièrre-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, et al. Hepatic abscess: Diagnosis and management. *J Visc Surg* 2015;152:231-43.
17. Gao HQ, Hu CH, Yu YX, Hu S, Shi C, Wang XM, et al. Value of spectral CT-based quantitative analysis in differential diagnosis of liver cancer and liver abscess. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016;24:676-80.
18. Jorge JF, Costa AB, Rodrigues JL, Girão ES, Luiz RS, Sousa AQ, et al. Salmonella typhi liver abscess overlying a metastatic melanoma. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90:716–8.
19. Mercantini P, Virgilio E, Balducci G, Chieco PA, Romiti A, Di Rocco R, et al. Duodenobronchial fistula arising from a necrotizing liver metastasis of right colon cancer after systemic chemotherapy. *Am Surg* 2010;76:1434–6.
20. Alvarez Pérez JA, González González JJ, Baldonado Cernuda RF, Sanz Alvarez L, Carreño Villarreal G, Jorge Barreiro JI. Pyogenic liver abscesses in cancer patients. *Rev Clin Esp*. 2001;201:632-7.
21. Huang RJ, Ambrosy AP, Triadafilopoulos G. Hepatic abscess with biliary communication following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2013;58:2463–5.
22. Su XF, Li N, Chen XF, Zhang L, Yan M. Incidence and Risk Factors for Liver Abscess After Thermal Ablation of Liver Neoplasm. *Hepat Mon*. 2016;16:e34588.

23. Montvuagnard T, Thomson V, Durieux M, Mabrut JY, Marion-Audibert AM, Berthezene Y, et al. Superinfection of focal liver lesions after bile duct procedures. *Diagn Interv Imaging* 2012;93:e191–5.
24. Matthews JB, Gertsch P, Baer HU, Blumgart LH. Hepatic abscess after biliary tract procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:469–75.
25. Hiura A, Kim EC, Ikehara T, Matsumura Y, Mishima K, Ishida I. Hepatic abscess as a complication of the sump syndrome. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:231–5.
26. Brown V, Martin J, Magee D. A rare case of subcapsular liver haematoma following laparoscopic cholecystectomy. *BMJ Case Rep* 2015;2015
27. González Carrera V, Vázquez Rodríguez S, Pereiro Carbajo A, Álvarez Sánchez V, Turnes Vázquez J. Liver abscess as a delayed complication of a gastrointestinal foreign body. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:720.
28. Chong LW, Sun CK, Wu CC, Sun CK. Successful treatment of liver abscess secondary to foreign body penetration of the alimentary tract: A case report and literature review *World J Gastroenterol.* 2014;20: 3703–11.
29. Lee KT, Wong SR, Sheen PC. Pyogenic liver abscess: an audit of 10 years' experience and analysis of risk factors. *Dig Surg* 2001;18:459–65.
30. TianLT, Yao K, Zhang XY, Zhang ZD, Liang YJ, Yin DL, et al. Liver abscesses in adult patients with and without diabetes mellitus: an analysis of the clinical characteristics, features of the causative pathogens, outcomes and predictors of fatality: a report based on a large population, retrospective study in China. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E314–30.
31. López-Cano Gómez M, Laguna Del Estal P, García Montero P, Gil Navarro M, Castañeda Pastor A. Pyogenic liver abscess: clinical presentation and predictors of unfavorable outcome. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:229-35.
32. Mølle I, Thulstrup AM, Vilstrup H, Sørensen HT. Increased risk and case fatality rate of pyogenic liver abscess in patients with liver cirrhosis: a nationwide study in Denmark. *Gut.* 2001;48:260-3.
33. Tseng CW, Chen YT, Lin CL, Liang JA Association between chronic pancreatitis and pyogenic liver abscess: a nationwide population study. *Curr Med Res Opin.* 2017 Mar;33:505-10.

34. Wang YP, Liu CJ, Chen TJ, Lin YT, Fung CP. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of cryptogenic liver abscess: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1175–81.
35. Álvarez Pérez JA, González JJ, Baldonado RF, Sanz L, Carreño G, Junco A, et al. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am J Surg*. 2001;181:177-86.
36. Wi JW, Cho EA, Jun CH, Park SY, Park CH, Joo YE, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Pyogenic Liver Abscess in Elderly Korean Patients. *Korean J Gastroenterol*. 2015;66:27-32.
37. Corbella X, Vadillo M, Torras J, Pujol M, Rafecas A, Gudiol F. Presentation, diagnosis and treatment of pyogenic liver abscess: analysis of a series of 63 cases. *Enferm Infècc Microbiol Clin*. 1995;13:80-4.
38. Pang TC, Fung T, Samra J, Hugh TJ, Smith RC. Pyogenic liver abscess: An audit of 10 years experience. *World J Gastroenterol* 2011;17:1622–30.
39. Hernández JL, Ramos C. Pyogenic hepatic abscess: clues for diagnosis in the emergency room. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:567-70.
40. Liu L, Chen W, Lu X, Zhang K, Zhu C. Pyogenic Liver Abscess: A Retrospective Study of 105 Cases in an Emergency Department from East China. *J Emerg Med*. 2017;52:409-416.
41. Eroles Vega G, Mecina Gutiérrez AB, Fernández García C, Mancebo Plaza AB, Riva Jiménez IL. Liver abscess: retrospective review of 68 cases. *An Med Interna*. 2008;25:335-41.
42. Mohsen AH, Green ST, Read RC, McKendrick MW. Liver abscess in adults: ten years experience in a UK centre. *QJM*. 2002;95:797-802.
43. Halvorsen RA, Korobkin M, Foster WL, Silverman PM, Thompson WM. The variable CT appearance of hepatic abscesses. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;142:941.
44. Hsiang CW, Liu CH, Fan HL, Ko KH, Yu CY, Wang HH, et al. Clinical features and computed tomography characteristics of non-Klebsiella pneumoniae liver abscesses in elderly (>65 years) and nonelderly patients. *Yonsei Med J*. 2015;56:519-28.
45. Lübbert C, Wiegand J, Karlas T. Therapy of liver abscesses. *Viszeralmedizin* 2014;30:334–41.
46. Carrillo Nañez L, Cuadra Urteaga JL, Canelo-Aybar C, Pintado Caballero S, Gil Fuentes M. Liver abscess: clinical, imaging and management features in a 5 year

- study in the Arzobispo Loayza National Hospital. *Rev Gastroenterol Peru.* 2010;30:46-51.
47. Barrio J, Cosme A, Ojeda E, Garmendia G, Castiella A, Bujanda L, et al. Pyogenic liver abscesses of bacterial origin. A study of 45 cases. *Rev Esp Enferm Dig.* 2000;92:232-9.
 48. Lin AC, Yeh DY, Hsu YH, Wu CC, Chang H, Jang TN, et al. Diagnosis of pyogenic liver abscess by abdominal ultrasonography in the emergency department. *Emerg Med J* 2009;26:273-5.
 49. Popescu A, Sporea I, Sirlu R, Danila M, Mare R, Gradinaru Tascu O, et al. Does contrast enhanced ultrasound improve the management of liver abscesses? A single centre experience. *Med Ultrason* 2015;17:451-5
 50. Law ST, Li KK. Older age as a poor prognostic sign in patients with pyogenic liver abscess. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e177-84.
 51. Wi JW, Cho EA, Jun CH, Park SY, Park CH, Joo YE et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Pyogenic Liver Abscess in Elderly Korean Patients. *Korean J Gastroenterol.* 2015;66:27-32.
 52. Chang Z, Zheng J, Ma Y, Liu Z. Analysis of clinical and CT characteristics of patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses: an insight into risk factors of metastatic infection. *Int J Infect Dis* 2015;33:50-4.
 53. Lee KC, Lu CC, Hu WH, Lin SE, Chen HH. Colonoscopic diagnosis of amebiasis: a case series and systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:31-41.
 54. Koo HC, Kim YS, Kim SG, Tae JW, Ko BM, Lee Ti, et al. Should colonoscopy be performed in patients with cryptogenic liver abscess? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:86-92.
 55. Jeong SW, Jang JY, Lee TH, Kim HG, Hong SW, Park SH, et al. Cryptogenic pyogenic liver abscess as the herald of colon cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:248-55.
 56. Lai HC, Lin HC. Cryptogenic pyogenic liver abscess as a sign of colorectal cancer: a population-based 5-year follow-up study. *Liver Int* 2010;30:1387-93.
 57. Heneghan HM, Healy NA, Martin ST, Ryan RS, Nolan N, Traynor O, et al. Modern management of pyogenic hepatic abscess: a case series and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2011;4:80.

58. Alkofèr B, Dufay C, Parienti JJ, Lepennec V, Dargere S, Chiche L. Are pyogenic liver abscesses still a surgical concern? A Western experience. *HPB Surg* 2012;316013.
59. Lok KH, Li KF, Li KK, Szeto ML. Pyogenic liver abscess clinical profile, microbiological characteristics, and management in a Hong Kong hospital. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41:483-90.
60. Eltawansy SA, Merchant C, Atluri P, Dwivedi S. Multi-organ failure secondary to a *Clostridium perfringens* liver abscess following a self-limited episode of acute gastroenteritis. *Am J Case Rep* 2015;16:182–6.
61. Ruiz-Hernández JJ, León-Mazorra M, Conde-Martel A, Marchena-Gómez J, Hemmersbach-Miller M, Betancor-León P. Pyogenic liver abscesses: mortality-related factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;19:853-8.
62. Fabregat-Andrés Ó, Ferrando-Beltrán M, Coret-Moya M, Estornell-Erill J, Cánovas S, García-Del Toro M. Purulent pericardial tamponade secondary to hepatic abscess caused by *Streptococcus milleri*. *Rev Clin Esp*. 2012;212:e69-72.
63. Braun TI, Travis D, Dee RR, Nieman RE. Liver abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;17:267-9.
64. Brönnimann S, Baer HU, Malinverni R, Büchler MW. *Listeria monocytogenes* causing solitary liver abscess. Case report and review of the literature. *Dig Surg*. 1998;15:364-8.
65. Onetto C, Ríos H, Domenech A, Schiappacasse G, Estay C. Liver abscess due to *Listeria monocytogenes*. *Cir Esp*. 2013;91:267-9.
66. Cosme A, Barrio J, Ojeda E, Ortega J, Tejada A. Sonographic findings in brucellar hepatic abscess. *J Clin Ultrasound*. 2001;29:109-11.
67. Lederman ER, Crum NF. Pyogenic liver abscess with a focus on *Klebsiella pneumoniae* as a primary pathogen: an emerging disease with unique clinical characteristics. *Am J Gastroenterol* 2005;100:322–31.
68. Chung DR, Lee SS, Lee HR, Kim HB, Choi HJ, Eom JS, et al. Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *J Infect* 2007;54:578–83.
69. Moore R, O'Shea D, Geoghegan T, Mallon PW, Sheehan G. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging infection in Ireland and Europe. *Infection*. 2013;41:681-6.

70. Pope JV, Teich DL, Clardy P, McGillicuddy DC. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging problem in North America. *J Emerg Med* 2011;41:e103-5.
71. Siu LK, Yeh K-M, Lin J-C, Fung C-P, Chang F-Y. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis* 2012;12:881-7.
72. Braiteh F, Golden MP. Cryptogenic invasive *Klebsiella pneumoniae* liver abscess syndrome. *Int J Infect Dis* 2007;11:16-22.
73. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:881-7.
74. Yoon JH, Kim YJ, Jun YH, Kim SI, Kang JY, Suk KT, et al. Liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for metastatic infection. *Scand J Infect Dis* 2014;46:21-6.
75. Liu Y, Wang JY, Jiang W. An increasing prominent disease of *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: Etiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:258514.
76. Fung CP, Chang FY, Lee SC, Hu BS, Kuo BI, Liu CY, et al. A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: Is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut*. 2002;50:420-4.
77. Lin JC, Siu LK, Fung CP, Tsou HH, Wang JJ, Chen CT, et al. Impaired phagocytosis of capsular serotypes K1 or K2 *Klebsiella pneumoniae* in type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*;91:3084-7.
78. Alsaif HS, Venkatesh SK, Chan DS, Archuleta S. CT appearance of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Radiology* 2011;260:129-38.
79. Lee NK, Kim S, Lee JW, Lee SH, Heo J, Kang DH. CT differentiation of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae* vs non-*Klebsiella pneumoniae*. *Br J Radiol*. 2010;84:518-25.
80. Lin YT, Wang FD, Wu PF, Fung CP. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in diabetic patients: association of glycemic control with the clinical characteristics. *BMC Infect Dis*. 2013;13:56.
81. Cheng DL, Liu YC, Yen MY, Liu CY, Wang RS. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1991;151:1557-9.
82. Pastagia M, Arumugam V. "Klebsiella pneumoniae liver abscesses in a public hospital in Queens, New York," *Travel Med Infect Dis*;6:228-33.

83. Keller JJ, Tsai MC, Lin CC, Lin YC, Lin HC. Risk of infections subsequent to pyogenic liver abscess: a nationwide population-based study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:717–22.
84. Hope WW, Vrochides DV, Newcomb WL, Mayo-Smith WW, Iannitti DA: Optimal treatment of hepatic abscess. *Am Surg* 2008;74:178-82.
85. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
86. Teleb M, Soto-Ruiz E, Domínguez DC, Antony S. The Rapid Development of ESBL E coli resistance to Cefotolozane-tazobactam in a Patient with a Liver Abscess. The Search for an Omnipotent Antibiotic Goes On! *Infect Disord Drug Targets*. 2016; en prensa.
87. McFadzean AJS, Chang KPS, Wong CC. Solitary pyogenic abscess of the liver treated by closed aspiration and antibiotics, a report of 14 consecutive cases with recovery. *Br J Surg*. 1953;41:141-52.
88. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, Cheng Y, Yang C, Lin YX, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review. *HPB(Oxford)*. 2015;17:195–201.
89. Singh S, Chaudhary P, Saxena N, Khandelwal S, Poddar DV, Biswal UC. Treatment of liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Ann Gastroenterol*. 2013;26:332–339.
90. Zerem E, Hadzic A. Sonographically guided percutaneous catheter drainage versus needle aspiration in the management of pyogenic liver abscess. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:W138-42.
91. Yu SC, Ho SS, Lau WY, Yeung DT, Yuen EH, Lee PS, et al. Treatment of pyogenic liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Hepatology*. 2004;39:932-8.
92. Álvarez Pérez JA, González JJ, Baldonado RF, Sanz L, Carreño G, Junco A, et al. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am J Surg*. 2001;181:177-86.
93. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, Cheng Y, Yang C, Lin YX, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2015;17:195-201.

94. Rajak CL, Gupta S, Jain S, Chawla Y, Gulati M, Suri S. Percutaneous treatment of liver abscesses: needle aspiration versus catheter drainage. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:1035-9.
95. Levin DC, Eschelman D, Parker L, Rao VM. Trends in use of percutaneous versus open surgical drainage of abdominal abscesses. *J Am Coll Radiol.* 2015;12:1247–50.
96. Tan YM, Chung AY, Chow PK, Cheow PC, Wong WK, Ooi L, et al. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. *Ann Surg.* 2005;241:485–90.
97. Ferraioli G, Garlaschelli A, Zanaboni D, Gulizia R, Brunetti E, Tinozzi FP, et al. Percutaneous and surgical treatment of pyogenic liver abscesses: observation over a 21-year period in 148 patients. *Dig Liver Dis.* 2008;40:690–6.
98. Marín JM. Envejecimiento. *Salud Publica Educ Salud.* 2003;3:28-33.
99. Instituto Nacional de Estadística. [Consulta 2017 abril 10]. Disponible en: www.ine.es
100. Salgado A, Guillén F, Ruipérez I. *Manual de Geriatria.* 3ª edición. Barcelona: Masson; 2003.
101. Millán Calenti JC. *Principios de Geriatria y Gerontología.* Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 2006.
102. Pu SJ, Liu MS, Yeh TS. Pyogenic liver abscess in older patients: comparison with younger patients. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1216-8.
103. Smoger SH, Mitchell CK, McClave SA. Pyogenic liver abscesses: a comparison of older and younger patients. *Age Ageing.* 1998;27:443-8
104. Chen SC, Lee YT, Yen CH, Lai KC, Jeng LB, Lin DB, et al. Pyogenic liver abscess in the elderly: clinical features, outcomes and prognostic factors. *Age Ageing.* 2009;38:271-6.
105. Kang SC, Hwang SJ. Impact of advanced age on inpatients with pyogenic liver abscess in Taiwan: a nationwide claim-based analysis. *J Chin Med Assoc.* 2011;74:539-43
106. Law ST, Li KK. Older age as a poor prognostic sign in patients with pyogenic liver abscess. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e177-84.
107. Alvarez JA, González JJ, Baldonado RF, Sanz L, Junco A, Rodríguez JL, Martínez MD. Pyogenic liver abscesses: a comparison of older and younger patients. *HPB (Oxford).* 2001;3:201-6

108. Lee TH, Park JH, Kim ST, Jung JH, Kim YS, Kim SM, et al. Clinical features of pyogenic liver abscess according to age group. *Korean J Gastroenterol.* 2010;56:90-6.
109. Bordons M, Zulueta MA. Evaluación de la actividad científica a través de indicadores bibliométricos. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:790-800.
110. Smith K, Marinova D. Use of bibliometric modelling for policy making. *Math Comput Simul.* 2005;69:177-187.
111. Hulme EW. *Statistical bibliography in relation to the growth of modern civilization.* London: Grafton; 1923.
112. Pritchard A. Statistical bibliography or bibliometrics? *J Doc.* 1969;25:348-9.
113. Carrizo Sainero G. Hacia un concepto de Bibliometría. *Rev Invest Iberoamer Cien Inf Doc.* 2000;1.
114. Van Raan AFJ. Bibliometry: Advanced bibliometric methods to assess research performance and scientific development: Basic principles and recent practical applications. *Res Eval.* 1993;3:151-66.
115. Van Raan AFJ. Advanced bibliometric methods as quantitative core of peer review based evaluation and foresight exercises. *Scientometrics.* 1996;36:327-420.
116. 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;4:179-211.
117. Jiménez Contreras E. Los métodos bibliométricos: estado de la cuestión y aplicaciones. *Cuad Doc Mult.* 2000;10.
118. Glanzel W. *Bibliometrics as a research field: a course on theory and application of bibliometric indicators.* Course Handouts; 2003.
119. Moravcsik, M. J (1989). "¿Cómo evaluar la ciencia y a los científicos?". *Revista Española de Documentación Científica,* 12 (3): 313-325.
120. Spinak E. Indicadores cientímetricos. *Cien Inform.* 1998;27:141-8.
121. Lascurain ML. La evaluación de la actividad científica mediante indicadores bibliométricos. *Bol Bib.* 2006;24:1-12.
122. Velasco B, Eiros JM, Pinilla JM, San Román JA. La utilización de los indicadores bibliométricos para evaluar la actividad investigadora. *Aula Abierta.* 2012;40:75-84.
123. Sancho R. Indicadores bibliométricos utilizados en la evaluación de la ciencia y la tecnología: revisión bibliográfica. *Rev Esp Doc Cien.* 1990;13:842-65.

124. Vinkler P. An attempt of surveying and classifying bibliometric indicators for scientometric purposes. *Scientometrics*. 1988;13:239-59.
125. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:16569-16572.
126. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output that takes into account the effect of multiple coauthorship. *Scientometrics*. 2010;85:741-54.
127. Zhao D, Strotmann A. Analysis and visualization of citation networks. California: Morgan & Claypool Publishers; 2015.
128. Noyons ECM. Bibliometric mapping of science in a science policy context. *Scientometrics*. 2001;5:83-98.
129. Barabási AL. *Linked. The New Science of Networks*. Cambridge: Perseus Publishing; 2002.
130. Fredericks KA, Durland MM. The historical evolution and basic concepts of social network analysis. *New Dir Eval*. 2005;107:15-23.
131. Freeman LC. *The development of social network analysis: a study in the Sociology of Science*. Vancouver: Empirical Press; 2004.
132. Newman MEJ. The structure and function of networks. *SIAM Review*. 2003;45:167-256.
133. Scott J. *Social network analysis: a handbook*. London: Sage Publications; 1991.
134. Watts DJ. The new Science of networks. *Ann Rev Sociol*. 2004;30:243-70.
135. Delgado López-Cózar E, Torres Salinas D, Jiménez-contreras E, Ruiz-Pérez R. Análisis bibliométrico y de redes sociales aplicado a las tesis bibliométricas defendidas en España (1976-2002): temas, escuelas científicas y redes académicas. *Rev Esp Doc Cient*. 2006;29:493-524.
136. Newman MEJ. The structure of scientific collaboration networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:404-9.
137. Newman MEJ. Coauthorship networks and patterns of scientific collaboration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:5200-5.
138. Melin G, Persson O. Studying research collaboration using coauthorships. *Scientometrics*. 1996;36:363-77.
139. Barabási AL, Jeong H, Néda Z, Ravasz E, Dehubert A, Vicsek T. Evolution of the social network of scientific collaborations. *Physica A*;311:590-614.
140. Crane D. Social structure in a group of scientist: a test of the invisible college hypothesis. *Am Sociol Rev*. 1969;34:335-53.

141. Mullins NC. Social networks among biological scientists. New York: Arno Press; 1980.
142. Price DJS. Networks of scientific papers. *Science*. 1965;149:510-5.
143. Price DJS, Beaver D. Collaboration in an invisible college. *Am Psychol*. 1966;21:1011-8.
144. Price DJS. *Hacia una Ciencia de la Ciencia*. Barcelona: Ariel; 1973.
145. Escobar M. Redes semánticas en textos periodísticos: propuestas técnicas para su representación. *Empiria: Rev Met Cien Soc*. 2009;17:13-39.
146. Verd Pericás JM. El uso de la teoría de redes sociales en la representación y análisis de textos. De las redes semánticas al análisis de redes textuales. *Empiria: Rev Met Cien Soc*. 2005;10:129-50.
147. Ramos JM, Padilla S, Masia M, Gutiérrez F. A bibliometric Analysis of tuberculosis research indexed in PubMed (1997-2006). *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1461-8.
148. Ramos JM. Publicaciones españolas en tuberculosis. *Enfer Emerg* 2009;11:194-5.
149. 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;11:603-11.
150. 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;44:708-16.
151. González-Alcaide G, Park J, Huamaní C, Gascón J, Ramos JM. Scientific authorships and collaboration network analysis on Chagas disease: papers indexed in PubMed (1940-2009). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012;54:219-28.
152. Ramos JM, Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Martín-Hidalgo A. Geography of medical publications. An overview of HIV/AIDS research in 2003. *AIDS* 2005;19:219-20.
153. Carratala J, Alcamí J, Cordero E, Miró JM, Ramos JM. Investigación en enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(Supl 15): 40-50.
154. Salinas A; González-Alcaide G; Ramos JM. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: collaboration patterns and research core topics. *J Heart Valve Dis*. 2016;25:619-627.
155. Ramos Rincón JM, Belinchón Romero I, Gutiérrez Romero F. La producción científica española respecto a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/ sida. Un estudio a través del MedLine (1991-1999). *Med Clin (Barc)*

- 2001;117:645-53.
156. Ramos-Rincón JM, Gutiérrez-Rodero F. Evolución del factor de impacto de las revistas incluidas en la categoría “Infectious Diseases” del Journal Citation Index. (1991-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:387-90.
 157. Ramos JM; González-Alcaide G; Gutierrez F. Análisis bibliométrico de la producción científica española en Enfermedades Infecciosas y en Microbiología. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:166-76.
 158. 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;28:509-16.
 159. Ramos-Rincón JM, Masía MM, Gutiérrez F. Producción científica en España en enfermedades infecciosas (1991-2001): posición en el contexto de la Unión. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:22-8.
 160. Ramos JM, Gutiérrez F, Royo G. La producción científica española en microbiología y áreas afines durante el período 1990-2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:406-14.
 161. 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;23:180-4.
 162. 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;28:713-6.
 163. Belinchón I, Ramos JM, Sánchez-Yus E, Betlloch I. Dermatological scientific production from European Union authors (1987-2000). *Scientometrics*. 2004;61:271-81.
 164. González-Alcaide G; Ramos JM; Huamaní H; Mendoza ; 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.
 165. Ramos JM, González-Alcaide G, Bolaños-Pizarro M. Bibliometric analysis of leishmaniasis research in Medline (1945-2010). *Parasit Vectors*. 2013;6:55.

166. González-Alcaide G, Huamaní C, Park J, Ramos JM. Evolution of coauthorship networks: worldwide scientific production on leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46:719-27.
167. González-Alcaide G, Park G, 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*;10:e0144837.
168. Beaumont DM, Davis M. Clinical presentation of pyogenic liver abscess in the elderly. *Age Ageing.* 1985;14:339–44.
169. Sridharan GV, Wilkinson SP, Primrose WR. Pyogenic liver abscess in the elderly. *Age Ageing.* 1990;19:199–203.
170. Fazili T, Sharngoe C, Endy T, Kiska D, Javaid W, Polhemus M. Klebsiella pneumoniae Liver Abscess: An Emerging Disease. *Am J Med Sci.* 2016;351:297–304.
171. Nieder C, Pawinski A, Dalhaug A. Contribution of case reports to glioblastoma research: systematic review and analysis of pattern of citation. *Br J Neurosurg.* 2012;26:809–812.
172. Nabil S, Samman N. The impact of case reports in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41:789–96.
173. Zhao ZG, Guo XG, Xu CT, Pan BR, Xu LX. Bibliometric analysis on retinoblastoma literatures in PubMed during 1929 to 2010. *Int J Ophthalmol.* 2011;4:115–120
174. Flyvbjerg B. Five misunderstandings about case-study research. *Qualitative Inquiry.* 2006;12:219–45.
175. Glänzel W, Schubert A. Foreward to the “case studies in Scientometrics” special issues. *Scientometrics.* 2015;105:1–3.
176. González E, de Leon Mdel C, Meza I, Ocadiz-Delgado R, Gariglio P, SilvaOlivares A, et al. Entamoeba histolytica calreticulin: an endoplasmic reticulum protein expressed by trophozoites into experimentally induced amoebic liver abscesses. *Parasitol Res.* 2011;108:439-849.
177. Chavez-Tapia NC, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, Torre A, Uribe M. Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD004886.

178. Verma AK, Ahuja V, Paul J. The trend in distribution of Q223R mutation of leptin receptor gene in amoebic liver abscess patients from North India: a prospective study. *Biomed Res Int.* 2014;847132.
179. Bammigatti C, Ramasubramanian NS, Kadiravan T, Das AK. Percutaneous needle aspiration in uncomplicated amoebic liver abscess: a randomized trial. *Trop Doct.* 2013;43:19-22.



7. ANEXOS





ANEXO 1

**COMISIÓ DE INVESTIGACIÓ DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
SAN JUAN DE ALICANTE**

INFORME DE LA COMISIÓ DE INVESTIGACIÓ

D. ABELARDO SÁNCHEZ GUTIÉRREZ, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta de la investigadora principal **Dr. Juan Jorge Peris García**, para que se realice el Proyecto de Investigación titulado "**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PROGENIC LIVER ABSCESS IN PEOPLE 65 YEARS OR OLDER VERSUS PEOPLE UNDER 65; A RETROSPECTIVE STUDY**" en el Hospital Universitario San Juan de Alicante y considera que:

- * Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- * La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- * Y que esta Comisión da su aprobación a dicho estudio.

Lo que firmo en San Juan, a 19 de Diciembre de 2016

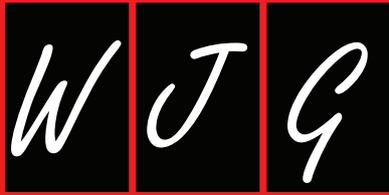
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓ DE INVESTIGACIÓ

Fdo: **ABELARDO SÁNCHEZ GUTIÉRREZ**



ANEXO 2





Areas of research and clinical approaches to the study of liver abscess

Gregorio González-Alcaide, Jorge Peris, José Manuel Ramos

Gregorio González-Alcaide, Department of History of Science and Documentation, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain

Jorge Peris, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant, 03350 Sant Joan d'Alacant, Spain

Jorge Peris, José Manuel Ramos, Department of Clinical Medicine, Universidad Miguel Hernández de Elche, 03350 Sant Joan d'Alacant, Spain

José Manuel Ramos, Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario de Alicante, 03350 Sant Joan d'Alacant, Spain

Author contributions: González-Alcaide G and Ramos JM are responsible for the design of the study; González-Alcaide G did statistical analysis, Peris J and Ramos JM participated in the analysis and interpretation of the data; all authors drafted, prepared, read and approved the final version of the manuscript.

Conflict-of-interest statement: On behalf of all authors of the above manuscript, I declare that we have no conflict of interest in publication of the article.

Data sharing statement: A bibliographic database including all references available from the corresponding author at email: gregorio.gonzalez@uv.es. No additional data are available.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Manuscript source: Unsolicited manuscript

Correspondence to: Gregorio González-Alcaide, PhD, Department of History of Science and Documentation, University

of Valencia, 15, Blasco Ibáñez Avenue, 46010 Valencia, Spain. gregorio.gonzalez@uv.es
Telephone: +34-963834958

Received: July 24, 2016
Peer-review started: July 26, 2016
First decision: October 11, 2016
Revised: October 25, 2016
Accepted: November 14, 2016
Article in press: November 16, 2016
Published online: January 14, 2017

Abstract

AIM

To analyze the research activity on liver abscess (LA) and identify the main topic clusters in the area.

METHODS

We identified all documents using the medical subject heading "LA" indexed in the MEDLINE database between 2001 and 2015. We performed a descriptive bibliometric analysis, characterizing the evolution of scientific activity, the publication types of the documents, the document categories of clinical interest (case reports, clinical trials, evaluation studies, meta-analysis, observational studies, practice guidelines and validation studies) and the geographic distribution of the research. We also carried out an analysis of networks and research clusters in order to identify the main topic areas of research.

RESULTS

Our search yielded a total of 1278 documents, showing a stable scientific production over the study period and a marked multidisciplinary nature. The research was dominated by case reports (65.9% of the documents analyzed). In terms of geographic distribution, researchers from the United States led in the number of signatures ($n = 229$), followed by those from Taiwan (n

= 185), India ($n = 145$), Japan ($n = 144$), South Korea ($n = 100$), and China ($n = 84$). With regard to amebic LA, the top-producing countries were India and Mexico ($n = 69$ each), followed by the United States ($n = 29$). In the case of pyogenic LA, Taiwanese researchers led scientific production ($n = 71$), followed by the United States ($n = 39$) and China ($n = 29$). The most active areas of research in the field are diagnosis *via* computerized tomography scan, differential diagnosis with regard to liver cancer, treatment with antimicrobial agents, and *Klebsiella* infections (including bacteremia).

CONCLUSION

Clinical case reports associated with diagnosis and treatment are the main topic of study, highlighting the importance of this document type in advancing knowledge.

Key words: Liver abscess; Cluster analysis; Amebic abscess; Pyogenic abscess; Bibliometrics

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: Clinical case reports are the dominant publication type for liver abscess research, which highlights the importance of this document category with regard to certain well-known diseases that encompass medical, surgical, diagnostic and therapeutic-radiological aspects, among others, and where professionals gain expertise from relevant case experience. The existence of specific journals that devote space to these contents is essential for advancing knowledge on which to base clinical decision-making.

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): 357-365 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i2/357.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i2.357>

INTRODUCTION

Liver abscess (LA) is an entity occurring more frequently in tropical countries, representing 13% of abdominal, and 48% of visceral abscesses^[1,2]. LA may be caused by bacteria (pyogenic abscess) or less commonly by *Entamoeba histolytica* (amebic abscess). The past four decades have seen a change in the epidemiologic and etiologic profile of LA, with an increase in the number of cases, particularly those being transmitted in Southeast Asia^[3].

The incidence of pyogenic LA oscillated from about 8 to 20 cases/100000 hospital admissions until the 1970s. Since then, it has been increasing^[4-6], becoming a disease of worldwide relevance^[3] due to several factors: immunosuppressive therapies in oncological and transplant patients; increasingly aggressive management

of hepatobiliary diseases; and the high diagnostic efficacy of ultrasound, computerized tomography (CT) and abdominal magnetic resonance imaging^[6,7]. Mortality fluctuates between 8% and 31%^[5,6], although it is decreasing thanks to early diagnosis, the use of more effective antibiotics, and percutaneous drainage (percutaneous puncture or puncture with a fine needle) with ultrasound or CT guidance^[8-10].

Amebic LA is its own clinical entity due to *Entamoeba histolytica*, a common parasite in low-resource countries with more precarious hygienic-healthcare conditions, although it is also found in developed countries among immigrants who have been in contact with people coming from these low-resource settings, among travelers and among patients who have consumed foodstuffs contaminated with the parasite^[11].

Meanwhile, over the last several decades, bibliometrics has consolidated as a discipline that allows the analysis of scientific activity in a particular field or area of knowledge by means of the quantification of the bibliographic characteristics of scientific publications. One of the areas that has seen significant development within bibliometrics is the generation of visual representations, networks and maps of scientific activity. These have great analytic potential, helping to characterize the structures, groupings and interconnections between the elements under analysis, including the descriptors assigned to the documents, such as in the present study. Although bibliometric indicators have been used to approach the study of numerous diseases, this methodology has not been applied to the well-known condition of LA, which encompasses medical, surgical, diagnostic, and therapeutic-radiologic aspects, among others.

The aim of this study is to describe the scientific production on LA by means of bibliometric indicators, using the documents indexed in the MEDLINE database between 2001 and 2015. We analyze the diachronic evolution in the number of publications, the publication types, the document categories of clinical interest, the journals of publication, the geographic distribution of the research and the topics addressed according to the different types of abscess.

MATERIALS AND METHODS

Identification of documents on "LA"

MEDLINE was chosen for the performance of the study for its stature as the main database of reference in the health sciences. It is an open access resource that permits, through the use of the medical subject headings (MeSH) thesaurus, the precise identification of documents that address the concepts under analysis as well as the contents of those documents.

In carrying out the search, we used the thesaurus to identify all of the documents with the descriptor "LA", defined as "a solitary or multiple collections of pus within the liver as a result of infection by bacteria, protozoa, or other agents". Because the MeSH the-

saurus allows users to search for not only all of the documents with the assigned descriptor(s), but also all of the documents with a more specific key word within the hierarchical structure of the thesaurus, our search strategy also retrieved the documents classified under amebic or pyogenic LA. The only limitation we imposed was chronological, narrowing the search to documents published from 2001 to 2015 in order to obtain a vision of recent research. We implemented the search *via* the PubMed platform on March 10, 2016.

Download and standardization of bibliographic information

Using the bibliographic information from the retrieved documents, we created a relational database in order to carry out a standardization process and calculate the indicators described below, with special attention to the following fields:

Publication type (field: Publication Type). Based on the information collected from this field, we classified the documents according to the type of material and considering the document categories of clinical interest. According to the system used most widely by scientific journals to present the content that they publish, we classified each of the documents identified as articles, reviews, letters or others (for documents that could not be assigned to any of the other categories, such as biographies, editorials, or news items). We also identified all of the categories assigned to the documents of interest from the clinical diagnosis and treatment perspective: case reports, clinical trials (Phase I, Phase II, Phase III, Phase IV), controlled clinical trials, evaluation studies, meta-analysis, observational studies, practice guidelines, randomized clinical trials and validation studies. With regard to this classification, it is important to highlight that no category has been assigned to some of the documents, while more than one category has been assigned to others.

Institutional affiliation (field: Affiliation). This field includes information relating to the institutional affiliation of the authors signing the documents. For this analysis, we extracted the information on the country of the first author. Although all institutional affiliations have been available for papers published since 2014, we aimed to study and present the information using a homogeneous approach, so we limited the analysis to the first institutional affiliation mentioned for the entire study period. The main process involved in data extraction for this field was to identify the country of the principal institution, as it was not always explicit, as well as to unify different variations (for example, Korea, Republic of Korea, and South Korea).

Descriptors (fields: MeSH Terms and MeSH Sub-headings). The processes performed in this case were to differentiate the MeSH from the topic qualifiers (82 auxiliary descriptors that specify the aspect being addressed in relation to the MeSH terms) and to

identify the descriptors assigned with respect to three groups of documents: those assigned the descriptors "LA", "LA, amebic", and "LA, pyogenic". With regard to the last of these, it is worth noting that it was only introduced as a separate term in 2005, so it was not possible to specifically identify those documents published prior to then; they are included under the more generic subject heading "LA".

Calculation of indicators

Bibliometric indicators on scientific production:

To analyze the scientific activity of the area, we determined the number of documents published each year, the journal of publication, the document types, the clinical approach to the study, and the countries of the authors signing the documents. This information generates a picture of the scientific activity, the channels (scientific journals) through which the papers are disseminated, the weight of different document types, and the country's leading the research, in general and according to the different types of LA.

Topic analysis: To characterize the development of the research in the area analyzed at a topic level, we determined the frequency with which the descriptors assigned to the documents appeared for each group: the generic LA group and the specific document groups on amebic and pyogenic abscesses. We constructed a topic map to analyze the relationship between the descriptors and the groups forming around them, that is, the existing research clusters, approaches and specializations. To do so, we performed the following process:

Determination of the co-occurrence of the descriptors assigned to the documents and the 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. For example, the paper might discuss a diagnostic procedure in relation to a disease; in the case of the descriptor "Tomography, X-Ray Computed", it is associated with "LA" in 363 documents in the present study, hence constituting the main diagnostic procedure related to LA.

Elimination of generic descriptors. In order to facilitate the analysis, we eliminated some excessively generic descriptors that did not describe relevant information on content or that presented a high density of relationships with the rest of the descriptors, making it difficult to group the descriptors into clusters and to visualize them. For example, in the case of the descriptors related to LA: human, male and female. We also excluded the descriptors related to age groups, which were already analyzed in terms of their absolute frequency.

Visual representation of the network and implementation of a clustering algorithm. To establish the topic clusters that exist in the area and to represent

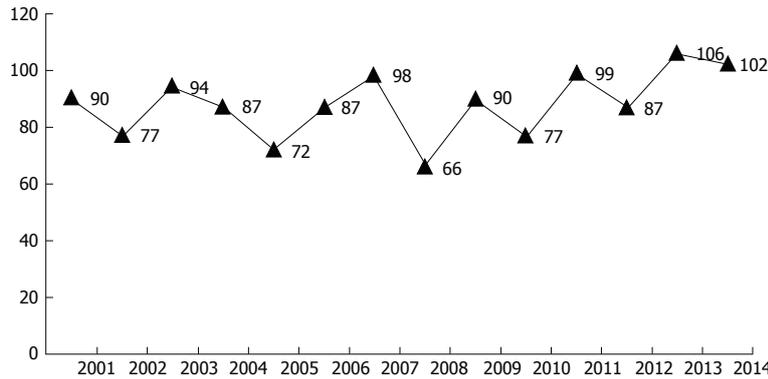


Figure 1 Evolution of number of documents published on liver abscess (2001-2014).

Table 1 Distribution of the number of documents published on liver abscess, by publication type and clinical research approach (2001-2015)

| Year | Publication type | | | | Total ¹ | Document category (by clinical research approach) | | | | |
|-------|------------------|--------|--------|--------|--------------------|---|----------------|--------------------|--------|--------------------|
| | Article | Review | Letter | Others | | Case reports | Clinical trial | Evaluation studies | Others | Total ¹ |
| 2001 | 68 | 13 | 9 | - | 90 | 60 | - | - | - | 60 |
| 2002 | 60 | 8 | 8 | 1 | 77 | 48 | 1 | - | - | 49 |
| 2003 | 70 | 12 | 12 | - | 94 | 63 | 2 | 2 | 1 | 68 |
| 2004 | 67 | 16 | 4 | - | 87 | 43 | 1 | 1 | 1 | 46 |
| 2005 | 62 | 3 | 7 | - | 72 | 49 | 1 | - | - | 50 |
| 2006 | 67 | 6 | 13 | 1 | 87 | 55 | 1 | - | - | 56 |
| 2007 | 76 | 6 | 16 | - | 98 | 73 | - | 1 | - | 74 |
| 2008 | 53 | 4 | 9 | - | 66 | 37 | 1 | 2 | - | 40 |
| 2009 | 71 | 7 | 12 | - | 90 | 59 | 3 | - | - | 62 |
| 2010 | 60 | 9 | 7 | 1 | 77 | 56 | 1 | 1 | - | 58 |
| 2011 | 79 | 5 | 15 | - | 99 | 74 | - | 3 | 1 | 78 |
| 2012 | 71 | 8 | 7 | 1 | 87 | 63 | 2 | 1 | - | 66 |
| 2013 | 80 | 9 | 17 | - | 106 | 67 | 1 | - | - | 68 |
| 2014 | 77 | 12 | 11 | 2 | 102 | 64 | 2 | 1 | 1 | 68 |
| 2015 | 39 | 3 | 4 | - | 46 | 31 | - | - | 1 | 32 |
| Total | 1000 | 121 | 151 | 6 | 1278 | 842 | 16 | 12 | 5 | 875 |

¹The difference between the two totals is due to the fact that not all documents have been assigned to a category based on their clinical research approach.

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^[12].

Interpretation of the results obtained. Two clinical experts in the area carried out an interpretation of the groupings or clusters identified, as well as of the key words present in them, reviewing the titles, abstracts and full text of the original documents.

RESULTS

During the study period, 1278 documents were published on LA. Performing this same search in the Scopus database yields similar results (1303 articles, reviews and letters in the 2001-2014 period, compared to 1226 records of the same document types in MEDLINE). More specialized databases such as Copernicus present a lower number of documents, so we consider that the source used (MEDLINE) provides

a complete and comprehensive picture of the existing research on the topic. The number of documents remained relatively constant throughout the period, ranging from 66 documents in 2008 to 106 in 2013, as shown in Figure 1.

The main publication type was article, which encompassed 78.2% of the documents ($n = 1000$); followed at considerable distance by letters, which made up 11.8% ($n = 151$); and reviews, at 9.5% ($n = 121$). With regard to the type of research, 65.9% ($n = 842$) of the documents were case reports; just 1.2% ($n = 16$) were clinical trials, and 0.9% ($n = 12$) were evaluation studies. The rest of the study types presented only negligible values. Table 1 presents the detailed distributions by year of publication.

The documents were published in 482 different journals. The two main journals were *Clinical Infectious Diseases* and the *Journal of Clinical Microbiology* ($n = 20$ each), followed by the *American Journal of Roentgenology* ($n = 18$) (on topics related to radiology), and another three medical and gastroenterology

Table 2 Distribution of the top 15 countries that have led research on liver abscess, pyogenic liver abscess, and amebic liver abscess (2001-2015)

| Liver abscess | | Liver abscess, amebic | | Liver abscess, pyogenic | | Total | |
|----------------|----------|-----------------------|----------|-------------------------|----------|----------------|----------|
| Country | <i>n</i> | Country | <i>n</i> | Country | <i>n</i> | Country | <i>n</i> |
| United States | 165 | India | 69 | Taiwan | 71 | United States | 229 |
| Japan | 107 | Mexico | 69 | United States | 39 | Taiwan | 185 |
| Taiwan | 103 | United States | 29 | China | 29 | India | 145 |
| South Korea | 81 | France | 21 | South Korea | 21 | Japan | 144 |
| India | 67 | Germany | 21 | Japan | 19 | South Korea | 100 |
| China | 53 | Japan | 18 | India | 13 | China | 84 |
| Germany | 51 | United Kingdom | 16 | Spain | 11 | Mexico | 81 |
| Spain | 48 | Taiwan | 12 | Italy | 8 | Germany | 77 |
| France | 42 | Malaysia | 10 | Turkey | 7 | France | 68 |
| United Kingdom | 35 | Brazil | 9 | United Kingdom | 6 | Spain | 63 |
| Italy | 34 | Pakistan | 9 | Germany | 6 | United Kingdom | 57 |
| Turkey | 31 | Bangladesh | 7 | Singapore | 6 | Italy | 49 |
| Singapore | 21 | Italy | 7 | Australia | 5 | Turkey | 42 |
| Canada | 16 | Thailand | 6 | France | 5 | Brazil | 28 |
| Australia | 16 | Spain/Turkey | 5 | Brazil/Canada | 5 | Singapore | 27 |

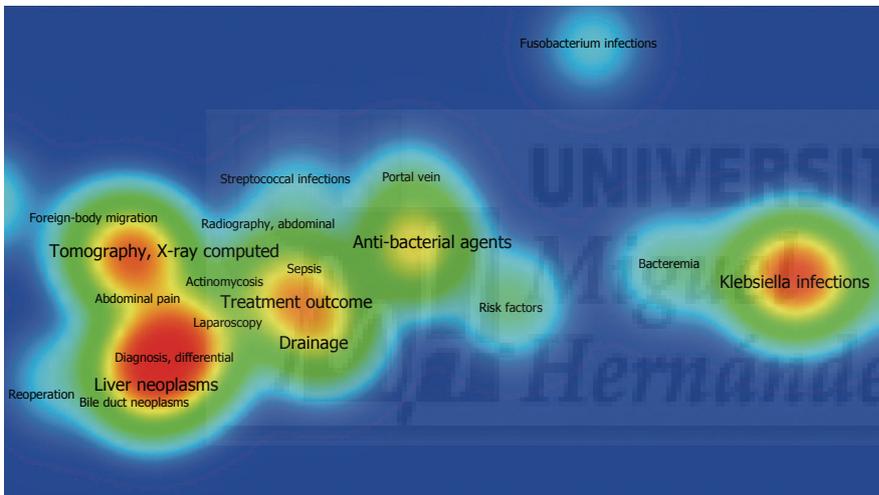


Figure 2 Analysis of topic clusters by means of medical subject headings assigned to publications on liver abscess (2001-2015).

journals from Southeast Asia: *The Japanese Journal of Gastroenterology* (*n* = 17), *The Korean Journal of Gastroenterology* (*n* = 17), and *Internal Medicine* (Tokyo) (*n* = 17).

In terms of geographical distribution, the country where the most papers originated was the United States (*n* = 229), followed by Taiwan (*n* = 185), India (*n* = 145), Japan (*n* = 144), South Korea (*n* = 100) and China (*n* = 84). India and Mexico were the countries producing the most research on amebic LA (*n* = 69 each), followed by the United States (*n* = 39) and China (*n* = 29). Table 2 shows the total number of documents published from the 15 most productive countries by type of abscess.

The three principal MeSH terms in the field of LA (Table 3) were "Tomography, X Ray Computed", "Antibacterial Agents" and "Drainage". With specific regard to amebic LA, and apart from the parasite descriptor "*Entamoeba histolytica*", the antiparasite

antibiotic "Metronidazole" stands out. For pyogenic LA, there are references to *Klebsiella* infections and the antibacterial agents used to treat them. In terms of the qualifiers, for amebic LA "diagnosis" is more common than "complications" and "therapeutic use," while for pyogenic LA, "complications" ranks first as the foremost focus of research, although "diagnosis" is also very prominent. The different research orientations, parasitological (amebic LA) or microbiological (pyogenic LA) are also reflected in the qualifiers. Figure 2 maps the general visual representation of the field under analysis, with the main key-word clusters and their ties. Among the most important, we can point to diagnosis via CT, differential diagnosis between LA and liver neoplasm, treatment with antimicrobial agents, and *Klebsiella* infections, including bacteremia.

We identified eight prominent clusters related to research on LA. One cluster, with 13 items, is focused on bacterial infections, especially *Klebsiella* acquired in

Table 3 Distribution of the top 20 descriptors and topic qualifiers assigned to papers on liver abscess and type of liver abscess (2001-2015)

| Liver abscess Descriptor | Liver abscess, amebic | | | Liver abscess, pyogenic | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----|-------------------------|-----|--------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------------------|-----|
| | n | Qualifier | n | Descriptor | n | Qualifier | n | | | | |
| Liver abscess | 1278 | Complications | 560 | Liver abscess, amebic | 414 | Diagnosis | 181 | Liver abscess, pyogenic | 344 | Complications | 167 |
| Humans | 1227 | Diagnosis | 555 | Humans | 352 | Parasitology | 172 | Humans | 341 | Microbiology | 158 |
| Male | 845 | Microbiology | 537 | Male | 272 | Complications | 106 | Male | 266 | Diagnosis | 152 |
| Female | 580 | Etiology | 495 | Entamoeba histolytica | 207 | Therapeutic use | 104 | Female | 185 | Etiology | 120 |
| Middle aged | 549 | Pathology | 321 | Animals | 190 | Pathology | 102 | Middle aged | 173 | Isolation and purification | 95 |
| Adult | 411 | Surgery | 309 | Adult | 146 | Drug therapy | 94 | Adult | 139 | Therapeutic use | 88 |
| Aged | 391 | Therapeutic use | 307 | Middle aged | 141 | Immunology | 93 | Adult | 128 | Therapy | 87 |
| Tomography, X-ray computed | 363 | Isolation and purification | 294 | Female | 127 | Isolation & purification | 91 | Klebsiella pneumoniae | 92 | Drug therapy | 66 |
| Anti-bacterial agents | 227 | Drug therapy | 277 | Metronidazole | 76 | Therapy | 75 | Klebsiella infections | 91 | Surgery | 64 |
| Drainage | 194 | Therapy | 274 | Cricetinae | 67 | Etiology | 72 | Anti-bacterial agents | 85 | Pathology | 64 |
| Treatment outcome | 181 | Radiography | 248 | Diagnosis, differential | 62 | Genetics | 67 | Retrospective studies | 74 | Radiography | 56 |
| Diagnosis, differential | 179 | Methods | 222 | Tomography, X-ray | 59 | Epidemiology | 62 | Tomography, X-ray | 71 | Methods | 56 |
| Liver neoplasms | 173 | Adverse effects | 177 | computed | 52 | Metabolism | 59 | aged, 80 and over | 69 | Epidemiology | 56 |
| Klebsiella infections | 164 | Ultrasoundography | 138 | Entamoebiasis | 51 | Pathogenicity | 59 | Treatment outcome | 64 | Mortality | 35 |
| Klebsiella pneumoniae | 163 | Administration and dosage | 97 | Liver | 48 | Methods | 58 | Drainage | 62 | Ultrasoundography | 32 |
| Liver | 142 | Genetics | 95 | Treatment outcome | 47 | Blood | 47 | Risk factors | 49 | Genetics | 25 |
| Retrospective studies | 133 | Epidemiology | 91 | Antibodies, protozoan | 45 | Radiography | 39 | Adolescent | 39 | Metabolism | 24 |
| Animals | 131 | Pathogenicity | 68 | Dysentery, amebic | 44 | Surgery | 37 | Diagnosis, differential | 33 | Pathogenicity | 19 |
| Aged, 80 and over | 118 | Classification | 67 | Antiprotozoal agents | 43 | Ultrasoundography | 36 | Taiwan | 30 | Adverse effects | 19 |
| Adolescent | 94 | Secondary | 65 | Drainage | 41 | Analysis | 35 | Prognosis | 30 | Administration and dosage | 16 |

the community and in diabetics. Two clusters of 8 items each deal with hepatobiliary neoplastic pathologies and biliary non-neoplastic pathologies like cholecystitis. Another cluster of 7 items address differential diagnoses of LA, its drainage, endosonography, and cholangiopancreatography. Two other clusters, of 6 items, evaluate the criteria for assessing severity and for treatment. Finally, another two clusters of 5 items refer to antibiotic treatment with ceftriaxone and metronidazole, on the one hand, and laparoscopy and liver cirrhosis, on the other. Table 4 shows the descriptors comprised in each of the identified clusters.

DISCUSSION

The number of articles published on LA remained relatively stable throughout the period under study, which is unusual, as most bibliometric analyses on other diseases reveal an upward trend in the number of publications^[1,13].

In the area studied, scientific interest is more limited, probably due to the difficulties in making novel scientific contributions to the field. The most significant aspect to point out is the predominance of clinical case studies (66%), which show values that far exceed those reported for other areas, such as glioblastoma (5%)^[1,4] or maxillofacial surgery (31%)^[15], to cite just two examples. This is probably due to the fact that this is an area of knowledge where expertise is obtained from relevant case experiences, and where research in the form of clinical trials on treatment is rare, as evidenced by the scant number of identified clinical trials, making up just 1.3% of the total documents. This proportion is similar to the case of retinoblastoma^[16], but is lower than for other diseases such as Leishmaniasis (2%)^[13] and is far from the activity observed in dynamic areas such as the development of treatments for psoriasis, where approximately 10% of the documents report on clinical trials^[17].

Table 4 Topic clusters and descriptors integrated within each for papers on liver abscess (2001-2015)

| Cluster 1 (13 items) | Cluster 2 (8 items) | Cluster 3 (8 items) | Cluster 4 (7 items) | Cluster 5 (6 items) | Cluster 6 (6 items) | Cluster 5 (5 items) | Cluster 6 (5 items) |
|--|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------|
| Antigens, bacterial | Bile duct neoplasms | Cholecystitis | Contrast media | Catheterization | Biopsy, needle | Anti-bacterial agents | Biopsy |
| Bacterial capsules | Carcinoma, Hepatocellular | Colonoscopy | Cysts | Cholangio-pancreatography | Risk, assessment | Ceftriaxone | Laparoscopy |
| Bacterial proteins | Catheter ablation | Echinococcosis, hepatic | Diagnosis, differential | Drainage | Severity of illness index | Gram-positive bacterial infections | Liver |
| Community-acquired infections | Chemoembolization, Therapeutic | Fatal outcome | Hemangioma | Endosonography | Suction | Metronidazole | Liver cirrhosis |
| Diabetes complications | Cholangiocarcinoma | Intestinal perforation | Image enhancement | Stents | Time factors | Sepsis | Necrosis |
| Electrophoresis, gel, pulsed field | Focal nodular Hyperplasia | Splenic diseases | Liver diseases | Ultrasonography, Interventional | Treatment outcome | - | - |
| <i>Klebsiella</i> infections | Hepatectomy | Tomography, X-ray computed | Sensitivity and specificity | - | - | - | - |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> Phenotype | Liver neoplasms | Ultrasonography | - | - | - | - | - |
| Polysaccharides, bacterial | - | - | - | - | - | - | - |
| Serotyping | - | - | - | - | - | - | - |
| Virulence | - | - | - | - | - | - | - |
| Virulence factors | - | - | - | - | - | - | - |

Our observation on the predominance of clinical case reports, which could not have come from analyzing other levels of indicators (scientific production of journals or disciplines), highlights the importance of this document type for certain diseases, and the need for specific journals that provide space for these contents, in order to generate knowledge on which to base clinical decision-making. In that sense, Flyvberg^[18] draws attention to some erroneous conclusions that are occasionally made about this type of study, for instance that their theoretical contributions are less valuable or that they do not participate meaningfully in the scientific development of a given area of knowledge. These papers may also be relegated to a lesser role due to the limited impact of single case reports. However, Flyvberg concludes that “a scientific discipline without a large number of thoroughly executed case studies is a discipline without systematic production of exemplars, and a discipline without exemplars is an ineffective one”^[19].

Although individually, clinical case studies may be insufficient grounds on which to base treatment decisions, when they are considered together and adequately codified and integrated into structured information systems, they can provide early insight toward characterizing rare diseases, as they allow physicians to compare cases and check diagnoses. They may also be useful in identifying emerging trends or studying the geographical distribution of diseases. Case studies could even be apt for integration into simulators for use in an educational context, as shown through different initiatives^[20,21]. Different projects have highlighted the utility of international case report registers describing unusual clinical cases in different medical specialties or in relation with rare diseases whose low prevalence makes them very difficult to

investigate in studies with a more traditional design. By drawing from a wide body of case reports, investigators can develop an ad hoc cohort for analysis^[22-24]. Different initiatives have been proposed to promote the use of clinical case reports for rare diseases and to lay the groundwork for the generation of higher level evidence. Although the BioMed Central project “Cases Database” has unfortunately not been maintained^[25], other international registers could base their case report databases on the models described in the literature^[26]. The dissemination of this document type could also be expanded through specialized journals dedicated to case studies or clinical case reports, and specific identifiers could be used to locate these types of studies in bibliographic databases, particularly the main multidisciplinary databases.

At a journal level, this study shows the important multidisciplinary approach in the area, as the two most prominent publications are journals of microbiology and infectious diseases, followed by a radiology journal and then three Asian journals: two on gastroenterology and another on general and internal medicine.

With regard to the MeSH terms, it is worth noting the pre-eminence of diagnostic aspects (especially *via* CT) and treatment (with drainage of liver lesions and antibiotic treatment), together with the relevance of microbiological aspects, with the separate entity consisting of LA due to *Klebsiella* with bacteremia. This entity has been seen more commonly in countries of Southeast Asia, particularly Taiwan; patients are often middle aged men with diabetes and frequently develop metastatic complications, especially endophthalmitis. However, the disease is also increasingly present in other countries such as the United States^[8].

For the past 20 years, *Klebsiella pneumoniae* was the

leading isolate in patients with pyogenic LA, surpassing *Escherichia coli* in Asian countries, the United States, and Europe, with a propensity for a global spread^[9].

As far as the distribution of countries observed, a combination of factors explains it: the dominance of the United States, which emerges as the main point of reference, responds to its global leadership in all scientific research spheres. The greater prevalence of diseases such as *Klebsiella pneumoniae* may have also sparked a greater interest at the researcher level. Epidemiological criteria justify the presence of geographic regions like Asia, with Taiwan, Japan, and South Korea overtaking Europe to serve as important global references. Other notable factors, in the case of amebic LA, are the pre-eminence of India (which leads the production of papers with 69 publications) and Mexico (where 69 of the country's total 81 published documents also deal with this type of abscess). This dominance reflects the interest of researchers in providing a response to the incidence of this specific pathology in these countries. Mexican research is very relevant in the field of LA, in terms of the clinical, therapeutic aspects; basic research, including in animals; and systematic reviews and meta-analyses of the literature^[27,28]. In India, case reports of amebic LA are the most common due the prevalence of the disease and the research community's attempts to respond to this through different studies; in fact, India is one of the countries that has performed randomized trials on its treatment^[29,30].

The present study has revealed two features that differ notably from bibliometric analyses on other clinical pathologies: the steady pace of production throughout the 2001-2015 period and the predominance of clinical case reports (66%), which emerge as the primary channel of knowledge generation and dissemination in the area. The diagnostic aspects related to CT, differential diagnosis with liver neoplasm, treatment with antimicrobial agents, and *Klebsiella* infections (including bacteremia), are the topics that dominate research on LA, which is led by countries in Southeast Asia, together with the United States.

COMMENTS

Background

Liver abscess (LA) is an entity occurring more frequently in tropical countries, representing 13% of abdominal, and 48% of visceral abscesses. The past four decades have seen a change in the epidemiologic and etiologic profile of LA, with an increase in the number of cases, particularly those being transmitted in Southeast Asia.

Research frontiers

Clinical case reports associated with diagnosis and treatment are the main topic of study for LA research, highlighting the importance of this document type in advancing knowledge.

Innovations and breakthroughs

The most significant aspect to point out is the predominance of clinical case

studies, which show values that far exceed those reported for other areas. This is probably due to the fact that this is an area of knowledge where expertise is obtained from relevant case experiences.

Applications

Different initiatives have been proposed to promote the use of clinical case reports to lay the groundwork for the generation of higher level evidence. They can provide early insight toward characterizing rare or unusual diseases, can be used to develop an ad hoc cohort for analysis, or could even be apt for use in an educational context.

Terminology

Clinical cases are reports where symptoms, diagnoses, treatments, disease associations, or unusual presentations on patients are described. Usually demographic attributes (gender, age, weight, ethnicity *etc.*) are also described.

Peer-review

Clinical case studies can provide early insight toward characterizing rare diseases, as they allow physicians to compare cases and check diagnoses. They may also be useful in identifying emerging trends or studying the geographical distribution of diseases.

REFERENCES

- 1 Kasper DL, Zaleznik DF. Intraabdominal infections and abscesses. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed). Nueva York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005: 749-754
- 2 Lee KT, Wong SR, Sheen PC. Pyogenic liver abscess: an audit of 10 years' experience and analysis of risk factors. *Dig Surg* 2001; **18**: 459-465; discussion 465-466 [PMID: 11799296 DOI: 10.1159/000050194]
- 3 Qu K, Liu C, Wang ZX, Tian F, Wei JC, Tai MH, Zhou L, Meng FD, Wang RT, Xu XS. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: an increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 2948-2955 [PMID: 22736918 DOI: 10.3748/wjg.v18.i23.2948]
- 4 Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC. Hepatic abscess. Changes in etiology, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1990; **212**: 655-662 [PMID: 2256756]
- 5 Johannsen EC, Sifri CD, Madoff LC. Pyogenic liver abscesses. *Infect Dis Clin North Am* 2000; **14**: 547-563, vii [PMID: 10987109]
- 6 Krige JE, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. *BMJ* 2001; **322**: 537-540 [PMID: 11230072 DOI: 10.1136/bmj.322.7285.537]
- 7 Khan R, Hamid S, Abid S, Jafri W, Abbas Z, Islam M, Shah H, Beg S. Predictive factors for early aspiration in liver abscess. *World J Gastroenterol* 2008; **14**: 2089-2093 [PMID: 18395912 DOI: 10.3748/wjg.14.2089]
- 8 Fazili T, Sharngoe C, Endy T, Kiska D, Javaid W, Polhemus M. *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: An Emerging Disease. *Am J Med Sci* 2016; **351**: 297-304 [PMID: 26992260 DOI: 10.1016/j.amjms.2015.12.018]
- 9 Liu Y, Wang JY, Jiang W. An Increasing Prominent Disease of *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Res Pract* 2013; **2013**: 258514 [PMID: 24194749 DOI: 10.1155/2013/258514]
- 10 Cai YL, Xiong XZ, Lu J, Cheng Y, Yang C, Lin YX, Zhang J, Cheng NS. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2015; **17**: 195-201 [PMID: 25209740 DOI: 10.1111/hpb.12332]
- 11 Cosme A, Ojeda E, Zamarreño I, Bujanda L, Garmendia G, Echeverría MJ, Benavente J. Pyogenic versus amoebic liver abscesses. A comparative clinical study in a series of 58 patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; **102**: 90-99 [PMID: 20361845 DOI: 10.4321/S1130-01082010000200004]

- 12 **Waltman L**, Eck NJV, Noyons ECM. A unified approach to mapping and clustering of bibliometric networks. *J Informetr* 2010; **4**: 629-635 [DOI: 10.1016/j.joi.2010.07.002]
- 13 **Ramos JM**, González-Alcaide G, Bolaños-Pizarro M. Bibliometric analysis of leishmaniasis research in Medline (1945-2010). *Parasit Vectors* 2013; **6**: 55 [PMID: 23497410 DOI: 10.1186/1756-3305-6-55]
- 14 **Nieder C**, Pawinski A, Dalhaug A. Contribution of case reports to glioblastoma research: systematic review and analysis of pattern of citation. *Br J Neurosurg* 2012; **26**: 809-812 [PMID: 22686129 DOI: 10.3109/02688697.2012.692842]
- 15 **Nabil S**, Samman N. The impact of case reports in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; **41**: 789-796 [PMID: 22516439 DOI: 10.1016/j.ijom.2012.03.007]
- 16 **Zhao ZG**, Guo XG, Xu CT, Pan BR, Xu LX. Bibliometric analysis on retinoblastoma literatures in PubMed during 1929 to 2010. *Int J Ophthalmol* 2011; **4**: 115-120 [PMID: 22553624 DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.02.01]
- 17 **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 [PMID: 26658481 DOI: 10.1371/journal.pone.0144837]
- 18 **Flyvbjerg B**. Five misunderstandings about case-study research. *Qualitative Inquiry* 2006; **12**: 219-245 [DOI: 10.1177/1077800405284363]
- 19 **Glänzel W**, Schubert A. Foreward to the “case studies in Scientometrics” special issues. *Scientometrics* 2015; **105**: 1-3 [DOI: 10.1007/s11192-015-1755-7]
- 20 **Kansagra S**, Chang C, Hussain S, Hulka G, Leite LG. Online medical teaching case database. In: Proceedings 17th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems, CBMS 2004; Bethesda, MD, United States. 2004 June 24-25; Piscataway, NJ: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2004: 420-422
- 21 **Selmi SY**, Fiard G, Promayon E, Vadcard L, Troccaz J. A virtual reality simulator combining a learning environment and clinical case database for image-guided prostate biopsy. In: Rodrigues PP, Pechenizkiy M, Gama J, Cruz-Correia R, Liu J, Traina A, editors. Proceedings of CBMS 2013. 26th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems. Piscataway, NJ: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2013: 179-184
- 22 **Cervera R**. CAPS Registry. *Lupus* 2012; **21**: 755-757 [PMID: 22635223 DOI: 10.1177/0961203312436866]
- 23 **Ohmann C**, Eich HP, Sancho JJ, Diaz C, Faba G, Oliveri N, Clamp S, Cavanillas JM, Coello E. European and Latin-American countries associated in a networked database of outstanding guidelines in unusual clinical cases (ELCANO). *Stud Health Technol Inform* 1999; **68**: 59-63 [PMID: 10724957]
- 24 **Sancho JJ**, Oliveri NC, Faba G, Campos M, Sanz F, de Dombal FT. ELCANO: European and Latin-American countries associated for a networked database of outstanding guidelines in unusual clinical cases. In: Brender J, Christensen HI, McNair P, editors. Medical Informatics Europe. Amsterdam: IOS Press, 1996
- 25 **Ketterman E**. Cases Database. *J Med Lib Assoc* 2014; **102**: 137-138 [DOI: 10.3163/1536-5050.102.2.023]
- 26 **LaPook JD**. Proposal of an international case-report database. *Lancet* 2000; **356**: 169-170 [PMID: 10963280 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)73188-3]
- 27 **González E**, de Leon Mdel C, Meza I, Ocadiz-Delgado R, Gariglio P, Silva-Olivares A, Galindo-Gómez S, Shibayama M, Morán P, Valadez A, Limón A, Rojas L, Hernández EG, Cerritos R, Ximenez C. Entamoeba histolytica calreticulin: an endoplasmic reticulum protein expressed by trophozoites into experimentally induced amoebic liver abscesses. *Parasitol Res* 2011; **108**: 439-449 [PMID: 20922421 DOI: 10.1007/s00436-010-2085-6]
- 28 **Chavez-Tapia NC**, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, Torre A, Uribe M. Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **(1)**: CD004886 [PMID: 19160244 DOI: 10.1002/14651858.CD004886.pub2]
- 29 **Verma AK**, Ahuja V, Paul J. The trend in distribution of Q223R mutation of leptin receptor gene in amoebic liver abscess patients from North India: a prospective study. *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 847132 [PMID: 25114924 DOI: 10.1155/2014/847132]
- 30 **Bammigatti C**, Ramasubramanian NS, Kadhivaran T, Das AK. Percutaneous needle aspiration in uncomplicated amoebic liver abscess: a randomized trial. *Trop Doct* 2013; **43**: 19-22 [PMID: 23550199 DOI: 10.1177/0049475513481767]

P- Reviewer: Branch-Elliman W, Das S S- Editor: Yu J

L- Editor: A E- Editor: Zhang FF





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-223-8242
Fax: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1007 - 9327



BMC Geriatrics

Clinical and epidemiological characteristics of pyogenic liver abscess in people 65 years or older versus people under 65: a retrospective study

--Manuscript Draft--

| | |
|--|--|
| Manuscript Number: | BGTC-D-17-00051 |
| Full Title: | Clinical and epidemiological characteristics of pyogenic liver abscess in people 65 years or older versus people under 65: a retrospective study |
| Article Type: | Research Article |
| Section/Category: | I don't know (Editor will assign section) |
| Funding Information: | |
| Abstract: | <p>Aim To analyse the clinical, epidemiological, microbiological and prognostic differences of pyogenic liver abscess (PLA) in older (≥ 65 years of age) versus younger patients (< 65 years).</p> <p>Material and methods Multicentre, retrospective cohort study in all patients with PLA admitted to two Spanish hospitals from January 2000 to January 2014. Cases were divided into two age groups (< 65 years and ≥ 65 years) for comparison of clinical, epidemiological and microbiological characteristics as well as treatment.</p> <p>Results Of 98 patients analysed, 40 patients were younger than 65, and 58 were aged 65 or older. Significant associations in the older group were found with female sex (adjusted odds ratio [OR] 9.0; 95% CI 1.4, 56), non-cryptogenic origin (adjusted OR 14.5; 95% CI 1.6, 129), absence of chronic liver disease (adjusted OR 14; 95% CI 1.3, 155), E. coli infection (adjusted OR 7.7; 95% CI 1.03, 58), and incidence of complications (OR 2.3; 95% CI 1.04, 5.4). Mortality was 8.2% overall, although all deaths occurred in the older group (8/58; 13.8%) ($p = 0.02$).</p> <p>Conclusion In patients aged 65 or older, PLA was more common in women with a history of biliary disease and was most frequently due to E. coli infection. Mortality was also more in the older group</p> |
| Corresponding Author: | Jose M Ramos Hospital General Universitari d'Alacant SPAIN |
| Corresponding Author Secondary Information: | |
| Corresponding Author's Institution: | Hospital General Universitari d'Alacant |
| Corresponding Author's Secondary Institution: | |
| First Author: | Jorge Peris |
| First Author Secondary Information: | |
| Order of Authors: | <p>Jorge Peris</p> <p>Pablo Bellot</p> <p>Pablo Roig</p> <p>Sergio Reus</p> <p>Sara Carrascosa</p> <p>Gregorio Gonzalez-Alcaide</p> <p>Jose Maria Palazon</p> <p>Jose M Ramos</p> |
| Order of Authors Secondary Information: | |
| Opposed Reviewers: | |

[Click here to view linked References](#)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

Clinical and epidemiological characteristics of pyogenic liver abscess in people 65 years or older versus people under 65: a retrospective study

Jorge Peris ^{1,2}, Pablo Bellot ³, Pablo Roig^{1,2}, Sergio Reus^{2,4}, Sara Carrascosa⁵, Gregorio González-Alcaide⁶, José M. Palazón^{2,3}, José Manuel Ramos^{2,7}

¹ Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant, Alicante, Spain,

² Department of Clinical Medicine, Universidad Miguel Hernández de Elche, Spain.

³ Gastroenterology and Hepatology Service, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain.

⁴ Unit of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain.

⁵ Family Medicine Department, Campello Health Centre, Alicante Spain.

⁶ Department of History of Science and Documentation, University of Valencia, Valencia, Spain.

⁷ Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario de Alicante Alicante, Spain.

Emails:

41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Jorge Peris: jorgeperisgarcia@gmail.com

Pablo Bellot: pablobellot.garcia@gmail.com

Pablo Roig: roig_pab@gva.es

Sergio Reus: reus_seg@gva.es

Sara Carrascosa: jorgeperis@coma.es

Gregorio González-Alcaide: gregorio.gonzalez@uv.es

José M. Palazón: palazon_jma@gva.es

José Manuel Ramos: jramosrincon@yahoo.es

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Correspondence to: José Manuel Ramos. Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario de Alicante, Calle Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain, email: jramosrincon@gmail.com Telephone: +34-965933000, Fax +34-965933000



Abstract

Aim To analyse the clinical, epidemiological, microbiological and prognostic differences of pyogenic liver abscess (PLA) in older (≥ 65 years of age) versus younger patients (< 65 years).

Material and methods Multicentre, retrospective cohort study in all patients with PLA admitted to two Spanish hospitals from January 2000 to January 2014. Cases were divided into two age groups (< 65 years and ≥ 65 years) for comparison of clinical, epidemiological and microbiological characteristics as well as treatment.

Results Of 98 patients analysed, 40 patients were younger than 65, and 58 were aged 65 or older. Significant associations in the older group were found with female sex (adjusted odds ratio [OR] 9.0; 95% CI 1.4, 56), non-cryptogenic origin (adjusted OR 14.5; 95% CI 1.6, 129), absence of chronic liver disease (adjusted OR 14; 95% CI 1.3, 155), *E. coli* infection (adjusted OR 7.7; 95% CI 1.03, 58), and incidence of complications (OR 2.3; 95% CI 1.04, 5.4). Mortality was 8.2% overall, although all deaths occurred in the older group (8/58; 13.8%) ($p = 0.02$).

Conclusion In patients aged 65 or older, PLA was more common in women with a history of biliary disease and was most frequently due to *E. coli* infection. Mortality was also more in the older group.

Key words: Liver Abscess; Pyogenic; epidemiology; microbiology; mortality; aged; female; Escherichia coli.

INTRODUCTION

Diagnosing pyogenic liver abscess (PLA) continues to pose challenges despite the latest technological advances. The condition is defined as a collection of pus surrounded by a fibrous layer of tissue in the liver. Reported incidence in the literature ranges from 2 to 17.5 cases per 100,000 hospital admittances/year [1-3]. However, PLA has doubled in incidence in the most recent decades for several reasons: immunosuppressive treatments in cancer patients and/or transplant recipients, the use of invasive techniques to manage hepatobiliary disease, and greater diagnostic efficacy through imaging techniques [4,5]. Moreover, some studies point to a possible relationship with colon cancer [6].

Modern diagnostic techniques allow more exact localisation of the PLA, which has facilitated the development of therapeutic techniques such as drainage or aspiration. PLA is associated with high morbidity and mortality; however, these have decreased thanks to early detection and the development of different treatments, ranging from antibiotics to image-guided drainage/aspiration procedures. Despite these advances, studies still estimate a mortality rate of 2% to 31% [7].

The microorganisms most commonly responsible for PLA are *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. In addition, diverse series have described the recent appearance of rarer multiresistant germs such as *K. pneumoniae* or *Escherichia coli* producers of beta-lactamases or *Pseudomonas aeruginosa*. multiresistant [8].

Advanced age is an increasingly important factor for both the prognosis and the severity of numerous pathologies. There are different studies that describe the characteristics of these abscesses in our country [9-12], but few describe the clinical features in the elderly versus in younger patients [13,14]. Thus, this study was conceived to fill that gap in knowledge; it aims to analyse the clinical, epidemiological, microbiological and prognostic differences of PLAs in older (≥ 65 years of age) versus younger patients (< 65 years).

MATERIAL AND METHODS

Multicentre, retrospective cohort study in all patients with liver abscess admitted to the Hospital de San Juan de Alicante and to the General Hospital of Alicante from January

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
2000 to January 2014. Among these patients, we performed a consecutive, systematic search of hospital records in order to select cases with an abscess corresponding to the International Classification of Diseases (ICD) code ICD-9-CM 572.0. According of criteria published by Alvarez and colleagues [14], the diagnosis was based on clinical features, evidence from imaging studies (e.g. single or multiple space-occupying lesions on liver ultrasonography or abdominal computerized tomography), blood culture, pus from liver aspirates, operative findings and resolution of the lesion(s) after antibacterial chemotherapy. We excluded patients from analysis for the following reasons: fungal abscess, parasitic abscess, and amoebic abscess.

18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
We collected the following data: demographic variables: age and sex; risk factors: previous liver disease, organ transplant, human immunodeficiency virus, inflammatory intestinal disease, cancer; clinical manifestations: abdominal pain, fever and jaundice; laboratory data: haemoglobin, total leukocytes, total bilirubin, alkaline phosphatase, gamma glutamil transferase (GGT), C-reactive protein (CRP); radiological techniques used for diagnosis: ultrasound, abdominal computerized tomography (CT) scan, magnetic resonance imaging (MRI); origin and aetiology of PLA; microbiological results (from samples of the PLA itself and, when available, blood cultures); and health care indicators: complications, length of hospital stay and mortality.

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
Cases were divided into two groups based on age (< 65 years and \geq 65 years) for statistical analyses of differences. All continuous data are compiled as mean \pm standard deviation (SD); categorical variables are reported as a percentage. We analysed quantitative variables using the student t-test and the Mann-Whitney U test (depending on whether data followed a normal distribution or not), while we used the Chi-squared test for categorical variables. To measure association, we used the odds ratio (OR) or adjusted OR (aOR) and expressed results with the 95% confidence intervals (CI). Moreover, we performed the multiple logistic regression analyses (simultaneous regression) for the \geq 65 age group as an independent variable. P values of less than 0.05 were included in multivariable analyses Data were compiled and analysed using SPSS software for Windows 22.0 (IBM Inc., New York).

56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
The study was approved by the ethics committee for epidemiologic research at Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant. Due to the retrospective nature of the study, the need for informed consent was waived.

RESULTS

Of the 102 patients with PLA, we excluded 4 due to age (paediatric cases with patients under 14 years old). Mean age was 64.5 years (SD 15.4; range 19 to 100). Forty patients were younger than 65, and 58 were aged 65 or older. Mean age in the younger group was 49.1 years (± 10.0), compared to 79.1 (± 7.3) in the older group.

Table 1 shows the clinical and epidemiological characteristics of patients with PLA. Presence of fever, abdominal pain and jaundice, and history of cancer and colitis, was similar between groups. However, there were significant differences in the following variables in the older group compared to the younger one: female sex (OR 11.9; 95% CI 3.7, 37.7); presence of sepsis (OR 4.3; 95% CI 1.2, 16.0), history of cholelithiasis (OR 4.6; 95% CI 1.6, 13.5), and absence of chronic liver disease (OR 0.2; 95% CI 0.06, 0.7). In the older group, biliary origin was more common (OR 4.9; 95% CI 2.0, 12.1) while cryptogenic origin was less common so (OR 0.1, 95% CI 0.05, 0.3),

The most frequent combination of techniques used was abdominal ultrasound plus CT scan (48%), followed by ultrasound plus CT plus MRI (18%). Table 2 shows the comparison of imaging techniques used in both groups. The diameter of the PLAs in the older group of was smaller (4.2 ± 3.0 vs. 5.6 ± 3.6 cm; $p = 0.04$).

Table 3 compares laboratory data between groups. There were no significant differences in leukocyte counts, haemoglobin, alkaline phosphatase, total bilirubin or CRP. In contrast, there was a difference in GGT levels, which were higher in the older group.

The main microbiological diagnostic procedures were cultures of PLA tissue samples and blood cultures, which were both performed in 42.9% of the cases, followed by blood culture alone. Cultures were positive in 67.7% of the PLA tissue samples and 33.9% of the blood cultures. The main microorganism isolated as the cause of the PLA was *E. coli* (16.3%), followed by *Streptococcus anginosus group* (13.3%) (table 4). *E. coli* was significantly more frequent in the older group (OR 6.0; 95% CI 1.3, 28.4). Four gram-negative bacteria were identified as producers of beta-lactamases (two *E. coli* and two *K. pneumoniae*), two in the older group (3.4%) and other two in the younger group (5.0%).

1 Most patients received antibiotics plus percutaneous drainage (61.2%); there was
2 no significant difference between groups. Table 5 compares the adverse events
3 encountered in the 55.1% of the patients who presented with them (25.5% of which
4 were severe). The incidence of all types of complications and severe complication was
5 higher in the older group (OR 2.3; 95% CI 1.04, 5.4 and OR: 3.7; 95% CI 1.2, 10.8,
6 respectively) compared to the younger one. The most frequent complications were
7 pleural effusion (14.3%) and septic shock (14.3%), the latter of which was more
8 common in the ≥ 65 group (OR 4.9; 95% CI: 1.04, 23.0). Mortality was 8.2% overall,
9 although all deaths occurred in the older group (13.8%) ($p = 0.02$). On the other hand,
10 the length of hospital stay was similar between groups.
11
12
13
14
15
16
17
18

19 Finally, table 6 shows the results of the multivariable analysis in patients aged \geq
20 65 years with PLA. Significant associations were found with female sex (adjusted OR
21 9.0; 95% CI 1.4, 56.1), non-cryptogenic origin (adjusted OR 14.5; 95% CI 1.6, 129.0),
22 absence of chronic liver disease (adjusted OR 14.0; 95% CI 1.3, 155.1), and *E. coli*
23 infection (adjusted OR 7.7; 95% CI 1.03, 58.0).
24
25
26
27
28

29 In total, eight patients (8.2%) died due to PLA. The leukocyte counts in the
30 patients who died were significantly higher than in those whose clinical evolution was
31 favourable ($20.1 \pm 11.1 \times 10^6/L$ vs. $13.9 \pm 6.6 \times 10^6/L$) ($p = 0.01$). All of the patients who
32 died experienced sepsis, compared to 11.1% of those who survived, and 87.8%
33 presented with septic shock, compared to 7.8% of the survivors ($p < 0.001$). The rest of
34 the variables explored were not related to mortality. In the multivariable analysis, no
35 association was observed with mortality.
36
37
38
39
40
41
42

43 DISCUSSION

44

45 Although overall incidence of PLA remained stable throughout the study period,
46 its distribution between age groups showed a clear variation. In the earliest years, the
47 most affected age groups corresponded to people aged 30–49 years, while more recent
48 periods show a higher incidence among patients aged 50–69. This trend can be
49 attributed to the decreasing incidence of abscesses related to acute appendicitis as an
50 aetiopathogenic factor (more common among younger patients) and the greater
51 incidence of neoplasms and complex biliary diseases observed at more advanced ages
52 [1,2,15-18].
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

In this study, we describe our experience in our area within the context of existing literature. We have found some significant differences in the < 65 and ≥ 65 age groups. In consonance with other published studies, older patients with PLA tend to present more anomalies in the biliary tract and/or underlying malignant diseases [6,19-21], while younger patients are more often male and present more commonly with previous liver disease (especially related to alcohol) and cryptogenic PLA [19].

With regard to epidemiologic characteristics, our findings in younger patients were also consistent with the literature, with a predominance of men in the younger group [22-24]. This may be due to the different life expectancies between sexes, as well as the greater prevalence of chronic liver disease among younger patients in our study. In contrast, the presence of cholelithiasis was more pronounced in the older group. Both of these variables showed statistically significant differences between groups. The older group in our study also stood out for their greater prevalence of neoplasms (particularly hepatocarcinoma), whereas inflammatory intestinal disease was more prevalent in the younger group ($p > 0.05$). Transplant recipients were only in the younger group, as advanced age is an exclusion criterion for liver transplant waitlists.

The advantage of CT scans over ultrasounds resides in the detection of small (≤ 0.05 cm diameter) deposits and the possibility of correctly exploring the superior subsegment of the posterior segment of the liver [25-27]. Moreover, the CT can provide information about the existence of PLA-associated disease outside the liver, such as appendicitis, diverticulitis, cancer, etc. In light of these advantages, many authors consider the CT to be the best initial diagnostic procedure in patients with suspicion of PLA [25-27].

Recently, MRI has been incorporated into the diagnostic toolkit for the study of abdominal pathologies, rivalling the CT in the detection of PLA. A theoretical advantage of the MRI over the CT is that it provides better information about the hepatic venous anatomy; however, the relationship between an abscess and the hepatic veins can be seen by ultrasound [27]. With regard to the use of diagnostic imaging techniques, we did not find statistically significant differences between groups. The ultrasound and CT are used widely and to a much greater extent than the MRI. In any case, age does not appear to be a significant factor for physicians when deciding which radiologic method to use. Consistent with other studies, PLA alone was the most

1 frequent form of presentation in both of our groups. On the other hand, the maximum
2 diameter was greater (and showed statistical significance) in the younger group.
3

4 With regard to the laboratory findings at the time of the consult, we did not
5 observe significant differences in the variables collected, including bilirubin or
6 leukocyte values. These data are consistent with those reported elsewhere^(1,4,5). We only
7 found a significant difference in the higher value of GGT among the older group,
8 probably due to the greater biliary aetiology of liver abscesses in this study.
9

10 The main microbiological technique was the culture of PLA tissue, which was
11 usually accompanied by blood culture. We did not observe significant differences
12 between groups, either in the technique used or the positivity found. The traditional
13 series show *S. aureus* to be the principal germ isolated in hepatic cultures, but *E. coli* is
14 also a common cause of PLA [27]. While in recent series *K. pneumoniae* is reported as
15 an emerging situation [28,29], in in our series, the main microorganisms was *E. coli*
16 follow by *Streptococcus anginosus* group and *K. pneumoniae*.
17

18 Today, surgical treatment of PLA has been relegated to a secondary position, in
19 favour of the current frontline treatments of antibiotics and aspiration/drainage of the
20 PLA [30-33]. Our series also reflected this situation, with no divergence between age
21 groups. This observation points to both the appropriateness of the treatment and to the
22 fact that therapeutic efforts are not rationed in these patients. The appearance of
23 complications, both severe and otherwise, was more common in patients aged ≥ 65
24 years, especially for septic shock. This finding can be explained by the elevated
25 comorbidity in older patients (neoplasm, diabetes mellitus, etc.) [34], a factor that has
26 been associated with a poorer prognosis in patients with PLA and consequently higher
27 mortality among this group.
28

29 Our study has the inherent limitations of all retrospective studies, particularly the
30 risk of information bias, as it was not always possible to extract all necessary
31 information about the cases.
32

33 In conclusion, in our study, patients aged 65 or older were more common in
34 women with a history of biliary pathology, without chronic liver disease and due to *E.*
35 *coli* infection. Mortality and the appearance of complications, especially sepsis, were
36

more frequent in older patients. This fact justifies efforts for early detection and prompt treatment in these patients.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65



Abbreviations

aOR: adjusted OR; CI: confidence intervals; CRP: C-reactive protein; CT: computerized tomography; GGT: gamma glutamil transferase; ICD: International Classification of Diseases; PLA; pyogenic liver abscess; MRI: magnetic resonance imaging; OR: odds ratio

Ethics approval and consent to participate

The study protocol was approved by the the ethics committee for epidemiologic research at Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant. Informed Consent Statement

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Financial competing interests

There are any non-financial competing interests to declare in relation to this manuscript.

Authors' contributions

JP and JMR were responsible for the study design; JP, JMR, PR, and SC were responsible for data collection; JP and JMR did statistical analysis, JP, JMR, PR, PB, SR, SC, JMP, and GGA participated in the analysis and interpretation of the data. All authors drafted, prepared, read and approved the final version of the manuscript

Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article

Acknowledgements

None.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.



References

1. Mohsen AH, Green ST, Read RC, McKendrick MW. Liver abscess in adults: ten years experience in a UK centre. *QJM*. 2002;95:797-802.
2. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1032-8.
3. Tsai FC, Huang YT, Chang LY, Wang JT. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. *Emerging infectious diseases*. 2008;14:1592-600.
4. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Osterman FA Jr, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. *Ann Surg*. 1996;223:600-607.
5. Meddings L, Myers RP, Hubbard J, Shaheen AA, Laupland KB, Dixon E, et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: incidence, mortality, and temporal trends. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:117-24.
6. Kai Qu, Chang Liu, Zhi-Xin Wang Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: An increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2948-295.
7. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1654-9.
8. Yaita K, Sameshima I, Takeyama H, Matsuyama S, Nagahara C, Hashiguchi R. et al. Liver Abscess Caused by Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Treated with Colistin; A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med*. 2013;52:1407-12
9. Jiménez E, Tiberio G, Sánchez J, Jiménez FJ, Jiménez G. Abscesos hepáticos piógenos: experiencia de 16 años en su diagnóstico y tratamiento. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 307-311.
10. Blanco Quintana F, Novella Arribas B, Sánchez Molini P, Sanz Sanz J. Estudio descriptivo de 39 casos de abscesos hepáticos de origen piógeno (33) y amebiano (6). *An Med Intern* 1995; 12: 477-484
11. Comas Casanova P, Vargas Blanco V, Almirante Grájera B, González Fernández A, García Sureda D, Esteban Mur R et al. Absceso piógeno hepático. Revisión de 33 casos. *Rev Clin Esp* 1989; 185: 225-229.
12. Barrio, J.; Cosme, A.; Cosme, E. Abscesos hepáticos piógenos de origen bacteriano. Estudio de una serie de 45 casos. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:232-235
13. Shiu-Chih Chen; Yuan-Ti lee, Chi-Hua Yen. Pyogenic liver abscess in the elderly: clinical features, outcomes and prognostic factors. *Age and Ageing* 2009; 38: 271-276
14. Alvarez JA; González JJ; Baldonado RF. Pyogenic liver abscesses: a comparison of older and younger patients. *HPB (Oxford)* 2001 3:201-206

15. Hansen PS, Schonheyder HC. Pyogenic hepatic abscess. A 10-year population-based retrospective study. *APMIS* 1998; 106: 396-402.
16. Barrio J, Cosme A, Ojeda E, Garmendia G, Castiella A, Bujanda L et al. Abscesos hepáticos piógenos de origen bacteriano. Estudio de una serie de 45 casos. *Rev Esp Enf Digest* 2000; 92: 232-235
17. McDonald MI, Corey GR, Gallis HA, Durack DT. Single and multiple pyogenic liver abscesses. Natural history, diagnosis, and treatment, with emphasis on percutaneous drainage. *Medicine* 1984; 63: 291-302
18. Corredoira Sánchez JC, Casariego Vales E, Ibáñez Alonso MD, Rigueiro Veloso MT, Coira Nieto A, Alonso García P et al. Absceso hepático piógeno: cambios en la etiología, diagnóstico y tratamiento a lo largo de 18 años. *Rev Clin Esp* 1999;199: 705-710.
19. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic Liver Abscess. Recent Trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1654 – 5920.
20. Kao WY, Hwang CY, Chang YT, Su CW, Hou MC, Lin HC, et al. Cancer risk in patients with pyogenic liver abscess: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:467-476.
21. Lai HC, Lin CC, Cheng KS, Kao JT, Chou JW, Peng C, et al. Increased incidence of gastrointestinal cancers among patients with pyogenic liver abscess: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2014; 146:129-137.
22. Mavilia MG, Molina M, Wu GY. The Evolving Nature of Hepatic abscess: A Review. *J. Clin Transl Hepatol* 2016 ;4: 158-168
23. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1654-1659.
24. Lardièrre-Deguelte S, Ragot E, Armoun K, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, et al. Hepatic abscess: diagnosis and management. *J Visc Surg* 2015;152: 231–243.
25. Lin AC, Yeh DY, Hsu YH, Wu CC, Chang H, Jang TN, et al. Diagnosis of pyogenic liver abscess by abdominal ultrasonography in the emergency department. *Emerg Med J* 2009;26:273–275.
26. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis.* 2012;16:271-83
27. Chemaly RF, Hall GS, Keys TF, Procop GW. Microbiology of liver abscesses and the predictive value of abscess gram stain and associated blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46:245-248.
28. Fazili T, Sharngoe C, Endy T, Kiska D, Javaid W, Polhemus M. *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: An Emerging Disease. *Am J Med Sci.* 2016;351:297-304
29. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:881-887.

1 30. Ahmed S, Chia CL, Junnarkar SP, Woon W, Shelat VG. Percutaneous drainage for
2 giant pyogenic liver abscess--is it safe and sufficient? *Am J Surg* 2016; 211:95-101.

3 31. Liao WI, Tsai SH, Yu CY, Huang GS, Lin YY, Hsu CW, et al. Pyogenic liver
4 abscess treated by percutaneous catheter drainage: MDCT measurement for treatment
5 outcome. *Eur J Radiol* 2012; 81:609-615.
6

7 32. Tan YM, Chung AY, Chow PK, Cheow PC, Wong WK, Ooi LL, et al. An appraisal
8 of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm.
9 *Ann Surg* 2005; 241:485-490.
10

11 33. Liu CH, Gervais DA, Hahn PF, Arellano RS, Uppot RN, Mueller PR, et al.
12 Percutaneous hepatic abscess drainage: do multiple abscesses or multiloculated
13 abscesses preclude drainage or affect outcome? *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1059-
14 1065.
15

16 34. Ramos JM, Sánchez-Martínez R, Nieto F, Sastre J, Valero B, Priego M, et al.
17 Characteristics and outcome in nonagenarians admitted in general internal medicine and
18 other specialties. *Eur J Intern Med.* 2013;24:740-744.
19



Table 1. Main epidemiological and clinical characteristics of patients aged < 65 years and ≥ 65 years with liver abscess.

| Variables | Total | | Aged < 65 years | | Aged ≥ 65 years | | Odds ratio (95% CI) | p-value |
|---------------------------------|-------|------|-----------------|------|-----------------|------|---------------------|---------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Sex | | | | | | | | |
| Male | 61 | 82.2 | 36 | 90 | 25 | 43.1 | 1 | |
| Female | 37 | 37.8 | 4 | 10 | 33 | 56.9 | 11.9 (3.7, 37.7) | <0.001 |
| Clinical characteristics | | | | | | | | |
| Fever | 69 | 70.4 | 31 | 77.5 | 38 | 65.5 | 0.6 (0.2, 1.4) | 0.2 |
| Abdominal pain | 37 | 37.9 | 26 | 65.0 | 35 | 60.3 | 0.8 (0.4, 1.9) | 0.6 |
| Jaundice | 27 | 72.4 | 10 | 25.0 | 17 | 29.3 | 1.2 (0.5, 3.1) | 0.6 |
| Sepsis | 18 | 18.4 | 3 | 7.5 | 15 | 25.9 | 4.3 (1.2, 16) | 0.02 |
| Underlying condition | | | | | | | | |
| Cholelithiasis | 28 | 28.6 | 5 | 12.5 | 23 | 39.7 | 4.6 (1.6, 13.5) | 0.003 |
| Chronic liver disease * | 15 | 15.3 | 11 | 27.5 | 4 | 6.9 | 0.2 (0.06, 0.7) | 0.005 |
| Neoplasm | 13 | 13.3 | 3 | 7.5 | 10 | 17.2 | 2.6 (0.7, 10.0) | 0.2 |
| Transplant recipient** | 5 | 5.1 | 5 | 12.5 | 0 | 0 | N.A | 0.01 |
| Ulcerative colitis | 5 | 5.1 | 4 | 10.0 | 1 | 1.7 | 0.2 (0.01, 1.5) | 0.2 |
| Type of neoplasm | | | | | | | | |
| Hepatocellular carcinoma | 4 | 4.1 | 1 | 2.5 | 3 | 5.2 | 3.2 (0.5, 6.0) | 0.9 |
| Pancreas | 3 | 3.1 | 0 | 0 | 3 | 3.1 | NA | 1 |
| Kidney | 2 | 2.0 | 0 | 0 | 2 | 3.2 | NA | 1 |
| Cholangiocarcinoma | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| Hepatic metastasis | 1 | 1.0 | 1 | 2.5 | 0 | 0 | NA | 1 |
| Colon | 1 | 1.0 | 1 | 2.5 | 0 | 0 | NA | 1 |
| Breast | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| Origin | | | | | | | | |
| Cryptogenic | 40 | 40.8 | 27 | 67.5 | 13 | 22.4 | 0.1 (0.05, 0.3) | <0.001 |
| Biliary | 43 | 43.9 | 9 | 22.5 | 34 | 58.6 | 4.9 (2.0, 12.1) | <0.001 |
| Contiguity | 6 | 6.1 | 2 | 5.0 | 4 | 6.9 | 1.4 (0.2, 8.0) | 0.7 |
| Portal | 3 | 3.1 | 0 | 0 | 3 | 5.2 | NA | 0.3 |
| Arterial | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| Traumatic | 5 | 5.1 | 2 | 5.0 | 3 | 5.2 | 1.0 (0.2, 6.5) | 1 |

CI: confidence intervals; NA: not applicable

* Chronic hepatopathy: alcoholic hepatopathy (n = 7), hepatitis C virus (n = 4); hepatic steatosis (n = 3); and cirrhosis (n = 1)

** Transplant recipient*: 3 liver and 2 kidney

Table 2. Imaging procedures of patients aged < 65 years and ≥ 65 years with liver abscess

| | Total | | Aged < 65 years | | Aged ≥ 65 years | | Odds ratio (CI 95%) | p-value |
|--|-------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|---------------------|---------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Diagnostic imaging procedure | | | | | | | | |
| CT scan | 83 | 84.7 | 38 | 95.0 | 45 | 77.6 | 0.2 (0.04, 0.8) | 0.02 |
| Ultrasound | 80 | 81.6 | 30 | 75.0 | 50 | 86.2 | 2.1 (0.7, 5.8) | 0.2 |
| MRI | 29 | 29.6 | 14 | 35.0 | 15 | 25.9 | 0.6 (0.3, 1.6) | 0.3 |
| Combination of diagnostic imaging procedure | | | | | | | | |
| Ultrasound + CT scan | 47 | 48.0 | 17 | 42.5 | 30 | 51.7 | 1.4 (0.6, 3.3) | 0.3 |
| Ultrasound + CT scan + MRI | 18 | 18.4 | 11 | 27.5 | 7 | 12.1 | 0.4 (0.1, 1.0) | 0.05 |
| Only CT scan | 14 | 14.3 | 8 | 20.0 | 6 | 10.3 | 0.5 (0.1, 1.4) | 0.2 |
| Only ultrasound | 8 | 8.2 | 1 | 2.5 | 7 | 12.1 | 5.3 (0.6, 45) | 0.09 |
| Ultrasound + MRI | 7 | 7.1 | 1 | 2.5 | 6 | 10.3 | 4.5 (0.5, 38) | 0.1 |
| CT scan + MRI | 4 | 4.1 | 2 | 5.0 | 2 | 3.4 | 0.7 (0.09, 5.0) | 1 |
| Single or multiple | | | | | | | | |
| Single | 54 | 55.1 | 34 | 58.6 | 20 | 50.0 | 1 | 0.4 |
| Multiple | 44 | 44.9 | 20 | 45.5 | 24 | 41.4 | 0.7 (0.3, 1.6) | |
| Size category | | | | | | | | |
| < 2 cm | 23 | 2.5 | 6 | 15.0 | 17 | 29.3 | 1 | - |
| 2-6 cm | 47 | 48 | 20 | 50 | 27 | 46.6 | 2.1 (0.7, 6.2) | 0.1 |
| > 6 cm | 28 | 28.6 | 14 | 35.0 | 14 | 24.1 | 0.4 (0.1, 1.1) | 0.09 |
| | mean | SD | mean | SD | mean | SD | | |
| Side diameter (cm) | 4.8 | 3.3 | 5.6 | 3.6 | 4.2 | 3.0 | 0.9 (0.8, 0.99) | 0.04 |

CI: confidence intervals; SD: standard deviation

CT scan: computerised tomography scan; MRI: magnetic resonance imaging

Table 3. Laboratory data of patients aged < 65 years and ≥ 65 years with liver abscess

| Variables | Missing values | Total | | Aged < 65 years | | Aged ≥ 65 years | | p-value |
|--------------------------------------|----------------|-------|------|-----------------|------|-----------------|------|---------|
| | | mean | SD | mean | SD | mean | SD | |
| Leukocyte ≥ 12.0 x10 ⁹ /L | 0:4 | 14.3 | 7.0 | 13.7 | 4.9 | 14.8 | 8.2 | 0.4 |
| Haemoglobin (g/L) | 1:4 | 12.0 | 2.2 | 12.0 | 2.1 | 12.3 | 2.3 | 0.1 |
| Alkaline phosphatase (mg/dL) | 8:12 | 208 | 160 | 179 | 149 | 228 | 168 | 0.3 |
| Gamma glutamyl transferase (UI/dL), | 18:10 | 338 | 405 | 219 | 189 | 437 | 503 | 0.04 |
| Total bilirubin (mg/dL), | 1:8 | 1.7 | 1.7 | 1.8 | 1.9 | 1.6 | 1.6 | 0.7 |
| C reactive protein (mg/dL) | 5:9 | 18.1 | 11.8 | 19.7 | 12.7 | 17.0 | 10.9 | 0.3 |

SD: standar devistion



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 4. Microbial diagnostic procedure and microbiological diagnosis of patients aged < 65 years and ≥ 65 years with liver abscess

| Variables | Total | | Aged < 65 years | | Aged ≥ 65 years | | Odds ratio (CI 95%) | p-value |
|--|-------|------|-----------------|------|-----------------|------|---------------------|---------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Microbial diagnostic procedure | | | | | | | | |
| No culture | 19 | 19.4 | 5 | 12.5 | 14 | 24.1 | 2.2 (0.7, 6.8) | 0.1 |
| Culture of abscess | 20 | 20.4 | 7 | 17.5 | 13 | 22.4 | 1.3 (0.5, 3.8) | 0.5 |
| Blood culture | 17 | 17.3 | 6 | 15.0 | 11 | 19.0 | 1.3 (0.4, 3.9) | 0.6 |
| Culture of abscess + blood culture | 42 | 42.9 | 22 | 55.0 | 20 | 34.5 | 0.4 (0.2, 0.98) | 0.04 |
| Results | | | | | | | | |
| Positive culture of abscess | 44/65 | 67.7 | 21/30 | 70 | 23/35 | 65.7 | 0.8 (0.3, 2.3) | 0.7 |
| Positive blood culture | 20/59 | 33.9 | 9/28 | 32.1 | 11/31 | 35.5 | 1.1 (0.3, 3.4) | 0.8 |
| Microorganisms | | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 16 | 16.3 | 2 | 5.0 | 14 | 24.1 | 6.0 (1.3, 28.4) | 0.01 |
| <i>Streptococcus anginosus</i> group * | 13 | 13.3 | 7 | 17.5 | 6 | 10.3 | 0.5 (0.7, 1.7) | 0.2 |
| <i>Klebsiella spp</i> ** | 11 | 11.2 | 7 | 17.5 | 4 | 6.9 | 0.3 (0.09, 1.2) | 0.1 |
| <i>Enterococcus spp</i> | 5 | 5.1 | 1 | 2.5 | 4 | 6.9 | 2.9 (0.3, 26.8) | 0.3 |
| <i>Streptococcus mitis</i> | 4 | 4.1 | 3 | 7.5 | 1 | 1.7 | 0.2 (0.02, 2.1) | 0.2 |
| <i>Porphyromonas spp.</i> | 3 | 3.1 | 1 | 2.5 | 2 | 3.4 | 1.4 (0.1, 15.9) | 0.8 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 | 3.1 | 2 | 5.0 | 1 | 1.7 | 0.3 (0.03, 3.8) | 0.4 |
| <i>Citrobacter spp</i> | 2 | 2.0 | 0 | 0 | 2 | 3.4 | NA | 0.2 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| <i>Fusobacterium spp</i> | 1 | 1.0 | 1 | 2.5 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| <i>Eikenella corrodens</i> | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| <i>Candida albicans</i> | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| <i>Magnusiomyces capitatus</i> | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| Total patients with positive cultures | 54 | 55.1 | 23 | 57.5 | 31 | 53.4 | 0.8 (0.4, 1.9) | 0.7 |
| Polymicrobial infections | 7 | 7.1 | 3 | 7.5 | 4 | 6.9 | 0.9 (0.2, 4.3) | 0.9 |

* *Streptococcus anginosus* group include *S. constellatus*, *S. milleri*, *S. intermedius* and *S. anginosus*.

** *Klebsiella spp* includes: *K. pneumoniae* and *K. oxytoca*

CI: confidence intervals; NA: not applicable

Table 5. Treatment, complications and outcomes of patients aged < 65 years and ≥ 65 years with liver abscess

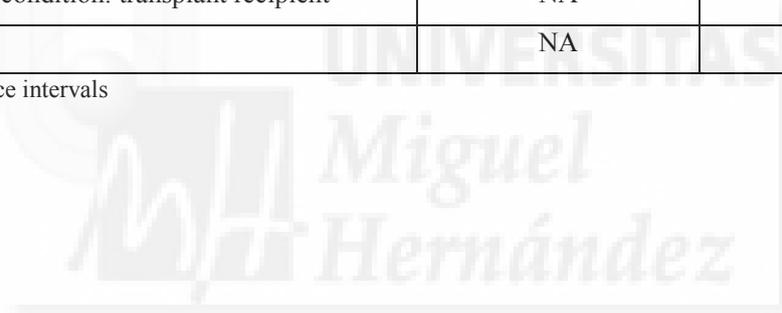
| | Total | | Aged < 65 years | | Aged ≥ 65 years | | Odds ratio (CI 95%) | p-value |
|--|-------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|---------------------|---------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Treatment | | | | | | | | |
| Antibiotic alone | 31 | 31.6 | 11 | 27.5 | 20 | 34.5 | 1.4 (0.6, 3.3) | 0.5 |
| Antibiotic + percutaneous aspiration | 60 | 61.2 | 28 | 70 | 32 | 55.2 | 0.5 (0.2, 1.2) | 0.1 |
| Antibiotic + surgical drainage ± percutaneous aspiration | 7 | 7.1 | 1 | 2.5 | 6 | 10.3 | 4.5 (0.5, 38.9) | 0.1 |
| Complications | | | | | | | | |
| Any complication | 54 | 55.1 | 17 | 42.5 | 37 | 68.5 | 2.3 (1.04, 5.4) | 0.04 |
| Severe complications | 25 | 25.5 | 5 | 12.5 | 20 | 34.5 | 3.7 (1.2, 10.8) | 0.01 |
| Type of complications | | | | | | | | |
| Septic shock | 14 | 14.3 | 2 | 5.0 | 12 | 20.7 | 4.9 (1.04, 23) | 0.03 |
| Pleural effusion | 14 | 14.3 | 6 | 15.0 | 8 | 13.8 | 0.9 (0.3, 2.8) | 0.9 |
| Acute renal failure | 8 | 8.2 | 1 | 2.5 | 7 | 12.1 | 5.3 (0.6, 45.3) | 0.09 |
| Cardiac complications | 8 | 8.2 | 1 | 2.5 | 7 | 12.1 | 5.3 (0.6, 45) | 0.09 |
| Thrombosis | 6 | 6.1 | 4 | 10.0 | 2 | 2.0 | 0.3 (0.05, 1.8) | 0.2 |
| Biliary-pancreatic complication | 5 | 5.1 | 2 | 5.0 | 3 | 5.1 | 2.1 (0.5, 11) | 0.8 |
| Infectious complications | 4 | 4.1 | 1 | 2.5 | 3 | 5.2 | 2.1 (0.2, 21, 2) | 0.5 |
| Hyponatremia | 4 | 4.1 | 2 | 5.0 | 2 | 3.4 | 0.7 (0.09, 5.0) | 0.7 |
| Anaphylaxis | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| Peritonitis | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| Diarrhoea | 1 | 1.0 | 1 | 2.5 | 0 | 0 | NA | 1 |
| Abdominal haematoma | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 1.7 | NA | 1 |
| Outcome | | | | | | | | |
| Death | 8 | 8.2 | 0 | 0 | 8 | 13.8 | NA | 0.02 |
| | mean | SD | mean | SD | mean | SD | | |
| Admission days | 19.3 | 12.8 | 19.5 | 11.9 | 18.9 | 13.5 | NA | 0.728 |

CI: confidence intervals; NA: not applicable; SD: standar devistion

Table 6. Variables associated in the multivariable study in patients ≥ 65 years with liver abscess

| | Odds ratio adjusted (CI 95%) | p-value |
|---|---|----------------|
| Sex, female | 9.0 (1.4, 56.0) | 0.02 |
| Source of origin: non-cryptogenic | 14.5 (1.6, 129.0) | 0.02 |
| Underlying condition: not chronic liver disease | 14 (1.3, 15.05) | 0.03 |
| Infection due to <i>E. coli</i> | 7.7 (1.03, 58.0) | 0.05 |
| Side diameter | 0.8 (0.08, 1.9) | 0.1 |
| Source of origin: biliary | 5.1 (0.5, 58.3) | 0.2 |
| Any complications | 2.6 (0.5, 12.5) | 0.2 |
| Septic shock | 24 (0.2, 3568) | 0.2 |
| Underlying condition: cholelithiasis | 2.6 (0.4, 14.1) | 0.3 |
| Clinical presentation, sepsis | 0.2 (0.01, 3.3) | 0.3 |
| Specific severe complications | 1.3 (0.08, 20.1) | 0.8 |
| Underlying condition: transplant recipient | NA | 0.9 |
| Death | NA | 0.9 |

CI: confidence intervals



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Supplementary Material



[Click here to access/download](#)
Supplementary Material
Institutional Review Board Statement.pdf