

Desarrollo de la Investigación Sobre Farmacorresistencia en Sepsis en Pacientes Críticamente Enfermos: Análisis Bibliométrico Global

Artículo Original

Patrick Junior Brett-Cano¹, David Fernando Pupiales-Figueroa², Karol Silvana Quintero-Molano³, Leidy Vanessa Rodríguez-Moreano⁴, Kevin Andrés Orozco-Acuña⁵, Dilberth David Benítez-Jiménez⁶, María Alejandra Castañeda-Mejía⁷, Guillermo Andrés Osma-Vargas¹, María Mónica Rangel-Gutiérrez⁸, Cristian Camilo Blanco-Duarte⁹ y Michael Ortega-Sierra¹⁰

¹ Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

² Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

³ Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia

⁴ Universidad Cooperativa Colombia, Pasto, Colombia

⁵ Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia

⁶ Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

⁷ Institución Universitaria Visión de las Américas, Pereira, Colombia

⁸ Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

⁹ Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

¹⁰ Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado - Hospital Central Antonio María Pineda, Barquisimeto, Venezuela

Fecha de recepción del manuscrito: 18/Julio/2024

Fecha de aceptación del manuscrito: 20/Septiembre/2024

Fecha de publicación: 25/Diciembre/2024

DOI: 10.5281/zenodo.14641322

Creative Commons: Esta obra está bajo un a Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

Resumen—Introducción: La farmacorresistencia, es una prioridad en salud pública y global. En pacientes críticamente enfermos, la farmacorresistencia es un predictor de mortalidad. Se desconoce el desarrollo científico y patrones de la investigación sobre farmacorresistencia en sepsis en pacientes críticamente enfermos. **Materiales y Métodos:** Estudio bibliométrico con Scopus como fuente de datos. Se utilizó el paquete bibliometrix de R. **Resultados:** Se incluyeron 3323 artículos, publicados entre 1972 y 2024. El 79 % (n= 2524) corresponden a artículos con datos primarios, seguido de revisiones con un 15 % (n= 523). La colaboración internacional fue del 16,82 % y el crecimiento científico anual del 7,73 %. La investigación clínica, infección cruzada, bacteriemia, agentes antibacterianos y la edad media, son las palabras claves más usadas. En los últimos 5 años, la infección cruzada, bacteriemia y el adulto mayor, han sido los temas de mayor popularidad. Estados Unidos es el país con la mayor red de colaboración. Aparte de México y Brasil, no se identificó otro país latino que destacara en colaboración internacional. **Conclusión:** Se evidenció un crecimiento paulatino del desarrollo científico de farmacorresistencia en sepsis, con un ascenso notable en los últimos años, enfocándose esencialmente en la investigación clínica de prueba de agentes antimicrobianos, en población de edad media y adulto mayor. En Latinoamérica, la participación en colaboraciones fue muy poca, comparada a otros continentes. Estos datos, pueden ser utilizados para el análisis e interpretación de patrones y brechas en investigación.

Rev Med Clin 2024;8(3):e25122408020

Palabras clave—Resistencia a Medicamentos, Sepsis, Enfermedad Crítica, Investigación Biomédica, Bibliometría

Abstract—Research Development on Drug Resistance in Sepsis in Critically ill Patients: a Global Bibliometric Analysis

Introduction: Drug resistance is a priority in public and global health. In critically ill patients, drug resistance is a strong predictor of mortality. To date, scientific development and patterns of global research on drug resistance in sepsis in critically ill patients are unknown. **Materials and methods:** A bibliometric study using Scopus. The R package bibliometrix was used. **Results:** 3323 articles were included, published between 1972 and 2024. Among these, 79 % (n= 2524) correspond to articles with primary data, followed by reviews with 15 % (n= 523). International collaboration was 16.82 %, and annual scientific growth was 7.73 %. Clinical research, cross-infection, bacteremia, antibacterial agents, and middle-aged are the most used keywords. In the last 5 years, cross-infection, bacteremia, and the elderly have been the most popular topics. The United States has the largest collaboration network. Apart from Mexico and Brazil, no other Latin American country was identified as standing out in international collaboration. **Conclusion:** A gradual growth in scientific development of drug resistance in sepsis was evidenced, with a notable rise in recent years, focusing essentially on clinical research testing antimicrobial agents in the middle-aged and elderly population. In Latin America, participation in collaborations was very low compared to other continents. These data can be used for the analysis and interpretation of patterns and research gaps. **Rev Med Clin 2024;8(3):e25122408020**

Keywords—Drug Resistance, Sepsis, Critical Illness, Biomedical Research, Bibliometrics

INTRODUCCIÓN

La sepsis, es una de las principales causas de muerte en el mundo.¹ Se estima, que 1 de cada 5 muertes son causadas por esta condición, la cual suele requerir abordaje altamente especializado en unidades de cuidados intensivos,^{1,2} Con base en esto, distintas colaboraciones internacionales han hecho especial énfasis en la necesidad de estudiar y buscar soluciones para la reducción de la carga de enfermedad que genera la sepsis, en cualquier escenario.^{1,2}

Sin embargo, la farmacorresistencia en sepsis, y específicamente, en pacientes críticamente enfermos, es particularmente un escenario delicado, cuya mortalidad se ha reportado como extremadamente alta, y de esencial prioridad en materia de prevención, investigación e intervención.^{3,4} Aunque se ha reconocido que estos perfiles de farmacorresistencia varían de una región o de un contexto hospitalario a otro, la relevancia y problema son globales.⁴⁻⁶ Esta situación, ha desencadenado el llamado de desarrollar líneas de vigilancia epidemiológica y estudio de patógenos emergentes y reemergentes, que están asociados a la aparición de este fenotipo de enfermedad.^{4,6}

La Organización Mundial de la Salud (OMS), es una de estas organizaciones, la cual ha declarado como prioridad el estudio de la sepsis.⁶ Previamente, no se ha evaluado o caracterizado el desarrollo científico de la farmacorresistencia en sepsis, que permitiría identificar brechas y oportunidades para producir conocimiento científico y clínico, que pueda contribuir a resolver este problema. En busca de proveer datos al respecto, el objetivo de este estudio fue analizar la producción científica global relacionada a la farmacorresistencia en sepsis en pacientes críticamente enfermos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio bibliométrico, que utilizó a Scopus, la base de datos más grande de literatura científica revisada por pares, como fuente de datos. El uso de esta base para este tipo de análisis, ha sido utilizada y justificada previamente.^{7,8}

Se diseñó y ejecutó una búsqueda semi-estructurada, para identificar artículos relacionados a farmacorresistencia en sepsis en pacientes críticamente enfermos. La estrategia de búsqueda, se construyó haciendo uso de términos MeSH, así como sinónimos, tanto en idioma inglés como español. Posterior a una prueba piloto, se definió utilizar la siguiente búsqueda: TITLE-ABS-KEY(“Drug Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Antimicrobial Drug Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Antimicrobial Drug Resistances”) OR TITLE-ABS-KEY(“Microbial Drug Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Antibiotic Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Bacterial Drug

Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Fungal Drug Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Viral Drug Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Multiple Drug Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Multiple Bacterial Drug Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Multiple Fungal Drug Resistance”) OR TITLE-ABS-KEY(“Multiple Viral Drug Resistance”) AND TITLE-ABS-KEY(“Sepsis”) OR TITLE-ABS-KEY(“Bloodstream Infection”) OR TITLE-ABS-KEY(“Bloodstream Infections”) OR TITLE-ABS-KEY(“Pyemia”) OR TITLE-ABS-KEY(“Pyemias”) OR TITLE-ABS-KEY(“Pyohemia”) OR TITLE-ABS-KEY(“Pyohemias”) OR TITLE-ABS-KEY(“Pyaemia”) OR TITLE-ABS-KEY(“Pyaemias”) OR TITLE-ABS-KEY(“Septicemia”) OR TITLE-ABS-KEY(“Septicemias”) OR TITLE-ABS-KEY(“Blood Poisoning”) OR TITLE-ABS-KEY(“Blood Poisonings”) OR TITLE-ABS-KEY(“Severe Sepsis”) AND TITLE-ABS-KEY(“Critical Care Outcomes”) OR TITLE-ABS-KEY(“Critical Care Outcome”) OR TITLE-ABS-KEY(“Critical Illness”) OR TITLE-ABS-KEY(“Critical Illnesses”) OR TITLE-ABS-KEY(“Critical Care”) OR TITLE-ABS-KEY(“Intensive Care”) OR TITLE-ABS-KEY(“Surgical Intensive Care”).

Posteriormente, fueron exportados los resultados, los cuales fueron cuidadosamente revisados para eliminar duplicados, y aplicar los criterios de inclusión. Estos fueron: 1) Documentos que explícitamente, por medio de título, resumen y objetivo, se refiriera al estudio de farmacorresistencia en sepsis en pacientes críticamente enfermos; 2) Disponibilidad de texto completo; 3) Documentos que siguieran el proceso regular de revisión por pares. Es así, que se excluyeron libros, capítulos de libro, conferencias, memorias, entre otras. La búsqueda se realizó el 10 de abril de 2024.

	n	%
Artículos por tipología		
Artículos con datos primarios	2,524	76
Revisión	523	16
Correspondencias*	276	8
Autores		
Autorías	19,948	-
Autores de documentos con autoría única	203	-
Colaboración		
Artículos con autoría única (n=3,323)	229	6.9
Promedio de coautorías por artículo	8.42	-
Colaboración científica internacional	-	16.82
Revistas	914	-
Edad promedio de los artículos (años)	10.1	-
promedio de citaciones por documento	29.86	-
Crecimiento anual	-	7.73

Tabla 1: Características generales de la producción científica sobre farmacorresistencia en sepsis en pacientes críticamente enfermos (N=3,323). **Nota:***Incluye cartas al editor, editoriales, comentarios, etc.

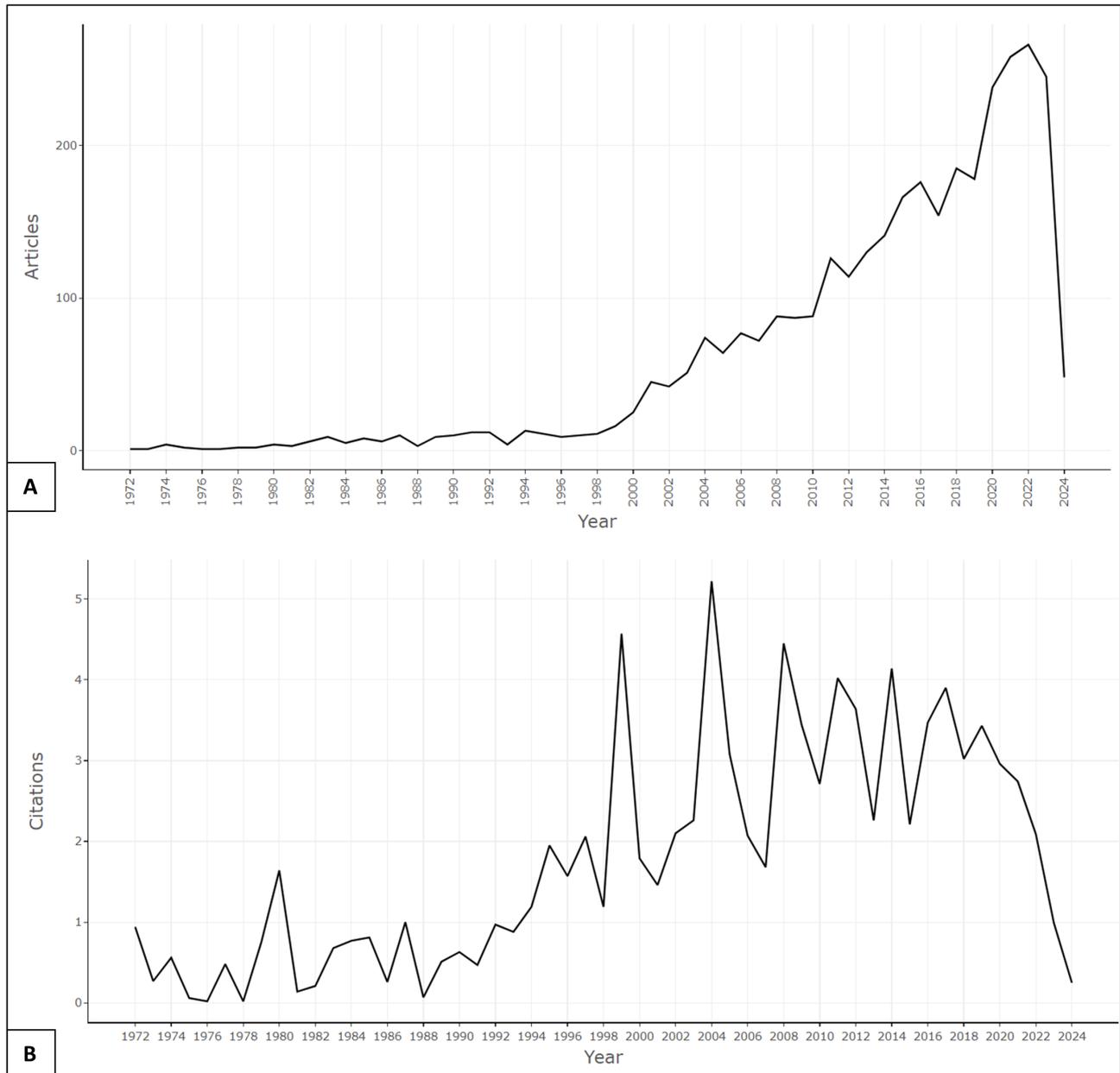


Figura 1: Desarrollo científico anual de la investigación global sobre farmacoresistencia en sepsis en pacientes críticamente enfermos. A. Frecuencia de publicaciones anual. B. Promedio de citas recibidas por artículo por año.

Para motivos de visualización de resultados y su caracterización correspondiente, fueron recategorizadas algunas variables, tales como tipología de artículos. Así, quedaron de la siguiente forma: 1) Todo estudio original, independientemente de su diseño, ya sea observacional o experimental, incluyendo casos reporte o serie de casos, fue considerado como Artículo con Datos Primarios; 2) Toda revisión, independientemente que sea narrativa o sistemática, fue considerada como Revisión; y 3) Toda correspondencia, independientemente que sea comentario, carta al editor, editorial, entre otras, fue considerada como Correspondencia.

Para realizar la caracterización y visualización de los resultados, se construyeron métricas de redes y bibliométricas. Para la realización de este análisis se utilizó el paquete Bibliometrix de R, que permite el cálculo de indicadores bibliométricos cuantitativos y visualizar tendencias y patrones

de datos (versión 4.3.1).⁹ Para este análisis, se construyó un tesaurus que incluyó sinónimos, errores, plurales y variantes, para poder homogeneizar el análisis. El cálculo de frecuencias y porcentajes se realizó mediante Microsoft Office Excel 2016.

Declaraciones éticas, este estudio no requirió de aprobación por parte de un comité de ética, toda vez que no involucró investigación en humanos, modelos biológicos o el uso de historias clínicas.

RESULTADOS

Inicialmente, se encontraron 3423 documentos que, luego de ser filtrados y depurados, fueron incluidos finalmente 3323 artículos, publicados entre 1972 y 2024. Entre estos, el 79% (n= 2524) corresponden a artículos con datos primarios,

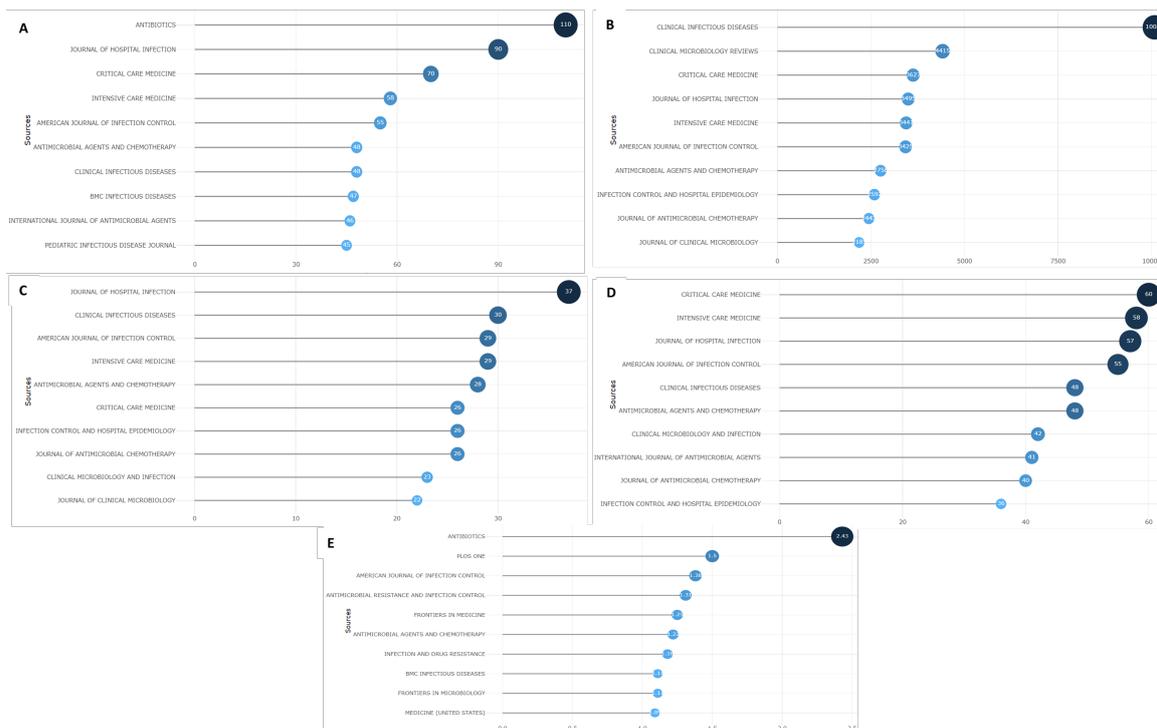


Figura 2: Citaciones e impacto científico obtenido por revistas con artículos sobre farmacorresistencia en sepsis en pacientes críticamente enfermos. A. Frecuencia de artículos publicados en revistas. B. Total de citas obtenidas por revistas. C. Índice h obtenido por revistas. D. Índice g obtenido por revistas. E. Índice m obtenido por revistas.

seguido de revisiones con un 15% ($n=523$). La colaboración internacional fue del 16,82% y el crecimiento científico anual del 7,73% (Tabla 1). Al valorar el crecimiento del volumen de publicaciones, se observa que este fue lento hasta el año 2017, donde existió un crecimiento notable, teniendo su pico en el año 2022, con un total de 266 publicaciones (Figura 1-A). Por el contrario, el número de citas a lo largo de los años fue fluctuante, con pico en el 2004 (Figura 1-B). Según la ley de Lotka, el 79% de los autores solo ha publicado un documento, seguido de un 12% con dos documentos.

Estados Unidos fue el país más productivo y con mayor impacto, con 691 documentos e índice h de 90, seguido de India con 281 documentos e índice h de 40, e Italia con 270 documentos e índice h de 44. En cuanto a afiliaciones, The University of Queensland, y Washington University School of Medicine in St. Louis, lideran con 56 y 51 artículos publicados, respectivamente.

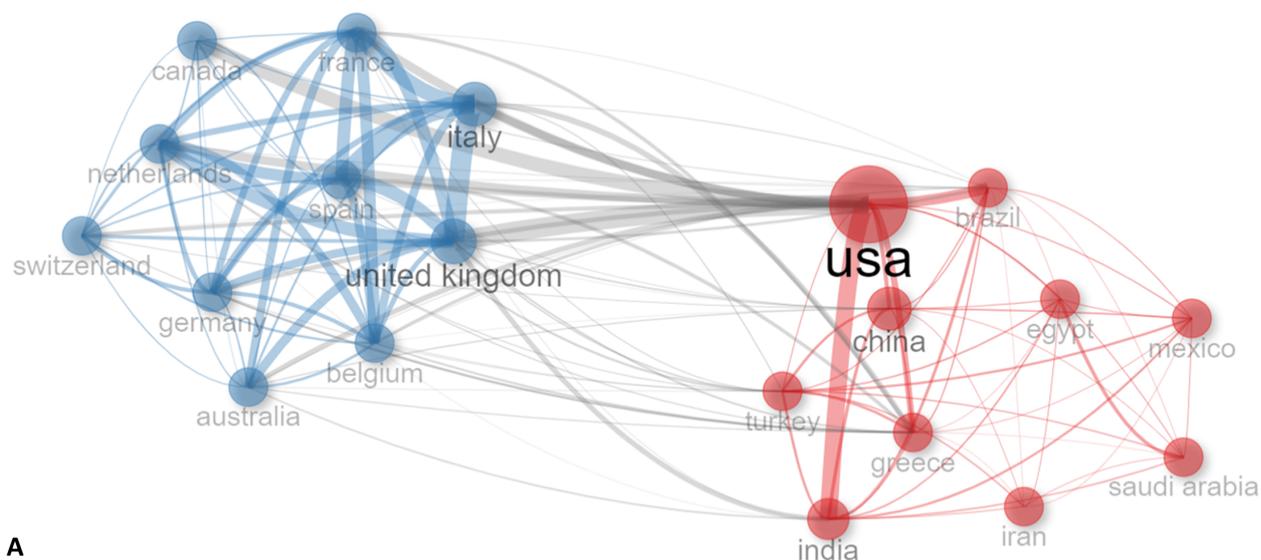
Antibiotics es la revista con mayor número de documentos ($N=110$) (Figura 2-A), pero la revista Clinical Infectious diseases ha recibido el mayor número de citas ($N=10083$) (Figura 2-B). Por su parte, el Journal of Hospital Infection ha recibido el mayor índice H (Figura 2-C), mientras que Critical Care Medicine tiene el mayor índice G (Figura 2-D). Antibiotics posee el mayor índice M (Figura 2-E), y esta misma revista, junto al Journal of Hospital Infection, son las revistas que han tenido un mayor crecimiento en los últimos años.

En cuanto a tendencias y patrones de investigación, la construcción de nube de palabras, reveló que, la investigación clínica, infección cruzada, bacteriemia, agentes antibac-

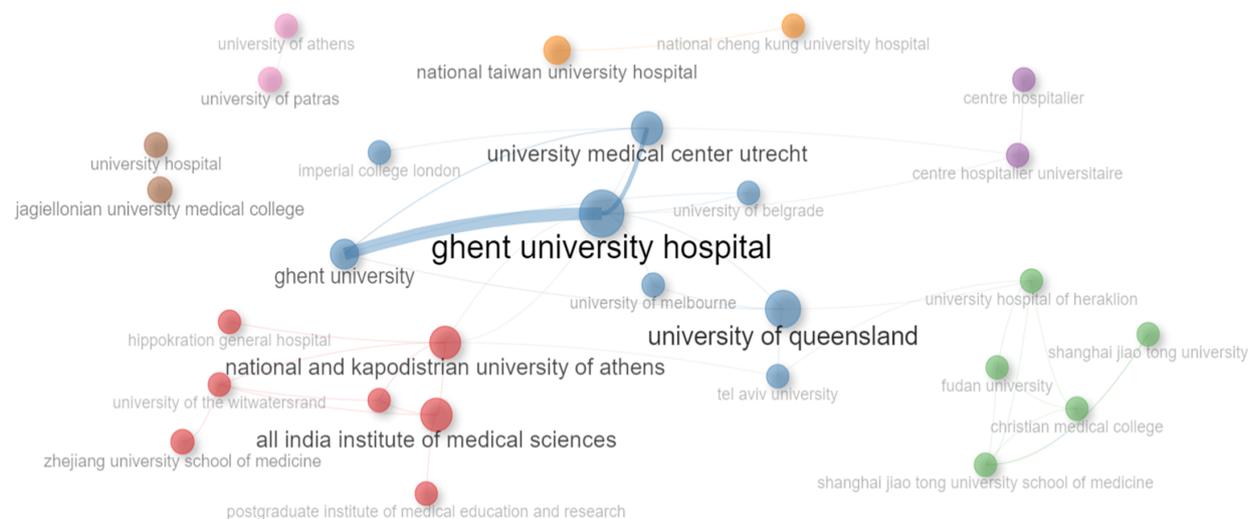
terianos y la edad media, son las palabras claves más usadas (Figura 3-A). En los últimos 5 años, la infección cruzada, bacteriemia y el adulto mayor, han sido los temas de mayor popularidad, mientras que en los últimos 10 años los tópicos más relevantes fueron el estudio de agentes antibacterianos, y la sensibilidad antibiótica. (Figura 3-B). El análisis factorial y las redes de coocurrencia, corroboraron esta tendencia entre la evaluación de agentes antibióticos específicos, y sensibilidad antibiótica (Figura 3-C-D).

En cuanto a redes de colaboración, se pudo observar que, Aunque Estados Unidos es el país con la mayor red de colaboración, Italia y Reino Unido lideran las redes de colaboración en el continente europeo (Figura 4-A). Aparte de México y Brasil, no se identificó otro país latino que destacara en colaboración internacional de interés. el Hospital Universitario de Ghent, la Universidad de Queensland, el Centro Médico Universitario de Utrecht, la Universidad Nacional y Kapodistriaca de Atenas, y el Instituto de Ciencias Médicas de India lideran la colaboración entre afiliaciones. Esta colaboración, se realiza esencialmente con instituciones europeas, norteamericanas y asiáticas (Figura 4-B).

Los artículos que, históricamente han obtenido el mayor impacto, medido por número de citas recibidas, fueron: 1) Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (351 citas, publicado en Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials en 2017; DOI: 10.1186/s12941-017-0191-3); 2) Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillan-



A



B

Figura 4: Redes de colaboración internacional y de afiliaciones sobre farmacorresistencia en sepsis en pacientes críticamente enfermos. A. Colaboración entre países. B. Colaboración entre afiliaciones.

Latinoamérica, es una región con poca participación, por lo que la investigación en farmacorresistencia en sepsis, constituye un reto y una oportunidad de participar en uno de los tópicos de interés en salud global, con impacto directo en indicadores de salud.

Como limitaciones, este estudio se limitó a describir patrones, características y desarrollo científico de la evidencia publicada, por lo que no se pueden establecer relaciones causales entre los datos expuestos. Así mismo, el uso de una sola base de datos. Sin embargo, en la metodología se justificó esta razón. Como fortaleza, se encuentra que este sería el primer análisis para proveer datos que revelen el panorama actual sobre farmacorresistencia en sepsis en pacientes críticamente enfermos.

CONCLUSIONES

Se evidenció un crecimiento paulatino del desarrollo científico de farmacorresistencia en sepsis, con un ascenso nota-

ble en los últimos años, enfocándose esencialmente en la investigación clínica de prueba de agentes antimicrobianos, en población de edad media y adulto mayor. Estados Unidos ha sido el país más productivo, con mayor impacto obtenido y líder en las redes de colaboración. En Latinoamérica, la participación en colaboraciones fue muy poca, comparada a otros continentes. Estos datos, pueden ser utilizados para el análisis e interpretación de patrones y brechas en investigación, y construcción de novedosas hojas de ruta para perseguir objetivos en investigación biomédica en farmacorresistencia.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido fuentes de financiamiento públicas, comerciales, o de instituciones sin fines de lucro.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran respetar los principios éticos de investigación y estar libre de cualquier conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- [1] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
- [2] Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Reg Health Am*. 2023; 25:100561. doi: 10.1016/j.lana.2023.100561
- [3] Pradipta IS, Sodik DC, Lestari K, Parwati I, Halimah E, Diantini A, et al. Antibiotic resistance in sepsis patients: evaluation and recommendation of antibiotic use. *N Am J Med Sci*. 2013; 5(6):344-52. doi: 10.4103/1947-2714.114165
- [4] Kumar NR, Balraj TA, Kempegowda SN, Prashant A. Multidrug-Resistant Sepsis: A Critical Healthcare Challenge. *Antibiotics (Basel)*. 2024; 13(1):46. doi: 10.3390/antibiotics13010046
- [5] Legese MH, Asrat D, Swedberg G, Hasan B, Mekasha A, Getahun T, et al. Sepsis: emerging pathogens and antimicrobial resistance in Ethiopian referral hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022; 11(1):83. doi: 10.1186/s13756-022-01122-x
- [6] World Health Organization. WHO calls for global action on sepsis - cause of 1 in 5 deaths worldwide [Internet]. [Consultado 2 May 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis—cause-of-1-in-5-deaths-worldwide>
- [7] Lozada-Martinez ID, Lozada-Martinez LM, Cabarcas-Martinez A, Ruiz-Gutierrez FK, Aristizabal Vanegas JG, Amorocho Lozada KJ, et al. Historical evolution of cancer genomics research in Latin America: a comprehensive visual and bibliometric analysis until 2023. *Front Genet*. 2024; 15:1327243. doi: 10.3389/fgene.2024.1327243.
- [8] Lozada-Martinez ID, Visconti-Lopez FJ, Marrugo-Ortiz AC, Ealo-Cardona CI, Camacho-Pérez D, Picón-Jaimes YA. Research and Publication Trends in Pediatric Surgery in Latin America: A Bibliometric and Visual Analysis from 2012 to 2021. *J Pediatr Surg*. 2023; 58(10):2012-2019. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.04.003
- [9] Aria M, Cuccurullo C. Bibliometrix: An R-Tool for Comprehensive Science Mapping Analysis. *J Informetr*. 2017;11(4):959-975. doi: 10.1016/j.joi.2017.08.007
- [10] Yao H, Liu S, Zhang Z, Xiao Z, Li D, Yi Z, et al. A bibliometric analysis of sepsis-induced myocardial dysfunction from 2002 to 2022. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10:1076093. doi: 10.3389/fcvm.2023.1076093.
- [11] Cao Z, Zhang Y, Luo JH, Liao WQ, Cheng X, Zhan JH. A bibliometric analysis of publications on burn sepsis using VOSviewer. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9:971393. doi: 10.3389/fmed.2022.971393
- [12] Akdagli Ekici A, Kisa A, Önder Turhan S. The evolution of sepsis publications and global productivity: A bibliometric analysis between 1980 and 2020. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103(12):e37380. doi: 10.1097/MD.00000000000037380
- [13] Sun G, Zhang Q, Dong Z, Dong D, Fang H, Wang C, et al. Antibiotic resistant bacteria: A bibliometric review of literature. *Front Public Health*. 2022; 10:1002015. doi: 10.3389/fpubh.2022.1002015
- [14] Ablakimova N, Smagulova GA, Rachina S, Mussina AZ, Zare A, Mussin NM, et al. Bibliometric Analysis of Global Research Output on Antimicrobial Resistance among Pneumonia Pathogens (2013-2023). *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(9):1411. doi: 10.3390/antibiotics12091411
- [15] Lozada-Martinez ID, Lozada-Martinez LM, Fiorillo-Moreno O. Leiden manifesto and evidence-based research: Are the appropriate standards being used for the correct evaluation of pluralism, gaps and relevance in medical research? *J R Coll Physicians Edinb*. 2024; 54(1):4-6. doi: 10.1177/14782715241227991.
- [16] Lozada-Martinez ID, Bolaño-Romero MP, Picón-Jaimes YA, Moscote-Salazar LR, Narvaez-Rojas AR. Quality or quantity? Questions on the growth of global scientific production. *Int J Surg*. 2022; 105:106862. doi: 10.1016/j.ijssu.2022.106862
- [17] Jensen EA, Reed M, Jensen AM, Gerber A. Evidence-based research impact praxis: Integrating scholarship and practice to ensure research benefits society. *Open Res Eur*. 2023; 1:137. doi: 10.12688/openreseurope.14205.2
- [18] Robinson KA, Brunnhuber K, Ciliska D, Juhl CB, Christensen R, Lund H, et al. Evidence-Based Research Series-Paper 1: What Evidence-Based Research is and why is it important? *J Clin Epidemiol*. 2021; 129:151-157. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.07.020
- [19] Lozada-Martinez ID, Ealo-Cardona CI, Marrugo-Ortiz AC, Picón-Jaimes YA, Cabrera-Vargas LF, Narvaez-Rojas AR. Meta-research studies in surgery: a field that should be encouraged to assess and improve the quality of surgical evidence. *Int J Surg*. 2023; 109(6):1823-1824. doi: 10.1097/JS9.0000000000000422