

## CADASIL y Síndrome de Rett. Estudio de caso de dos trastornos neurológicos raros

**Resumen** – El presente trabajo se centra en el análisis bibliométrico de la documentación sobre dos enfermedades raras neurológicas, CADASIL y Síndrome de Rett. Para llevar a cabo el análisis se utilizaron dos bases de datos, Medline y SCI, cada una con sus ventajas y sesgos, pero complementarias entre sí. Los resultados encontrados siguen los patrones clásicos de producción por países, idiomas y publicaciones, pero muestran un comportamiento mucho más interesante cuando descendemos al análisis de la producción por enfermedades y por genes, desvelando una gran influencia de los trabajos genéticos sobre la producción científica en ambas enfermedades. Finalmente se concluye que los grandes hitos de actividad científica que afectan a la producción documental sobre las enfermedades estudiadas están ampliamente relacionados con descubrimientos en el campo de la genética, tanto a nivel específico (las mutaciones en los genes que causan las enfermedades) como a nivel general (la secuenciación del genoma humano).

**Palabras clave:** Cienciometría, enfermedades raras, Síndrome de Rett, CADASIL, genética

### CADASIL and Rett Syndrome: Case study of two rare neurological diseases

**ABSTRACT** – This work focuses on the bibliometric analysis of the literature on two rare diseases neurological syndrome and Rett CADASIL. To do the analysis we use two databases, Medline and SCI, each with its advantages and biases, but complementaries. The results follow the classic patterns of production by countries, languages and publications, but show a behavior more interesting when we descend to the analysis of production on diseases and genes, revealing a strong influence of genetic works over the scientific production in both diseases, finally we can conclude that the great landmarks of scientific activity that affect the documental production on the diseases studied are largely related to discoveries in the field of genetics, both specific (mutations in genes that cause disease) and general level (the sequencing of the human genome).

**Keywords:** Scientometrics, rare diseases, Rett Syndrome, CADASIL, genetics

**Antonio Eleazar Serrano-López**

. Laboratorio de Estudios Métricos de Información. Departamento de Biblioteconomía y Documentación. Universidad Carlos III de Madrid  
[aeserran@bib.uc3m.es](mailto:aeserran@bib.uc3m.es)

**Carmen Martín-Moreno**

Laboratorio de Estudios Métricos de Información. Departamento de Biblioteconomía y Documentación. Universidad Carlos III de Madrid  
[cmartin@bib.uc3m.es](mailto:cmartin@bib.uc3m.es)

## 1-Introducción

El presente trabajo se centra en el análisis bibliométrico de la documentación existente sobre dos enfermedades concretas, el Síndrome de Rett y la Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, en adelante CADASIL. Estas dos enfermedades están clasificadas como trastornos mentales y del comportamiento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011), y al mismo tiempo son consideradas enfermedades raras debido a su baja prevalencia, puesto que el Síndrome de Rett se da de 1 a 9 casos por cada 100.000 habitantes y el CADASIL se presenta en 1 a 9 casos por cada millón (ORPHANET, 2011).

En ambos casos se producen trastornos mentales que afectan al comportamiento de las personas que los padecen, si bien por distintas causas. El síndrome CADASIL tiene causas fisiológicas, y afecta concretamente a las arterias menores del cerebro, mientras que el Síndrome de Rett es un trastorno neurológico, que afecta fundamentalmente a sujetos del sexo femenino, y ha estado relacionado hasta no hace mucho tiempo, con el espectro autista. Este síndrome fue descrito por primera vez en 1966 por el científico que le dio nombre (RETT, 1966).

Por otro lado, estos dos trastornos mentales y del desarrollo, tienen una base genética claramente identificada, pues tanto para el Síndrome de Rett, como para el CADASIL, nos encontramos con dos mutaciones genéticas responsables del desarrollo de dichas enfermedades. La del gen MECP2 en el cromosoma X (CHAHROUR et al., 2008), y la del gen Notch3 en el cromosoma 19 respectivamente (JOUTEL et al., 1999).

En el actual trabajo se ha llevado a cabo un estudio bibliométrico descriptivo de caso, de ambos trastornos. Para su realización, se ha planteado como objetivo, analizar la actividad científica sobre dichos trastornos, tanto en lo relativo a distintos aspectos relacionados con la producción como los referidos al uso que hacen los investigadores de la información científica que tienen a su disposición, con objeto de conformar un perfil que nos permita determinar los patrones que sigue la investigación en este tipo de enfermedades.

## Metodología

Los aspectos metodológicos a tener en cuenta son los siguientes:

Debido a la necesidad de caracterizar correctamente la actividad científica en éste ámbito, se decidió consultar dos bases de datos bibliográficas de gran relevancia. Por un lado se utilizó Medline, una base de datos de reconocido prestigio que recoge la mayor parte de la producción científica en medicina y permite recuperar el mayor número de trabajos posible. Sin embargo, presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. La primera esta relacionada con los datos de filiación institucional, ya que solo recoge la dirección del primer autor. La segunda, se refiere al hecho de que no incluye las referencias bibliográficas de los artículos, lo que impide calcular indicadores relativos a la colaboración y a la información que consumen los investigadores.

Para paliar estas limitaciones se decidió utilizar una segunda base de datos, el Science Citation Index (SCI) de Thomson Reuters. Esta base de datos, a pesar de sus conocidos sesgos relativos al idioma y a la nacionalidad de las revistas, ofrece completos los datos de filiación institucional de los autores, así como las referencias bibliográficas contenidas en los artículos, por lo que es apta para el estudio de la colaboración y del consumo de información que realizan los investigadores. Cabe destacar que de esta base de datos tan solo hemos utilizado los registros tipificados como artículos de revista, puesto que ha sido utilizada como complemento de Medline y, debido a su volumen, si incluyéramos todos los tipos documentales presentes en el SCI, se desvirtuarían los resultados del análisis.

El ámbito temático de interés para este trabajo, ha sido delimitado a través de la siguiente estrategia de búsqueda, utilizada para interrogar ambas bases de datos.

- CADASIL OR "CEREBRAL ARTERIOPATHY AUTOSOMAL DOMINANT WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY" OR CASIL OR HEREDITARY MULTI-INFARCT DEMENTIA

- "RETT SYNDROME" OR "AUTISM DEMENTIA ATAXIA AND LOSS OF PURPOSEFUL HAND USE"

Esta estrategia se ha basado fundamentalmente en la búsqueda a texto completo de los términos indicados, y que hemos considerados los más adecuados para obtener el máximo número de documentos relativos a las dos enfermedades del estudio, tanto en Medline como en SCI.

En la estrategia de interrogación también se incluyó la limitación temporal pertinente, que encuadra el estudio en el periodo 2000-2009. Se ha elegido este periodo debido a que en los años 1999 y 2000 se aprobaron sendos reglamentos de la Unión Europea que establecían el marco regulador en el ámbito de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos (UNIÓN EUROPEA, 1999a, 1999b), por lo que consideramos que es un buen punto de partida para el inicio de nuestro estudio.

El número de registros obtenidos de cada una de las bases de datos, ha sido de 1.608 (Medline) y 1.144 (SCI). Una vez conseguidos, se procedió a su volcado a una base de datos en formato SQL que permitiera el tratamiento y normalización de los datos. La normalización se realizó a través de scripts en lenguaje Perl y consultas SQL que nos permitieron asignar a los diferentes registros su nacionalidad, idioma, etc.

Para terminar este apartado, hay que señalar que desde el punto de vista metodológico, la utilización de ambas bases de datos ha permitido conformar una visión bastante adecuada de la producción científica publicada dentro del ámbito temático que nos ocupa.

Para el tratamiento estadístico y obtención de los diferentes indicadores se ha utilizado el paquete estadístico R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2008). Se trata de un software estadístico, publicado bajo licencia GPL, que permite realizar análisis estadísticos mediante la conexión directa a bases de datos SQL, siendo este el procedimiento que hemos utilizado.

## **Resultados y discusión**

El primer indicador que hemos utilizado para caracterizar la actividad científica ha sido el relativo al número de documentos producidos y recogidos anualmente en cada base de datos utilizada. Tal y como comentamos en la metodología, para la base de datos

SCI sólo se han contemplado los artículos de revista, excluyendo otras tipologías documentales como cartas, editoriales, reviews, etc.

Cómo podemos observar en el gráfico 1 la producción en los diez años del estudio ha seguido una tendencia creciente, con algunos altibajos que vienen marcados por dos hechos fundamentales. El primero, es el aumento tan acusado de la producción en 2001. Ello puede ser debido a la respuesta de algunos investigadores a las publicaciones referentes al hallazgo de diversos genes que influyen de forma significativa los trastornos del espectro autista (INGRAM *et al.*, 2000; SMITH *et al.*, 2000) y en especial con el Síndrome de Rett (AMIR, *et al.*, 1999; WAN, MIMI *et al.*, 1999)

El segundo hecho se observa entre los años 2004 y 2007, pues en dicho periodo la producción también experimenta un aumento destacado. En este caso, el incremento puede deberse a la importancia que tiene la genética en este tipo de enfermedades. No hay que olvidar que la secuenciación del genoma humano se completó en 2003. (COLLINS *et al.*, 2003; FRAZIER *et al.*, 2003; JASNY, 2003). Una vez completada dicha secuenciación, su conocimiento puede haber producido un mayor interés por estas enfermedades que como hemos indicado tienen una base genética.

En cuanto a la comparativa entre la cobertura de ambas bases de datos, es evidente que la producción recogida por Medline es mayor que la que contiene SCI y por tanto los picos de producción mencionados anteriormente son más significativos en la primera. Ello se debe a que Medline tiene una cobertura mayor.

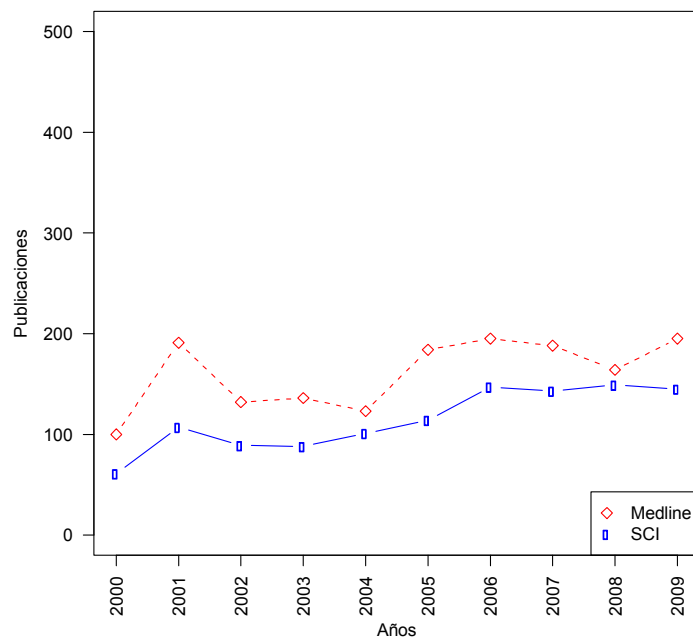


Gráfico 1. Producción por año en SCI y Medline

En los gráficos 2 y 3 observamos como se distribuye la producción en función de los idiomas en que se escriben las publicaciones y de los países productores de las mismas.

Las bases de datos de Thomson-Reuters ofrecen una mayor cobertura para estudios de producción por países. Este hecho viene motivado por la limitación de Medline en el número de instituciones que recoge, pues tan solo aparece la del primer autor firmante, quedando excluidas las filiaciones institucionales de los demás autores. En el gráfico 2 solo se recogen aquellos países que habían publicado 15 o más documentos en el periodo estudiado, si bien sumando la producción de ambas bases de datos. A pesar de todo lo indicado, vemos como determinados países, que no suelen aparecer como primeros firmantes de los trabajos (Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Portugal, etc.), se encuentran mucho mejor representados en el SCI que en Medline y sin embargo, Chile y China cuentan con una mayor producción en Medline. Esto último, probablemente sea debido a que ésta base de datos contiene la producción de revistas nacionales de dichos países, que no se encuentran recogidas en el SCI.

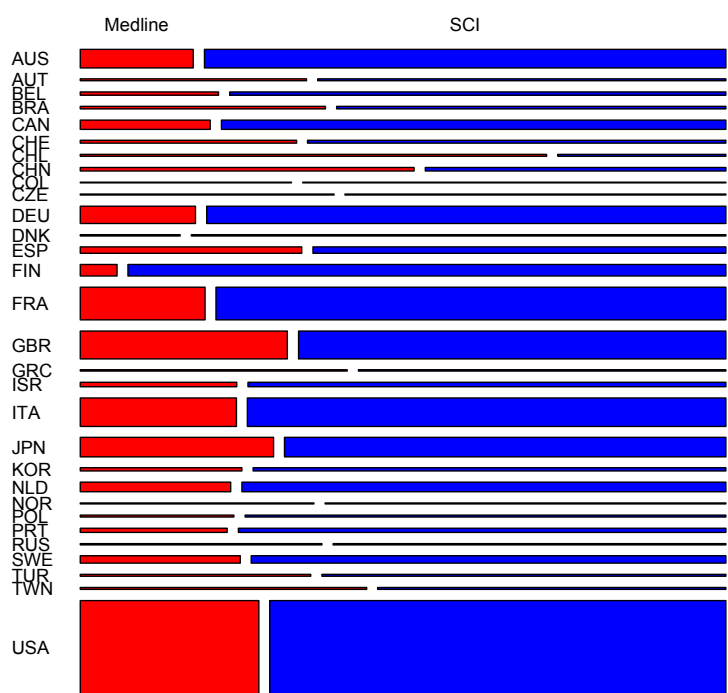


Gráfico 2. Producción por países en Medline y SCI

Por otro lado, interesaba conocer el idioma en que se publicaron los trabajos de nuestro interés. Para ello, se ha elaborado el gráfico 3. Como ya hemos comentado la cobertura de Medline es mucho más amplia que la de SCI, por lo que también es mucho mayor el número de idiomas que aparecen reflejados en dicha base de datos. De hecho, incluye un nutrido grupo de idiomas que no tienen representación en las bases de datos Thomson-Reuters. Del mismo modo podemos observar claramente que, a pesar de ser el inglés el idioma mayoritario en ambas bases de datos, en Medline algunos idiomas sí que tienen cierta representación, como es el caso del francés (20), japonés (41), chino (22) o español (30), mientras que en SCI su presencia, cuando la hay, es prácticamente anecdótica y, por el contrario, cuenta con un número significativo (21) de trabajos en idiomas no identificados (UNS).

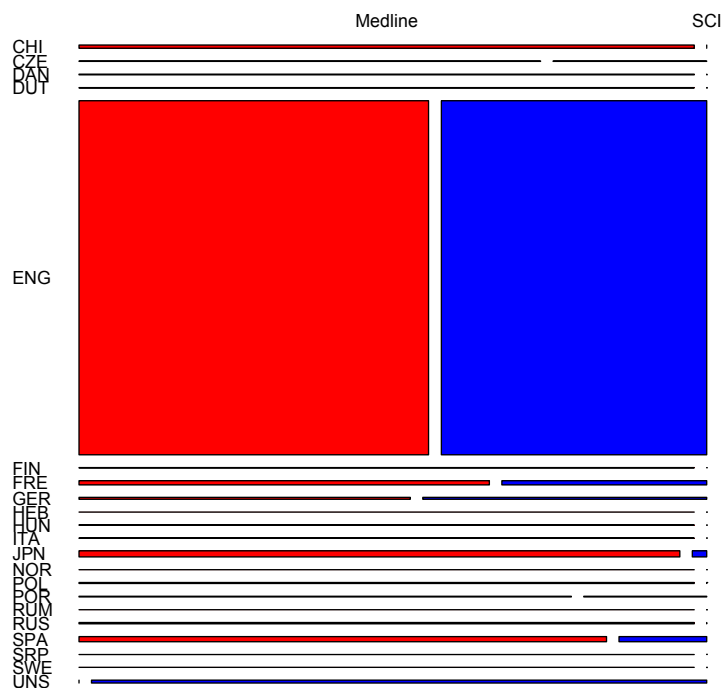


Gráfico 3. Distribución idiomática en Medline y SCI

El siguiente indicador estudiado, ha sido el de dispersión, esto es, se ha analizado la distribución de trabajos por título de revista, con objeto de conocer cuáles son los más productivos sobre el tema de estudio. En el gráfico 4 podemos ver como se distribuye la producción por revista, siguiendo la Ley de Bradford (BRADFORD, 1934).



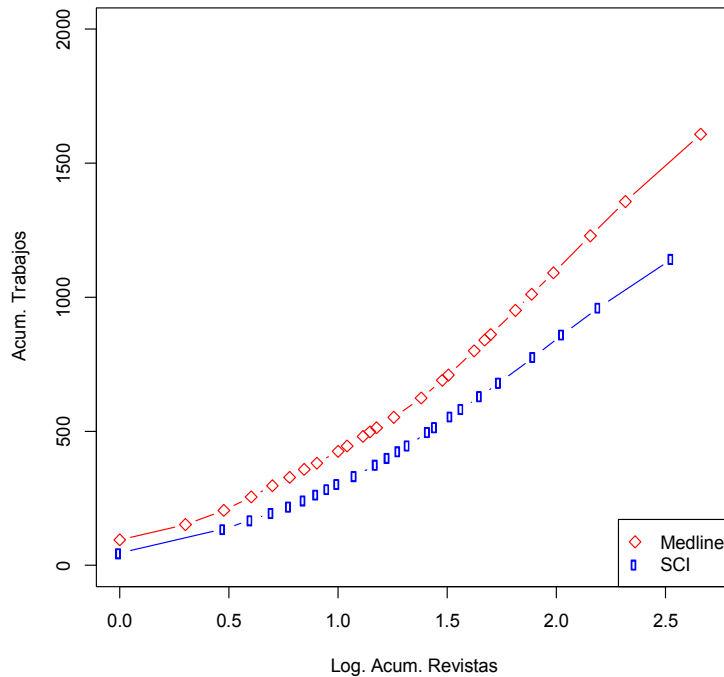


Gráfico 4. Representación gráfica de la distribución del número de trabajos por revista

Como podemos ver, la Ley de Bradford se cumple en ambas bases de datos, siendo más pronunciada en el caso de Medline debido al mayor volumen de trabajos recogidos. En las tablas 1 y 2 se encuentran recogidas las revistas que conforman el núcleo de publicaciones tanto en SCI (incluye el 35,14% de la producción) como en Medline (34,33%). En ambos casos el núcleo de revistas más productivas sobre los síndromes estudiados, está formado por títulos que tienen más de 13 artículos publicados en todo el periodo.

REVISTAS	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
HUM MOL GENET	4	4	1	1	5	10	4	4	7	6
NEUROLOGY	5	9	3	4	4	4	8	1	3	4
STROKE	1	5	7	1	5	6	5	6	4	5
J CHILD NEUROL	1	2	5	1	6	1	4	6	2	5
BRAIN DEV-JPN	0	3	1	1	1	7	4	5	2	3
EUR J HUM GENET	2	4	4	0	3	5	2	2	0	2
AM J MED GENET A	0	0	0	6	3	3	1	3	3	4
J MED GENET	1	3	0	3	2	3	6	2	2	0
P NATL ACAD SCI USA	0	0	2	1	2	2	1	3	5	4
J NEUROSCI	0	1	0	0	1	1	2	3	4	7
CLIN GENET	0	1	2	1	0	1	4	2	3	1
HUM MUTAT	1	3	1	3	2	2	0	1	1	1

<b>AM J HUM GENET</b>	2	1	3	0	4	1	0	2	1	0
J NEUROL NEUROSUR PS	1	1	1	2	1	4	1	1	0	2
J NEUROL SCI	0	2	0	1	1	2	2	1	4	1
<b>EUR J NEUROL</b>	1	0	1	0	1	0	5	3	2	0
<b>J BIOL CHEM</b>	0	1	2	1	3	0	2	2	2	0

Tabla 1. Revistas del núcleo en SCI.

REVISTAS	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
BRAIN DEV-JPN	0	54	1	1	2	22	4	5	2	4
NEUROLOGY	4	11	6	6	5	4	6	5	5	5
J CHILD NEUROL	2	2	3	12	5	15	3	4	2	5
STROKE	1	5	5	2	5	7	8	7	4	6
HUM MOL GENET	5	3	1	2	3	11	4	4	4	5
J MED GENET	5	4	1	4	2	4	5	4	1	1
<b>HUMAN GENETICS</b>	0	1	2	0	1	8	3	9	4	2
CLIN GENET	0	1	3	2	0	3	8	1	3	2
AM J MED GENET A	0	0	0	5	3	2	2	2	3	5
EUR J HUM GENET	2	4	2	0	3	6	2	2	0	1
HUM MUTAT	3	4	2	3	2	3	0	1	1	1
J NEUROL NEUROSUR PS	1	2	1	2	1	6	2	1	1	1
<b>REVISTA DE NEUROLOGIA</b>	1	3	3	1	3	2	2	1	1	1
J NEUROL SCI	0	2	1	1	2	2	2	3	3	1
P NATL ACAD SCI USA	0	0	2	0	2	2	2	3	1	3
<b>MENT RETARD DEV DISABIL RES REV</b>	0	0	10	0	2	1	0	0	0	0
<b>NEUROPEDIATRICS</b>	1	2	4	0	1	1	1	2	1	0
J NEUROSCI	0	0	0	0	1	1	3	1	1	6

Tabla 2. Revistas del núcleo en Medline.

Como se observa, ambos núcleos se componen principalmente de las mismas revistas, aunque ambas bases de datos cuentan con algunas revistas en su núcleo que no aparecen en la otra (en negrita). Llama la atención el caso de *Human Genetics*, una revista altamente productiva, que aparece en el núcleo de Medline pero no en el de SCI a pesar de encontrarse entre las primeras revistas del área de genética en el Journal Citation Reports.

Tras comprobar los artículos de dicha revista que aparecen en Medline pero no en SCI, llegamos a la conclusión de que se trata de artículos que han sido recuperados en Medline a través de los términos MeSH, que sin embargo SCI no incluye. Además, al tratar de localizar dichos artículos en la Web of Science nos percatamos de que no incluyen resumen ni palabras clave, ni de los autores ni las que habitualmente incorpora Thomson-

Reuters (Keywords Plus®), haciendo imposible recuperar dichos trabajos, pues el título de los mismos no incluye ninguna referencia a los términos de búsqueda utilizados.

Dejando a un lado las diferencias entre ambos núcleos, al observar la temática de las revistas se deduce que se trata fundamentalmente de revistas asociadas a las áreas de *genética y neurología y neurociencia*, con tan solo una revista de corte multidisciplinar en ambos núcleos, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, por lo que se trata de una literatura altamente especializada la que recoge la mayor parte de las publicaciones sobre el tema de este trabajo. Ahora bien, el perfil varía ligeramente en el análisis de referencias.

Además de estudiar la temática de los trabajos, nos ha parecido interesante mostrar la evolución de la misma, con respecto a los genes que se consideran principales responsables de ambas enfermedades. Se trata del MECP2, cuya mutación causa el Síndrome de Rett y el gen NOTCH3, principal responsable del Síndrome de CADASIL. En el gráfico 5 puede observarse cómo ha evolucionado la producción científica en cuanto a trabajos sobre ambos genes, en las dos bases de datos con las que hemos trabajado. Así, el aumento repentino de la producción en 2001 y 2005 que veíamos en el gráfico 1, se ve acentuado cuando nos centramos exclusivamente en los trabajos que tratan sobre dichos genes, siendo mayores estas diferencias de producción en Medline, debido a que se trata de una base de datos mucho más especializada, y recoge artículos de muchas revistas que no aparecen en SCI. De esta forma, podemos observar como el pico de producción de 2001 corresponde claramente al descubrimiento del gen MECP2 como responsable del Síndrome de Rett (AMIR, et al., 1999; WAN, MIMI et al., 1999). En cuanto al incremento observado para ambos genes en el año 2005, se puede pensar que el aumento de producción puede deberse al efecto de la secuenciación del genoma humano, aunque dicho crecimiento se hace más patente en el gen MECP2 que en el NOTCH3.

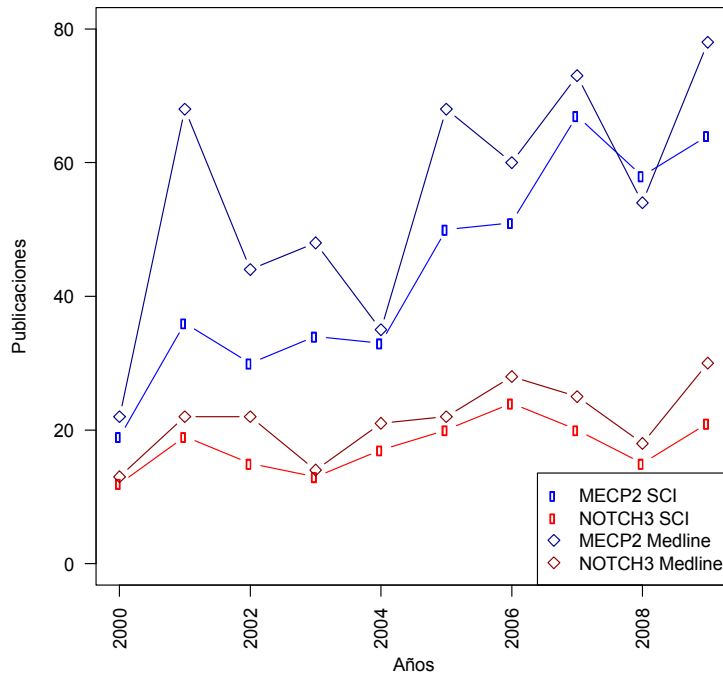


Gráfico 5. Producción por gen y fecha.

Esta evolución de la producción observada estudiando los trabajos sobre estos genes, nos hace plantearnos si, tal y como cabe imaginar por los resultados anteriores, la producción en el Síndrome de Rett es superior a la relacionada con el CADASIL. Para comprobarlo, se ha observado la evolución de la producción en cada una de las dos enfermedades (Gráfico 6).

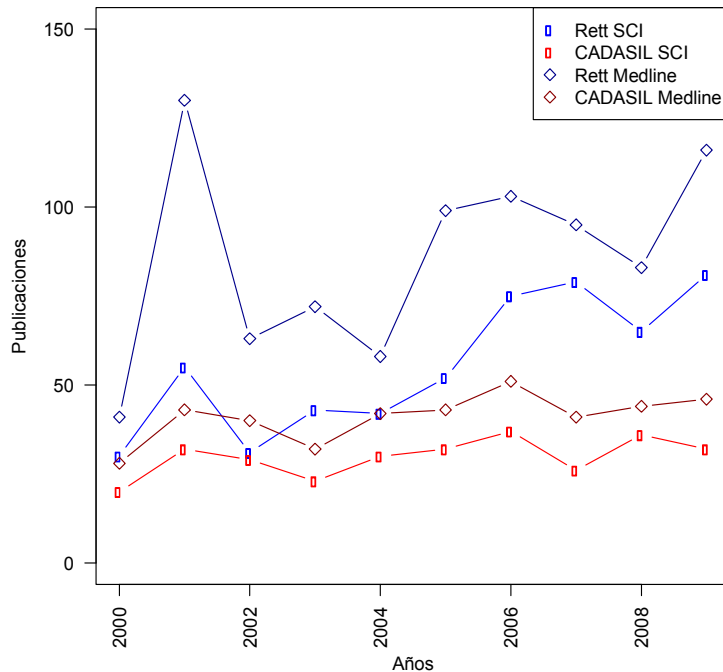


Gráfico 6. Producción por enfermedad y fecha.

Los datos del gráfico 6 parecen indicar que la producción sobre el Síndrome de Rett es significativamente mayor que la realizada sobre el CADASIL, algo que confirman los test de hipótesis realizados sobre los registros de Medline y SCI, con unos p-valores de 0,0005 y 0,002 respectivamente y un nivel de significación del 95%. Por otro lado, el Síndrome de Rett se ve más afectado por los descubrimientos genéticos mencionados anteriormente. Esta menor producción puede deberse a que el CADASIL es una enfermedad mucho más rara (tiene una prevalencia 10 veces menor que el Síndrome de Rett). Además, el Síndrome de Rett se ha incluido tradicionalmente en el conjunto de los TEA (Trastornos del espectro autista), por lo que a menudo se llevan a cabo investigaciones conjuntas, que aumentan notablemente la producción respecto a este trastorno. Y por otro lado, tal y como señalan algunos autores, se trata de una especialidad con una comunidad de investigadores y una base de conocimientos muy definida y estable (FRIGOTTO; RICCABONI, 2011), convirtiéndola en una disciplina mucho más productiva de lo esperado inicialmente, especialmente tras el descubrimiento del gen MECP2.

Por último, en cuanto al número de citas que recibe cada documento publicado en este periodo, el gráfico 7 nos muestra que se distribuyen según lo esperado,

disminuyendo el número de citas que reciben los trabajos conforme nos vamos acercando al año actual debido a que la ventana de citación se va reduciendo paulatinamente. La caída en el número de citas recibidas en 2002 se debe a un posible “efecto Mateo” en la producción de 2000 y 2001, que acumuló una serie de artículos de gran importancia sobre la influencia del gen MECP2 en el Síndrome de Rett. Ello pudo ocasionar tanto el pico de producción que vimos en el gráfico 1, como la diferencia en el número de citas por documento que observamos en el gráfico 7.

Por otro lado, hay que señalar que el aumento significativo del número de citas por documento en 2003 responde a la publicación de algunos artículos que ponen en relación el mapa del genoma humano con los genes MECP2 y NOTCH3, responsables de ambos trastornos. De esta forma, a pesar de que 2003 no es un año especialmente productivo, si que podemos afirmar que recoge algunos de los trabajos más importantes del área, que tuvieron su posterior desarrollo en 2004 y 2005.

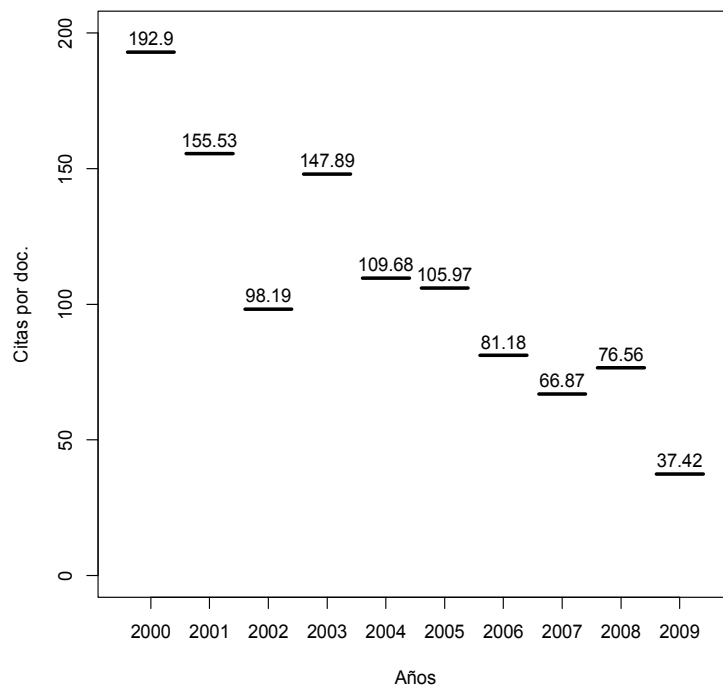


Gráfico 7. Numero de citas por documento.

Una vez estudiados los anteriores indicadores sobre producción científica, vamos a pasar al análisis de las referencias. La tabla 3 y el gráfico 8 nos muestran su distribución por año de publicación. Desde el primer trabajo citado (en 1685) hasta los años 50, el

número de citas por año es esporádico, sin seguir ningún patron reconocible. A partir de los años 50 y hasta mediados de los 90 el crecimiento es constante pero paulatino, aumentando poco a poco el número de trabajos referenciados. Pero es a partir de 1995 cuando se produce una explosión en el número de referencias, pasando de 999 en 1994 a 1.495 en 1995. Desde ese momento, el número de referencias por año aumenta mucho más rápidamente, llegando a alcanzar su mayor valor en 2001, con 3.400 trabajos citados. A partir de ese momento comienza a disminuir el número de referencias por año conforme se va viendo disminuida la ventana de citación.

Años	Citas
1685-1950	134
1951-1994	7.356
1995-2001	16.880
2002-2009	13.660

Tabla 3. Distribución de citas por año de publicación.

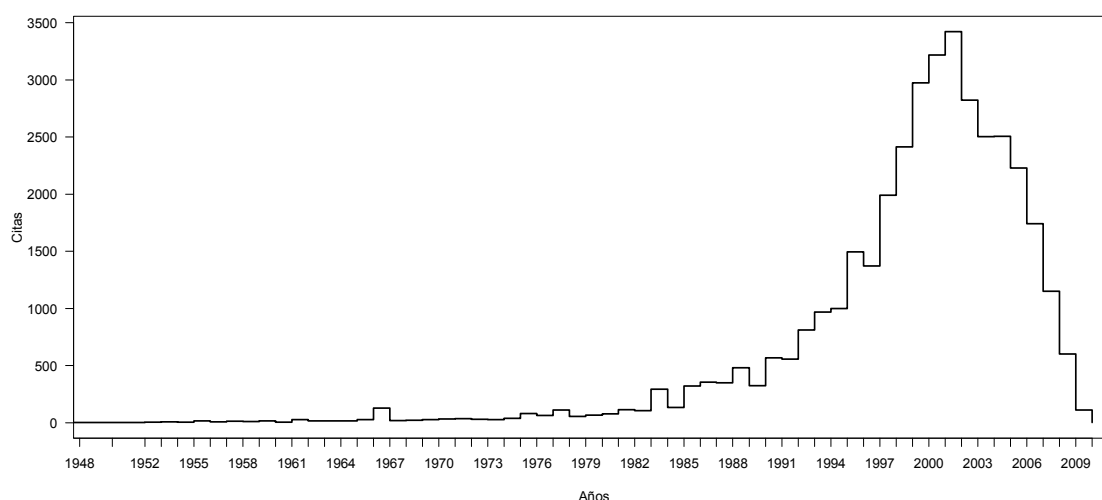


Gráfico 8. Distribución de las referencias bibliográficas por año de publicación (1948-2009).

La distribución de estas referencias en las diferentes publicaciones la podemos observar en el gráfico 9, que como en el caso de la producción, muestra el clásico patrón de distribución de Bradford, con un núcleo de 13 revistas que acumulan el 33,40% de la producción (Tabla 4), seguido de un grupo de revistas que acumulan una producción menor pero estable, para terminar con un grupo muy numeroso de publicaciones que contienen un número muy pequeño de contribuciones.

Para terminar, las revistas que forman el núcleo de revistas citadas se han comparado con las que formaban los núcleos de publicaciones más productivas tanto en Medline como en SCI. Lo más destacable de este análisis, es que en el núcleo de revistas citadas, se observa una mayor presencia de revistas multidisplinares. Mientras que en los núcleos de las revistas de publicación tan solo encontrábamos una revista de este tipo, al analizar el de las referencias bibliográficas nos encontramos con que los autores citan muy habitualmente las revistas *Nature* y *Science*, de tal forma que ocupan el quinto y séptimo lugar respectivamente entre las revistas más citadas.

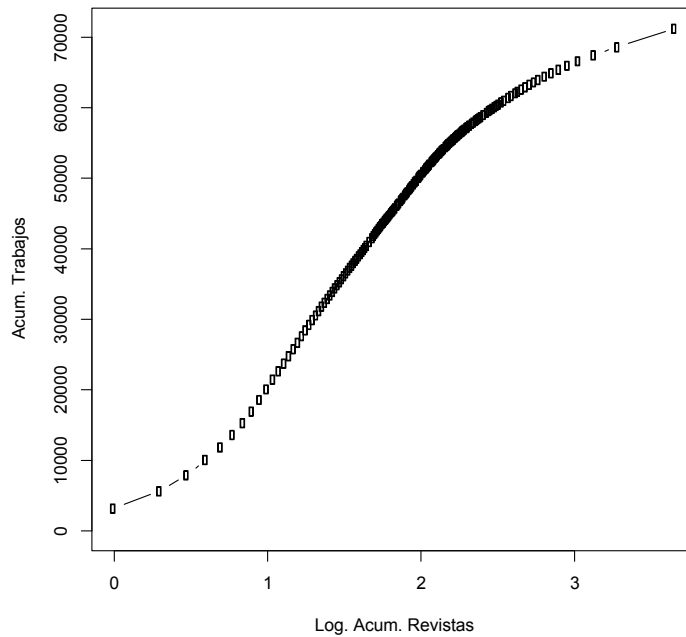


Gráfico 9. Distribución de las referencias bibliográficas por publicación.

REVISTAS	TRABAJOS
NAT GENET	3.259
NEUROLOGY	2.417
AM J HUM GENET	2.303
HUM MOL GENET	2.165
NATURE	1.787
P NATL ACAD SCI USA	1.755
SCIENCE	1.675
ANN NEUROL	1.658
STROKE	1.646



REVISTAS	TRABAJOS
CELL	1.495
AM J MED GENET	1.385
J MED GENET	1.170
J BIOL CHEM	1.102

Tabla 4. Núcleo de revistas referenciadas.

Este patrón podría deberse al sesgo que introducen los trabajos del área genética en la actividad científica relativa a estas enfermedades, pues muchos trabajos de gran importancia en esta área han sido publicados en estas dos revistas (sin ir más lejos, muchos de los relativos al Proyecto del Genoma Humano). En cambio, la publicación de trabajos relativos a síndromes tan desconocidos como el de Rett o el CADASIL no suele tener cabida en estas revistas de corte multidisciplinar.

## Conclusiones

A raíz del análisis de los resultados expuestos podemos concluir que las enfermedades neurológicas estudiadas, siguen los patrones esperados en cuanto a los indicadores clásicos de producción por países, idiomas y distribución de la producción por publicaciones, siendo lo más llamativo de estos análisis las diferencias encontradas entre las bases de datos utilizadas, si bien esto es debido a los diferentes sesgos que presenta cada una de ellas.

Sin embargo, la parte más interesante del estudio la podemos encontrar al analizar la producción por año, tanto en su globalidad como por enfermedades y genes responsables de las mismas. En este caso podemos determinar que los últimos avances en el campo de la genética son los que más influyen en la producción sobre cada una de las enfermedades, de forma que el descubrimiento de las mutaciones genéticas responsables de las enfermedades, así como el desarrollo del denominado mapa del genoma humano, han sido los mayores detonantes del aumento de la producción científica en el ámbito de estos dos trastornos neurológicos raros.

Por último, cabe destacar, que el presente trabajo confirma los resultados obtenidos por Frigotto y Riccaboni (FRIGOTTO; RICCABONI, 2011), que indicaban que la

investigación en el Síndrome de Rett sigue unos patrones especiales debido a la gran cohesión en cuanto a los trabajos consultados y los objetos de estudio que posee esta comunidad de investigadores.

## **Bibliografía**

AMIR, R E; DEN VEYVER, I. B. VAN; WAN, M; *et al.* Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. **Nature Genetics**, v. 23, n. 2, p. 185-188, 1999.

BRADFORD, S. C. Sources of information on specific subjects. **Engineering**, v. 137, 1934.

CHAHROUR, M. JUNG, S. Y. SHAW, C. *et al.* MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. **Science**, v. 320, n. 5880, p. 1224, 2008.

COLLINS, F. S. MORGAN, M.; PATRINOS, A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. **Science**, v. 300, n. 5617, p. 286, 2003.

FRAZIER, M. E. JOHNSON, G. M. THOMASSEN, D. G. OLIVER, C. E.; PATRINOS, A. Realizing the potential of the genome revolution: the genomes to life program. **Science**, v. 300, n. 5617, p. 290, 2003.

FRIGOTTO, M. L.; RICCABONI, M. A few special cases: scientific creativity and network dynamics in the field of rare diseases. **Scientometrics**, v. 89, n. 1, p. 397–420, 2011.

INGRAM, J. L. STODGELL, C. J. HYMAN, S. L. *et al.* Discovery of allelic variants of HOXA1 and HOXB1: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. **Teratology**, v. 62, n. 6, p. 393-405, 2000.

JASNY, B. R. Building on the DNA Revolution. **Science**, v. 300, n. 5617, p. 277-277, 2003.

JOUTEL, A. CORPECHOT, C. DUCROS, A. *et al.* Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. **Nature**, v. 383, n. 6602, p. 707-710, 1996.

ORPHANET. Orphanet. Disponível em: <<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>>. Acesso em: 26 nov. 2011.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. (R. D. C. Team, Ed.) **Vienna Austria R Foundation for Statistical Computing**. [S.l.]: R Foundation for Statistical Computing. Disponível em: <<http://www.r-project.org>>. , 2008

RETT, A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. **Wiener medizinische Wochenschrift (1946)**, v. 116, n. 37, p. 723, 1966.

SMITH, M. FILIPEK, P. A. WU, C. *et al.* **Analysis of a 1-megabase deletion in 15q22-q23 in an autistic patient: identification of candidate genes for autism and of homologous DNA segments in 15q22-q23 and 15q11-q13.** *American Journal of Medical Genetics.* [S.l: s.n.], 2000

UNIÓN EUROPEA. **Decisión nº 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 1999, por la que se aprueba un programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes en el marco de la acción en el ámbito de la salud pública (1999-2003).** . [S.l: s.n.]. , 1999a

UNIÓN EUROPEA. **Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre los medicamentos huérfanos.** . [S.l: s.n.]. , 1999b

WAN, MIMI; LEE, S. S. J. ZHANG, X. *et al.* Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. **The American Journal of Human Genetics**, v. 65, n. 6, p. 1520-1529, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION **International Classification of Diseases (ICD).** Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icd/en/>>.