

Francisco López-Muñoz<sup>1,2,3</sup>  
Gabriel Rubio<sup>3,4</sup>  
Juan D. Molina<sup>5</sup>  
Winston W. Shen<sup>6</sup>  
Miguel A. Pérez-Nieto<sup>1</sup>  
Raquel Moreno<sup>1</sup>  
Lorena Huelves<sup>1</sup>  
Concha Noriega<sup>1</sup>  
Pilar García-García<sup>2</sup>  
Cecilio Álamo<sup>2</sup>

# La investigación sobre fármacos antipsicóticos atípicos en España: una evaluación bibliométrica

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela Madrid, España

<sup>2</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá Madrid, España

<sup>3</sup>Instituto de investigación Hospital 12 de Octubre Madrid, España

<sup>4</sup>Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario "Doce de Octubre", Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>5</sup>Unidad de Hospitalización Breve, Hospital Psiquiátrico Dr. R. Lafora, Madrid, España

<sup>6</sup>Departamento de Psiquiatría, Centro Médico Wan Fang y Escuela de Medicina, Universidad Médica de Taipei, Taipei, Taiwan

**Objetivos:** Se llevó a cabo un estudio bibliométrico de las publicaciones sobre fármacos antipsicóticos atípicos (AA) realizadas en España.

**Método:** Se usaron las bases de datos *EMBASE* y *MEDLINE* y se aplicaron indicadores bibliométricos de productividad y dispersión de artículos (leyes de Price y de Bradford, respectivamente). También se calculó el índice de participación (IP) de los diferentes países y se buscaron correlaciones entre los datos bibliométricos y algunos datos sociales y de salud (gasto total *per capita* en salud y gasto interior bruto en investigación y desarrollo).

**Resultados:** Se recopilaron 656 artículos originales publicados entre 1988 y 2011. Nuestros resultados constatan el cumplimiento de la ley de Price en la producción científica sobre AA, mostrando un crecimiento exponencial (coeficiente de correlación  $r = 0,9693$  vs.  $r = 0,9177$  después del ajuste lineal). Los fármacos más estudiados fueron la risperidona (181 artículos), la olanzapina (143), la clozapina (94) y la quetiapina (74). La división en zonas de Bradford dio lugar a un núcleo ocupado por las revistas *European Psychiatry* y *European Neuropsychopharmacology* (70 artículos). En total se publicaron artículos en 194 revistas diferentes, de las cuales 5 de las 10 primeras tenían un factor de impacto mayor de 4.

**Conclusión:** Las publicaciones sobre AA en España han experimentado un crecimiento exponencial en el período estudiado, sin evidencia de que se haya alcanzado un punto de saturación.

**Palabras claves:** Antipsicóticos atípicos, Bibliometría, Trastorno bipolar, Esquizofrenia, España

*Actas Esp Psiquiatr* 2013;41(6):349-60

## Mapping the scientific research on atypical antipsychotic drugs in Spain: a bibliometric assessment

**Objectives:** We carried out a bibliometric study on the scientific publications in relation to atypical antipsychotic drugs (AADs) in Spain.

**Methods:** We used the *EMBASE* and *MEDLINE* databases and we applied some bibliometric indicators of paper production and dispersion (Price's law and Bradford's law, respectively). We also calculated the participation index of the different countries and correlated the bibliometric data with some social and health data (total *per capita* expenditure on health and gross domestic expenditure on research and development).

**Results:** We collected 656 original papers published between 1988 and 2011. Our study results fulfilled Price's law with scientific production on AADs showing exponential growth (correlation coefficient  $r = 0.9693$ , vs.  $r = 0.9177$  after linear adjustment). The most widely studied drugs were risperidone (181 papers), olanzapine (143), clozapine (94), and quetiapine (74). Division into Bradford zones yielded a nucleus occupied by the *European Psychiatry* and *European Neuropsychopharmacology* (70 articles). Totally 194 different journals were published, with 5 of the first 10 used journals having an impact factor being greater than 4.

**Conclusion:** The publications on AADs in Spain have undergone exponential growth over the studied period, without evidence of reaching a saturation point.

**Key words:** Atypical antipsychotics, Bibliometry, Bipolar disorder, Schizophrenia, Spain

Correspondencia:

Francisco López-Muñoz, MD, PhD  
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela  
C/ Gasómetro, 11, portal 3, 2º A, 20005 Madrid, Spain  
Correo electrónico: francisco.lopez.munoz@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave con una prevalencia que oscila en España entre el 0,2% y el 0,7% de la población.<sup>1</sup> El principal pilar terapéutico para el tratamiento de la esquizofrenia durante los últimos 60 años han sido los fármacos antipsicóticos. La llamada "revolución psicofarmacológica" en el contexto del tratamiento de los pacientes esquizofrénicos, se inició en la década de 1950 con la introducción clínica de la clorpromazina<sup>2,3</sup> y el haloperidol<sup>4</sup>. Estos primeros fármacos, llamados de primera generación, clásicos o típicos, bioquímicamente caracterizados para bloquear los receptores de dopamina, muestran una gran eficacia en la reducción de los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, etc.). Sin embargo, su principal limitación son los efectos secundarios, principalmente los síntomas extrapiramidales (SEP). Después de la reintroducción en los Estados Unidos de la clozapina, un fármaco antipsicótico comercializado en la década de 1960, que se retiró posteriormente debido a la inducción de agranulocitosis,<sup>5,6</sup> las líneas de investigación cambiaron radicalmente. Además de causar pocos SEP, este agente mostró eficacia en los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia, así como en pacientes refractarios a otros tra-

tamientos antipsicóticos.<sup>7</sup> Además, este fármaco presentaba características farmacológicas diferenciales, especialmente a nivel de bloqueo de diferentes receptores. La clozapina fue el tercer hito en la historia de la farmacología antipsicótica y abrió la puerta a los denominados "antipsicóticos atípicos"<sup>8</sup> (AA), con la introducción de la risperidona en 1993.

Como se muestra en la Tabla 1, los avances logrados en el campo de los fármacos antipsicóticos en los últimos 20 años han sido muy importantes, con la introducción clínica de numerosos fármacos AA (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, etc.) Estos agentes han mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes psicóticos y han contribuido decisivamente a debilitar el estigma que ha acompañado tradicionalmente la atención psiquiátrica.<sup>9</sup> Con la introducción clínica de los nuevos fármacos AA a partir de 1993 y, más tarde, con la autorización para el tratamiento del trastorno bipolar a partir del año 2003, el uso de estos fármacos ha aumentado enormemente. En España, los AA representaban ya en 2006 el 70% de las prescripciones de fármacos antipsicóticos<sup>10</sup> y entre este año y el 2011, su uso se ha incrementado un 51%. Obviamente, la investigación sobre estos fármacos también ha avanzado considerablemente y, sin duda, esto se ha traducido en un

**Tabla 1** | Desarrollo clínico de los fármacos antipsicóticos

	Fabricante	Lanzamiento		
		Internacional		España
Clozapina	Wander Laboratories	1972 <sup>a</sup>	Suiza	1993
Zotepina	Fujisawa	1982 <sup>b</sup>	Japón	
Amisulprida	Synthelabo	1986	Portugal	2001
Risperidona	Johnson & Johnson	1993	UK / Canadá	1994
Sertindol	Abbott Laboratories / Lundbeck	1996 <sup>c</sup>	UK	1997
Olanzapina	Eli Lilly	1996	USA / UK	1996
Quetiapina	AstraZeneca	1997	USA / UK	2000
Ziprasidona	Pfizer	2001	USA	2002
Perospirona	Dainippon Sumitomo Pharma	2001	Japón	
Aripiprazol	Otsuka / Bristol-Myers Squibb	2002	USA	2004
Paliperidona	Janssen Pharmaceutica	2007	USA	2007
Blonanserina	Dainippon Sumitomo Pharma	2008	Japón	
Asenapina	Schering-Plough	2009	USA	2010
Iloperidona	Novartis AG	2009	USA	
Lurasidona	Dainippon Sumitomo Pharma	2011	USA	

<sup>a</sup> Reintroducida en 1990 en Estados Unidos y Reino Unido tras haber sido retirada del mercado en 1975.

<sup>b</sup> Comercializada por Astellas en Alemania en 1990.

<sup>c</sup> La autorización de comercialización fue suspendida por la European Medicines Agency (EMA) en 1998 y el fármaco fue retirado del mercado. En 2002, a la luz de nuevos datos, la EMA sugirió que el sertindol podría reintroducirse con un uso restrictivo y con una exigencia de monitorización extensa del ECG.

aumento considerable en la cantidad de literatura científica sobre estos agentes - como se ha analizado en este estudio, en el caso específico de España.

Las inversiones en servicios de salud para pacientes con enfermedad mental en España son similares a las de otros países europeos. El gasto total en salud en España en 2009 representó el 9,5% del producto interior bruto (PIB).<sup>11</sup> Aunque el porcentaje real del gasto en atención a la salud mental no se conoce y las estimaciones no son fiables, puede atribuirse a salud mental alrededor del 5% del gasto sanitario total.<sup>12</sup> Sin embargo, la tasa de psiquiatras por cada 100.000 habitantes es menor (8 frente a un valor medio de 15 en los primeros 27 países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico).<sup>13</sup> Para mejorar algunos parámetros, el Ministerio de Sanidad publicó en 2006 la Estrategia de Salud Mental en el Sistema Nacional de Salud, en el que una de las 6 líneas estratégicas es la investigación en salud mental (incluida la investigación psicofarmacológica).<sup>14</sup> En cualquier caso, la investigación psiquiátrica española ya estaba representada en las publicaciones de mayor factor de impacto de la especialidad y era comparable en volumen a las de otros países de nuestro entorno.<sup>15,16</sup>

El uso de indicadores bibliométricos para estudiar la actividad investigadora en un campo en particular, dentro de un país determinado, se basa en la premisa de que la publicación científica es el resultado esencial de dicha actividad.<sup>17</sup> Los estudios bibliométricos son herramientas útiles para la evaluación de la relevancia social y científica de una disciplina o campo determinado.<sup>18</sup> Nuestro grupo ha estudiado, con un enfoque bibliométrico, la evolución de la literatura científica en psiquiatría de grupos de investigación específicos, en diferentes trastornos psiquiátricos, en herramientas terapéuticas específicas dentro del campo de la psicofarmacología, y en otros aspectos relacionados con estas disciplinas.<sup>15,19-25</sup> A continuación, desarrollamos específicamente este estudio bibliométrico sobre las publicaciones sobre AA realizadas en España.

## MÉTODO

Las bases de datos utilizadas en este estudio bibliométrico fueron *MEDLINE* (*Index Medicus*, U.S. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, USA) y *Excerpta Medica* (Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Países Bajos), que son consideradas como las bases de datos más exhaustivas en el campo de la biomedicina y las cuales participan en *EMBASE* Biomedical Answer web (Elsevier B.V.).

Con técnicas de descarga remota, se seleccionaron trabajos publicados en el período de 1988 a 2011 que contuvieran en el campo de dirección de autor (AD, author address) el descriptor *Spain* y en el de título (TI, title), los descriptores *atypic\** (*atypical\**) *antipsychotic\**, *second-generation anti-psychotic\**, *clozapine*, *risperidone*, *olanzapine*, *ziprasidone*,

*quetiapine*, *sertindole*, *aripiprazole*, *paliperidone*, *amisulpride*, *zotepine*, *asenapine*, *iloperidone*, *lurasidone*, *perospirone* y *blonanserin*. El resto de los descriptores, que hacen referencia a los aspectos farmacológicos, no se restringieron a ningún campo de la base de datos. Para los propósitos de este estudio se consideraron todos los artículos originales, artículos breves, revisiones, editoriales, cartas al editor, etc., y se omitieron todos los documentos que estuviesen duplicados en cada una de ellas (*MEDLINE* y *EMBASE*).

Mediante codificación manual, después de estudiar el título y/o resúmenes de los artículos se dividieron los trabajos en cuatro grupos: "farmacología experimental", "eficacia clínica", "tolerancia y/o seguridad" y "grupo no especificado."

Entre los indicadores bibliométricos de producción, aplicamos la ley de Price<sup>26</sup>. Esta ley es el indicador más utilizado en el análisis de la productividad científica en una disciplina específica o de un país en particular, y refleja un aspecto fundamental de la producción científica, que es su crecimiento exponencial. Para evaluar si el crecimiento de la producción científica sobre AA en España sigue la ley de Price de crecimiento exponencial, hicimos un ajuste lineal de los datos obtenidos, de acuerdo con la ecuación  $y=3,6422x-18,152$  y otro ajuste a una curva exponencial, de acuerdo con la ecuación  $y=1,071e^{0.1997x}$ .

Como indicador bibliométrico de dispersión de la información científica se utilizó la ley de Bradford. Con el fin de revelar la distribución de la literatura científica en una disciplina en particular, Bradford propuso un modelo de zonas concéntricas de productividad (zonas de Bradford) según la disminución de la densidad de información.<sup>27</sup> Por lo tanto, cada zona contendría un número similar de trabajos, pero el número de revistas en las que estos se publican aumentaría al pasar de una zona a otra. Este modelo permite la identificación de las revistas más utilizadas y con mayor peso en un determinado campo de producción científica.

Se utilizó el factor de impacto (FI) como indicador de repercusión de las publicaciones.<sup>28</sup> Este indicador, desarrollado por el *Institute for Scientific Information* (Philadelphia, Pennsylvania, USA), se publica anualmente en la sección *Journal Citation Reports (JCR)* del *Science Citation Index (SCI)*. El FI de una revista se calcula sobre el ratio del número de veces que las revistas se citan en revistas de la base de datos del SCI durante los dos años anteriores y el número total de artículos publicados por la revista en cuestión en estos dos años. El JCR crea un listado de revistas científicas por áreas específicas, atribuyendo a cada una de ellas su correspondiente FI y estableciendo un ranking de "prestigio".<sup>28</sup> Se utilizaron los datos del FI de 2011 publicados en el *JCR* de 2012.

Otro de los indicadores incluidos en el presente análisis es el índice de participación nacional (IP) de España en producción científica en general (el ratio del número de tra-

bajos generados por España y el número total de artículos sobre este tema). Este IP también ha sido comparado con el IP global en biomedicina y en ciencias de la salud (así como para psiquiatría y neurología, en particular). Así mismo, el IP se correlacionó con algunos datos de salud, tales como el gasto total en salud *per capita* y el gasto interior bruto en investigación y desarrollo (I+D). El IP también se ha correlacionado con el IP correspondiente a los 15 países más productivos del mundo durante el período de 1988 a 2011. Los datos de salud se obtuvieron de la División de Salud de la OCDE<sup>11</sup> y del Departamento de Estadística e Informática de la Salud de la OMS.<sup>29</sup>

## RESULTADOS

Después del estudio de las bases de datos analizadas, durante el período de 1988 a 2011, se obtuvieron 656 artículos (originales, revisiones, editoriales, cartas al editor, etc.) que trataban de diferentes aspectos relacionados con

los AA en España. De éstos, 181 documentos corresponden a la risperidona, 143 a la olanzapina, 94 a la clozapina, 74 a la quetiapina, 41 al aripiprazol, 37 a la ziprasidona, 29 a la paliperidona, 21 a la amisulprida, 2 al sertindol y 1 de cada para la asenapina, la blonanserina, la iloperidona y la lurasidona. No se encontró ningún documento sobre zotepina ni perospirona. La zotepina, la perospirona, la blonanserina, la iloperidona y la lurasidona no están disponibles en España.

Como se ilustra en la Figura 1, durante los últimos 25 años ha habido un marcado aumento en el número de publicaciones sobre AA generadas en España. Como se muestra en esta figura, el ajuste matemático a una curva exponencial nos permite obtener un coeficiente de correlación  $r=0,9693$ , indicando que el 6,05% de la variabilidad no queda explicada por este ajuste. Por otro lado, el ajuste lineal de los valores medidos proporciona una  $r=0,9177$  y por lo tanto un porcentaje de variabilidad residual de 15,78%. Con estos datos podemos concluir que las bases de datos analizadas se adaptaron mejor a un ajuste expo-

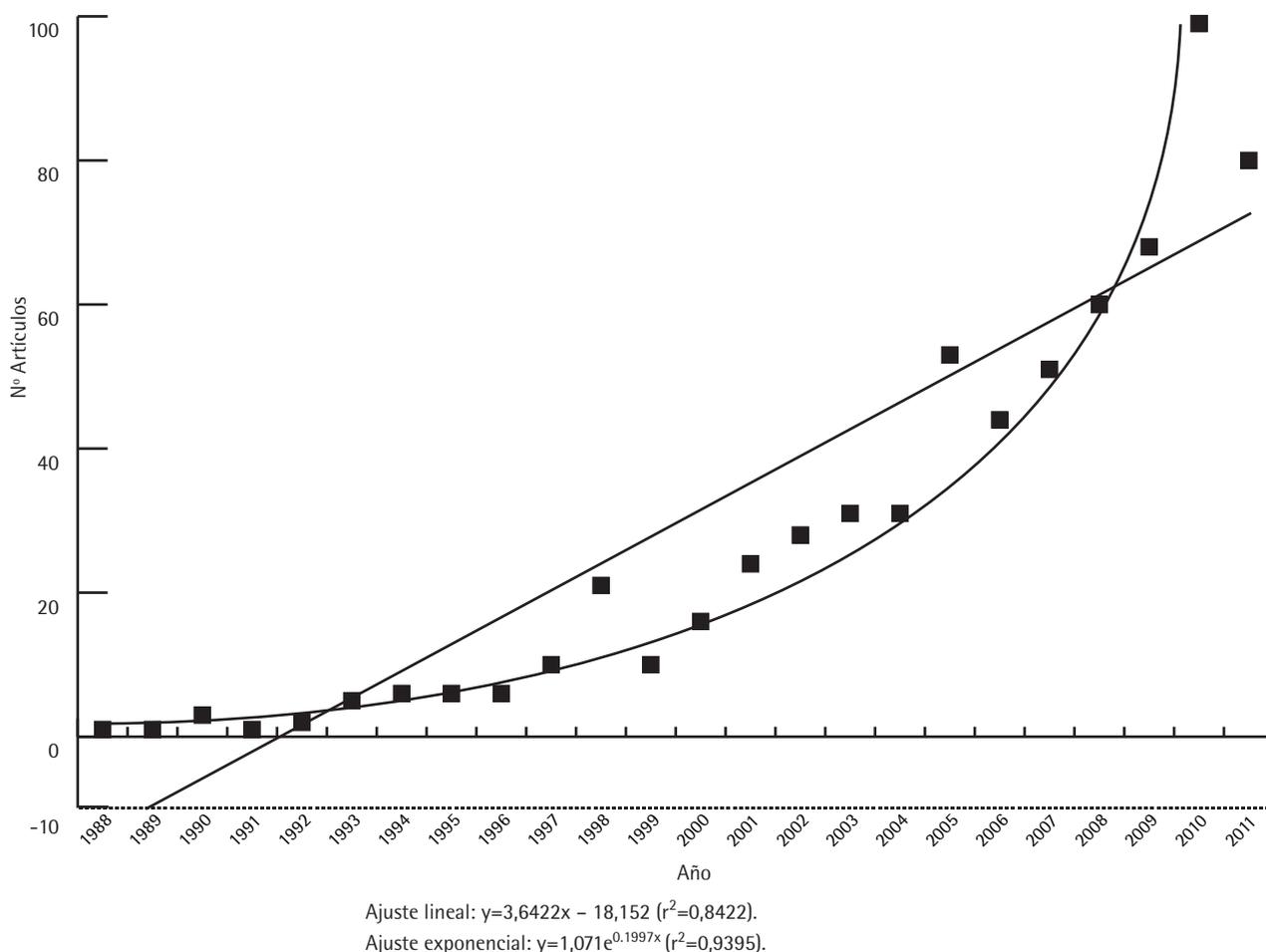


Figura 1

Crecimiento de la producción científica sobre fármacos antipsicóticos atípicos en España. Se llevó a cabo un ajuste lineal y exponencial de los datos, de acuerdo con la ley de Price<sup>26</sup>

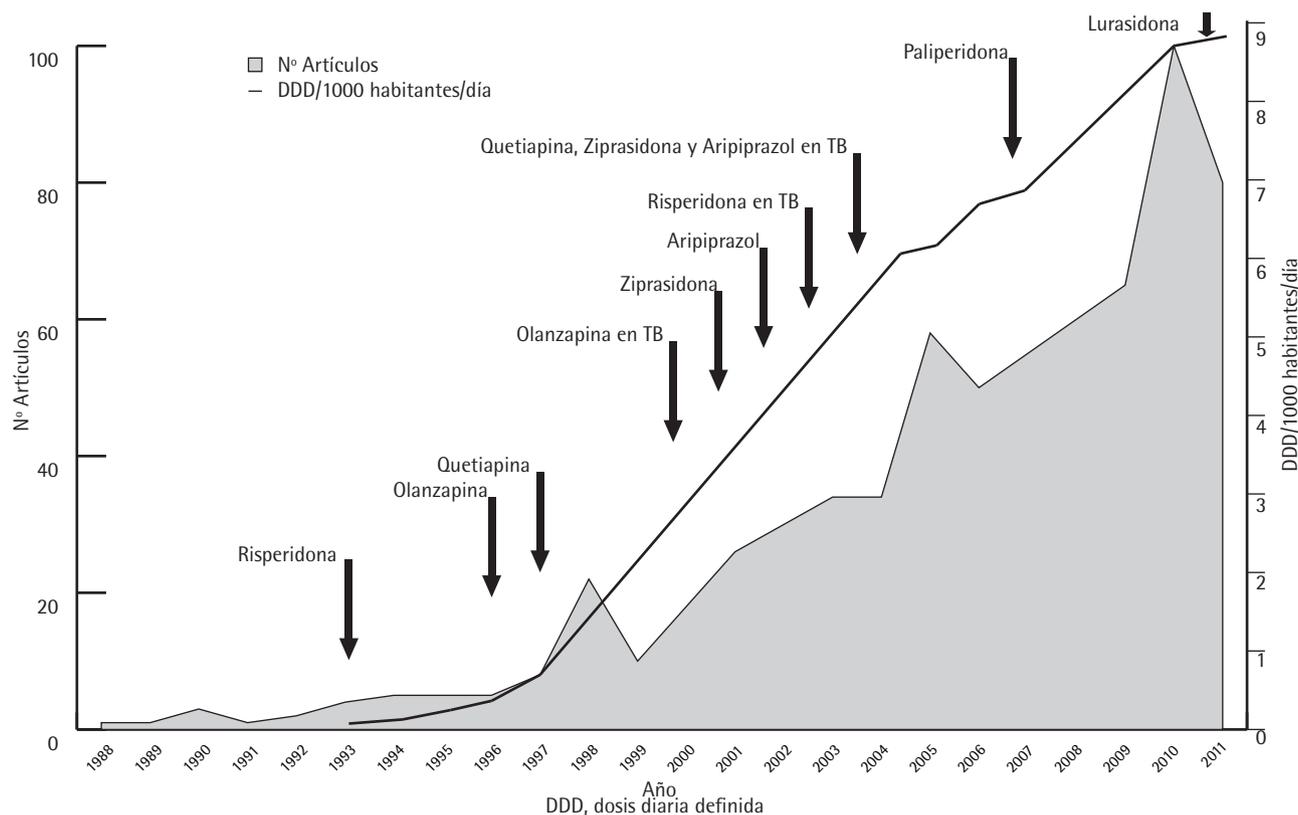


Figura 2 | Número de artículos sobre antipsicóticos atípicos (1988-2011), uso de fármacos antipsicóticos atípicos en España y autorización internacional de los diferentes fármacos

nencial que a uno lineal y que los postulados de la ley de Price se cumplen.

La introducción clínica de los AA en diferentes países del mundo, junto con su autorización legal para el tratamiento del trastorno bipolar, ha contribuido sustancialmente al aumento de la producción científica en el campo de los AA en España, como puede verse en la figura 2. Este crecimiento está estrechamente correlacionado con los datos de consumo de AA en España. Al mismo tiempo, la figura 3 muestra la evolución que se ha producido en las últimas dos décadas en los artículos sobre AA. Con efecto a partir de 2004 y 2008, el crecimiento se produjo principalmente a expensas de la risperidona, el aripiprazol y la quetiapina. La figura 4 ilustra aún mejor este asunto, al mostrar el crecimiento acumulado de la producción científica española total sobre AA en periodos de cinco años (quinquenios), de tal forma que al compararlo con el periodo anterior se observa una mayor producción, con un incremento gradual. Este crecimiento fue siempre superior (en los cuatro periodos consecutivos de cinco años) al crecimiento global de la ciencia española en biomedicina y salud y en el campo específico de psiquiatría y neurología.

En lo que respecta a las revistas científicas en las que se habían publicado los artículos sobre AA, se aplicó el mo-

delo de Bradford. El número medio de artículos por zona de Bradford fue de 65,60, aunque si se descarta la última zona, cuya precisión fue evidentemente inferior, la media sería de 72,88. La Tabla 2 muestra la división en zonas de Bradford de los artículos que forman parte de este estudio. El núcleo o la primera zona se compone de las revistas *European Psychiatry* y de *European Neuropsychopharmacology*, con 36 y 34 artículos, respectivamente, y la segunda zona de las revistas *Journal of Clinical Psychopharmacology* ( $n=27$ ), *Actas Españolas de Psiquiatría* ( $n=27$ ) y *Journal of Clinical Psychiatry* ( $n=22$ ). El resto de las revistas analizadas se incluyeron en las zonas 3-10. Se utilizaron un total de 194 revistas diferentes para publicar los artículos analizados. Hay que señalar que las 10 revistas más utilizadas sumaban el 34,29% de todos los artículos de este estudio.

La Tabla 3 muestra las 10 revistas que más se utilizaron en la difusión de trabajos científicos sobre AA realizados por autores españoles y sus correspondientes FI, de acuerdo con el JCR del 2011 y el IP de las revistas en el total de las bases de datos en el periodo analizado. Las revistas más utilizadas (Tabla 3) para la difusión de los artículos sobre AA tienen FI altos (7 de ellas tienen un FI mayor de 2, y 5 de ellas mayor de 4).

Tras la clasificación manual de los artículos, encontramos que el 52,54% de ellos pertenecían al grupo de "efica-

Tabla 2			
Distribución de revistas según las zonas de Bradford			
Zonas	Número de revistas	Número de artículos	Constantes de Bradford
1	2	70	
2	3	76	1,5
3	4	67	1,33
4	7	75	1,75
5	8	67	1,14
6	14	72	1,75
7	24	70	1,71
8	43	70	1,79
9	70	70	1,62
10	19	19	

Número total de revistas = 194  
 Número medio de artículos = 65,60  
 Número medio de artículos, excluyendo la última zona de Bradford = 72,88

cia clínica", el 18,65% al grupo "tolerancia y seguridad", el 18,79% al grupo de "farmacología experimental" y el 10,02% al "no especificado" (principalmente, revisiones generales, artículos de análisis farmacoeconómicos y sobre patrones de uso y prescripción). Los estudios clínicos están principalmente dedicados a la esquizofrenia ( $n=139$ ), al trastorno bipolar ( $n=85$ ) y en menor medida, a los trastornos de abuso de sustancias ( $n=12$ ), trastornos depresivos ( $n=8$ ) y enfermedad de Parkinson ( $n=8$ ).

La contribución general de la ciencia española, dentro de esta área temática, representa globalmente un IP de 3,59

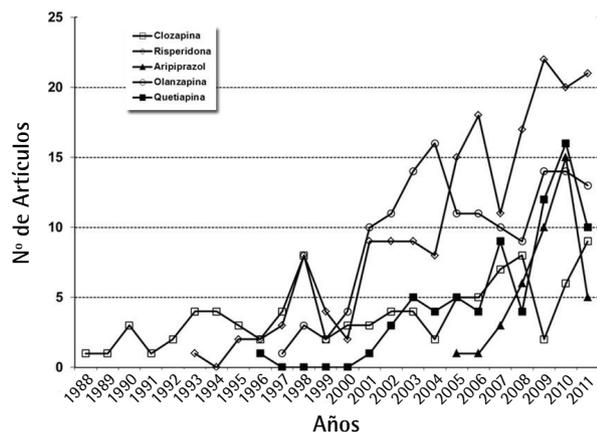


Figura 3

Evolución de los trabajos científicos sobre los cinco fármacos antipsicóticos atípicos más relevantes (según MEDLINE y EMBASE de 1988 a 2011)

Tabla 3			
Revistas con mayor número de publicaciones sobre antipsicóticos atípicos realizadas en España			
Revista	Nº Artículos	IP	FI <sup>a</sup>
<i>European Psychiatry</i>	36	5,49	2,766
<i>European Neuropsychopharmacology</i>	34	5,18	4,046
<i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i>	27	4,11	4,098
<i>Actas Españolas de Psiquiatría</i>	27	4,11	0,589
<i>Journal of Clinical Psychiatry</i>	22	3,35	5,799
<i>Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry</i>	21	3,20	3,247
<i>Schizophrenia Research</i>	19	2,89	4,748
<i>Medicina Clínica</i>	14	2,13	1,385
<i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i>	13	1,98	4,578
<i>Psiquiatría Biológica</i>	12	1,82	-
<i>Anales de Psiquiatría</i>	12	1,82	-

IP, índice de participación; FI, factor de impacto de 2011.  
<sup>a</sup> *Journal Citation Report, 2011 (JCR, 2012).*

(sexto en el ranking) con respecto a la producción mundial en el período analizado. La tabla 4 muestra que entre los países que generan la investigación más relevante sobre AA, el más importante es Estados Unidos (cuyo IP es de 32,12), seguido por el Reino Unido (IP=6,73), Alemania (IP=6,32), Canadá (IP=4,93) e Italia (IP=4,59).

Si tenemos en cuenta la productividad de artículos de estos países en el campo de la psiquiatría y neurología, sólo 4 (España, India, Suecia y Brasil) de los 15 mayores productores en biomedicina y ciencias de la salud (en el período de 1988 a 2011) dedicaron un mayor porcentaje de atención al estudio de los AA (Figura 5).

La figura 6 muestra la correlación entre el IP y el gasto en salud *per capita* y el gasto interior bruto en I + D de cada uno de los países con mayor producción científica en ciencias de la salud.

Finalmente, la tabla 5 muestra las instituciones españolas más productivas en la publicación de artículos sobre AA que se encontraron en este estudio. Como se puede observar, sólo el 26,67% de la producción total se generó en instituciones que ocupan los diez primeros puestos. Pero el ranking aquí se basa únicamente en la información obtenida en el campo de AD en la base de datos *EMBASE Biomedical Answer web*, es decir, en este estudio se identificaron las

**Tabla 4** Distribución de artículos sobre antipsicóticos atípicos en los 15 países más productivos del mundo en biomedicina y ciencias de la salud en el período de 1988 a 2011

	País <sup>a</sup>	% <sup>a</sup>	Psi-Neurol <sup>b</sup> (%)	AA (%)	AA/Psi-Neurol
1	EE.UU.	25,45	35,78	32,12	0,91
2	Reino Unido	7,15	9,55	6,73	0,69
3	Japón	6,57	6,89	3,63	0,53
4	Alemania	6,05	7,71	6,32	0,83
5	Francia	4,48	4,99	3,39	0,69
6	Italia	3,77	4,73	4,59	0,98
7	Canadá	3,55	4,95	4,93	1,01
8	China	3,46	2,63	2,04	0,79
9	España	2,49	2,76	3,59	1,32
10	Australia	2,31	2,93	2,41	0,83
11	Países Bajos	2,28	2,86	2,36	0,84
12	India	1,72	1,29	2,33	1,82
13	Suecia	1,56	1,88	2,01	1,08
14	Suiza	1,48	1,77	1,10	0,68
15	Brasil	1,18	1,22	1,26	1,04

Psi-Neurol, área de atención en neurología y psiquiatría, AA, antipsicóticos atípicos.

<sup>a</sup> Los 15 países más productivos del mundo en biomedicina y ciencias de la salud en el período de 1988 a 2011, y <sup>b</sup> Su productividad en psiquiatría y neurología.

Artículos totales en 1988-2011: 16.207.619.

Artículos totales en el área de neurología y psiquiatría en 1988-2011: 1.808.248.

**Tabla 5** Contribución de las diferentes instituciones españolas a la producción de artículos sobre antipsicóticos atípicos

Institución	n
Hospital Clinic de Barcelona	48
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)	20
Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer - IDIBAPS (Barcelona)	16
Hospital Clínico de Salamanca	15
Universidad de Santiago de Compostela	15
Hospital de la Santa Creu y Sant Pau (Barcelona)	14
Lilly Research Laboratories (Alcobendas, Madrid)	11
Laboratorios Esteve, S.A. (Barcelona)	10
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)	9
Universidad de Extremadura (Badajoz)	9
Hospital Psiquiátrico Dr. R. Lafora (Madrid)	8

*n*, número de artículos en la base de datos del estudio

instituciones afiliadas a la dirección del autor de esos artículos sobre AA.

## DISCUSIÓN

Como se muestra en la Figura 1, nuestro estudio confirma que el número de publicaciones científicas sobre AA en España ha crecido exponencialmente en los últimos 25 años, sobre todo después de 2004, y que a la finalización de este estudio, el crecimiento no había alcanzado la saturación postulada por Price en su teoría de la expansión de la literatura científica.<sup>26</sup> Como se muestra en la figura 2,<sup>10</sup> estos datos bibliométricos estaban estrechamente relacionados con los datos de prescripción, la cual ha aumentado significativamente en España durante la última década.<sup>30,31</sup> De hecho, la DDD (dosis diaria definida / 1.000 habitantes / día) de los AA en España superó a los fármacos antipsicóticos clásicos en 2001 y en unidades vendidas en 2010.<sup>10</sup>

El aumento de trabajos publicados sobre AA resultó ser coincidente con la aprobación para su comercialización en el tratamiento del trastorno bipolar por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. y otros organismos reguladores internacionales. Desde 2004, otros AA, como la risperidona, la quetiapina, la ziprasidona, el aripiprazol, la asenapina, etc. han sido aprobados para el tratamiento de episodios maníacos y la olanzapina y el aripiprazol para la prevención de recaídas en pacientes con trastorno bipolar.<sup>32</sup> La quetiapina

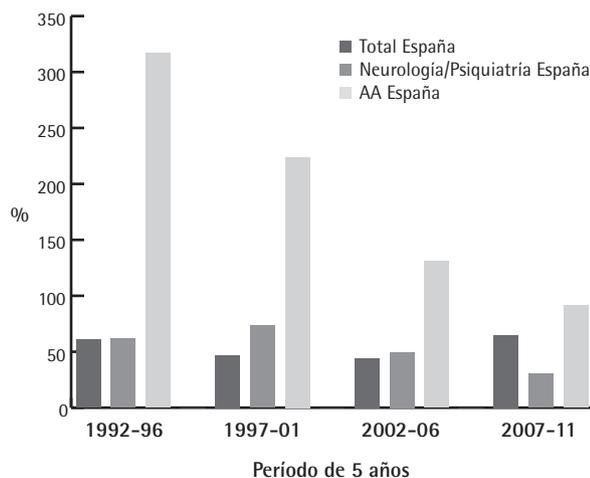


Figura 4

*Crecimiento acumulado por períodos de cinco años de producción científica sobre la productividad total en biomedicina y ciencias de la salud, en el área de psiquiatría y neurología y sobre fármacos antipsicóticos atípicos en España. Los datos de cada período de cinco años se refieren a la evolución sobre el período anterior. El período de referencia es 1987-1991*

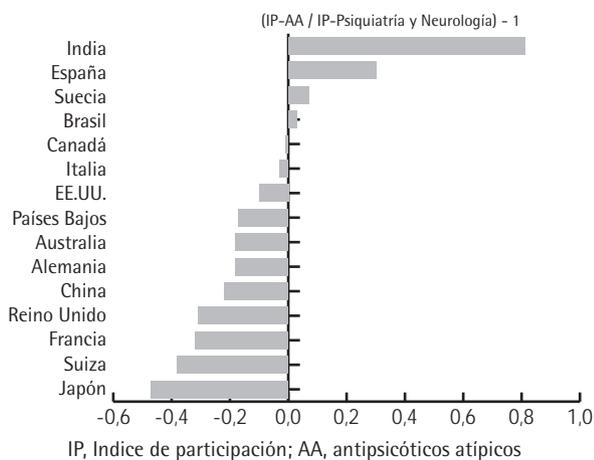


Figura 5

*Relación entre la producción de literatura científica sobre fármacos antipsicóticos atípicos y la producción total en el campo de psiquiatría y neurología en los 15 países más productivos del mundo en biomedicina y ciencias de la salud*

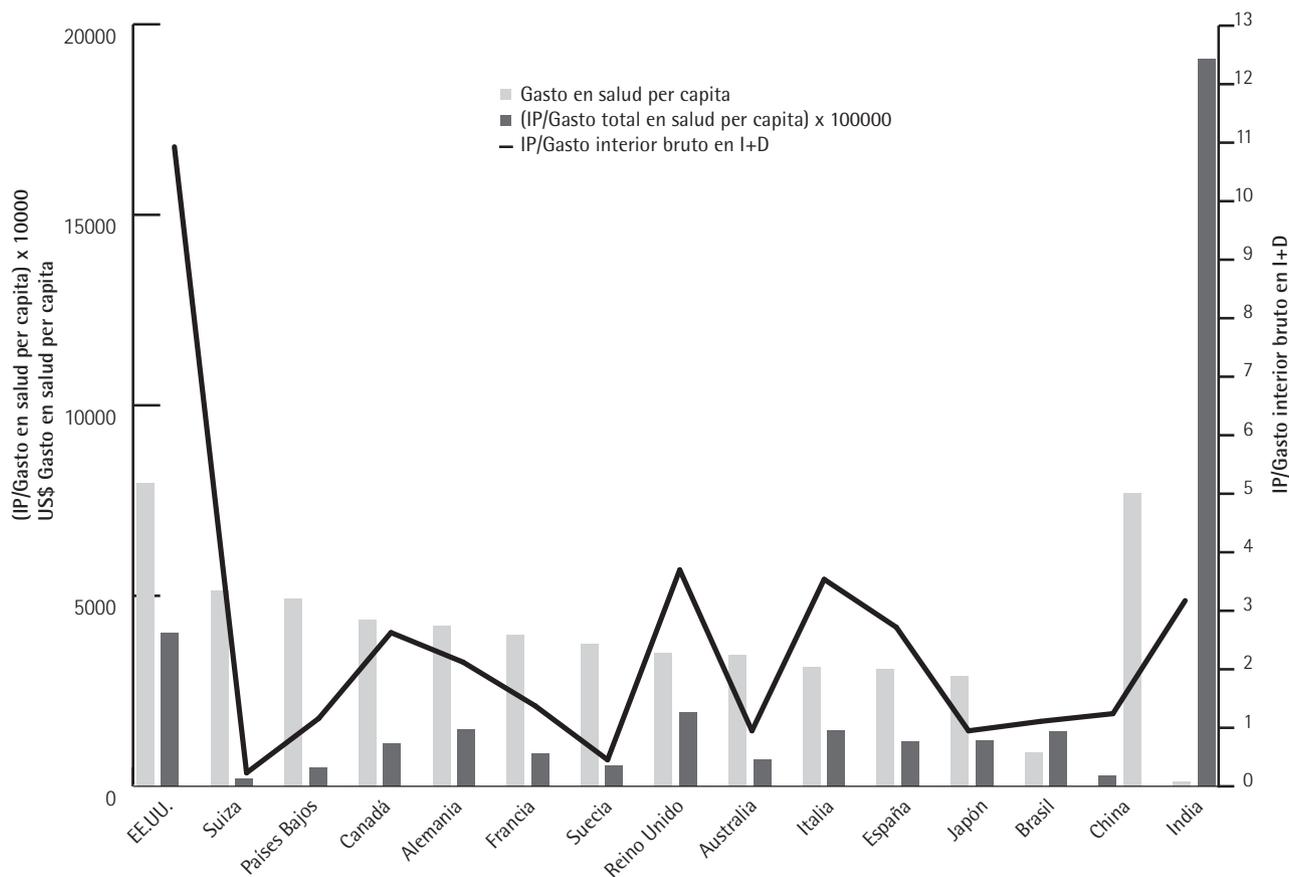
está indicada en monoterapia para el tratamiento agudo y de mantenimiento de los episodios depresivos del trastorno bipolar, y como tratamiento de combinación en el trastorno depresivo mayor cuando los antidepresivos no han sido suficientemente eficaces por sí mismos. La combinación de

olanzapina-fluoxetina está indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento convencional. El aripiprazol también fue aprobado en 2007 por la FDA como herramienta de combinación para el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente.<sup>32</sup> Como se indica en la figura 3, se encontró un aumento considerable de publicaciones en el quinquenio 2002-06, coincidiendo con el período de la aprobación oficial de los nuevos fármacos AA y sus nuevas indicaciones (trastorno bipolar, depresión, autismo, etc.) En el análisis individual de los nuevos AA, se encontró que la risperidona fue el agente más ampliamente estudiado en España.

Los AA también se utilizan comúnmente (y se estudian) en otras patologías fuera de su indicación, tales como la psicosis inducida por sustancias, síntomas de agitación, tics, trastornos por abuso de sustancias, etc.<sup>31,33,34</sup> La Sociedad Española de Patología Dual fue fundada hace seis años por psiquiatras que habían trabajado en la red de atención a la drogadicción y que ahora se han integrado en la red de salud mental. Los miembros de esta asociación comenzaron a prescribir fármacos AA de forma segura y cómoda, siendo usados positivamente en el tratamiento del trastorno por abuso de sustancias. Los dos factores antes mencionados podrían haber causado el aumento de las publicaciones sobre AA en España.

Para analizar la calidad de los artículos españoles, se utilizaron los indicadores de impacto y excelencia de las publicaciones sobre el tema en cuestión. El hecho de que revistas de prestigio como *Journal of Clinical Psychiatry* (FI=5,799), *Schizophrenia Research* (FI=4,748) o *International Journal of Neuropsychopharmacology* (FI=4,578) publicaran artículos sobre AA procedentes de España es un factor importante, que indica la relevancia (tanto clínica como social) que este país ha adquirido en los últimos años. Destacamos que entre las 10 publicaciones más utilizadas en España para la difusión internacional de la investigación en AA, cinco revistas están en el ranking de las más relevantes en el campo de la Psiquiatría (FI en 2011 mayor de 4).

Durante las últimas dos décadas, la investigación psiquiátrica en España ha sufrido un notable incremento en la calidad y cantidad de artículos sometidos a revisión-por-pares, situándose a la altura de otras disciplinas biomédicas.<sup>15,16,35</sup> Al comparar los períodos de 1994-1995 y 2001-2002, se encontró que la producción de la investigación española se había duplicado.<sup>8</sup> Si bien durante la década de 1980-1989 sólo el 3% (aproximadamente) de todas las publicaciones científicas españolas eran sobre salud mental, los resultados mostraron que durante el período de 1988 a 2011, el porcentaje de trabajos en el área de psiquiatría y neurología representó un 12,36 % de la producción científica total en España. Como hemos demostrado en estudios recientes,<sup>24,25</sup> la investigación científica sobre AA es uno de los campos que experimenta un crecimiento más rápido dentro de la psiquiatría. Del mismo



AA, antipsicóticos atípicos; I+D, investigación y desarrollo; IP, índice de participación; PPA, paridad de poder adquisitivo.

Gasto total en salud per cápita en PPA US \$ (datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), 2009)<sup>11</sup>. Japón y Australia (datos del 2008). China, India y Brasil: Gasto total en salud per cápita Int \$ PPA (datos del 2008)<sup>29</sup>.

Gasto interior bruto en I+D (%). Datos de la OCDE de 2010, excepto USA y Japón (datos del 2009). Australia y Suiza (datos del 2008), China (datos del 2007), Brasil (datos del 2006) e India (datos del 2004).

Figura 6

*Gastos de salud per cápita y relación entre la producción de literatura científica sobre antipsicóticos atípicos y el gasto sanitario per cápita y el gasto interior bruto en I+D, en los 15 países más productivos del mundo en biomedicina y ciencias de la salud*

modo, otros autores, usando herramientas bibliométricas, han informado que la actividad investigadora en el campo de la esquizofrenia es superior a la de otros campos psiquiátricos.<sup>36</sup> Estos autores también sugieren que el interés en la investigación por la esquizofrenia puede haberse visto afectado positivamente por la percepción clínica de mayor gravedad de esta enfermedad en comparación con otras patologías psiquiátricas. Además, Theander y Wetterberg informan de que el número de referencias sobre esquizofrenia en MEDLINE ha seguido el aumento general de publicaciones médicas, que representan el 0,42% de la literatura médica total en el período estudiado.<sup>37</sup>

Los dos principales países de habla inglesa, EE.UU. y Reino Unido, encabezan el ranking de países productores de artículos, generando más de un tercio del total de la producción científica en este campo (38,85%). Ambos países

son sede de las compañías farmacéuticas responsables del desarrollo de AA (olanzapina – Eli Lilly, USA; risperidona y paliperidona – Janssen Pharmaceutica, USA; quetiapina – AstraZeneca, UK; ziprasidona – Pfizer, USA; y aripiprazol – Bristol-Myers Squibb/Otsuka Pharmaceutical Co., USA/Japan). Este hecho podría explicar por qué tanto EE.UU. y el Reino Unido tienen un alto IP.

La tabla 4 muestra los datos de los 15 países más productivos en biomedicina y ciencias de la salud y se comparan los datos de productividad general en las disciplinas de psiquiatría y neurología con la productividad en el campo específico de AA. Destacamos que España, Suecia, India y Brasil se sitúan en los primeros puestos del ranking de producción sobre AA (ver también la figura 5), lo que refleja el interés de estos países en la investigación de estos fármacos. Sin embargo, Italia y Canadá mantienen tasas de productividad en investigación

sobre AA proporcionales a su índice global para psiquiatría. Por el contrario, Japón, Suiza, Francia o el Reino Unido tienen un menor interés relativo por estos fármacos, en el contexto de su producción general en psiquiatría.

La figura 6 muestra la correlación de la producción científica en AA con el gasto en salud *per capita* de cada país, ofreciendo una perspectiva similar de este fenómeno, confirmando la idea de que cuanto mayor es el gasto en salud, mayor es la producción en investigación. La producción científica de un país en un determinado campo tiende a reflejar que la política de investigación científica y desarrollo comenzaron algunos años antes del período analizado y que no es fruto de unas circunstancias económicas puntuales<sup>21-23</sup>. En España, durante la última década, todos los nuevos hospitales construidos (tanto grandes hospitales generales y como pequeños hospitales regionales) han proporcionado unidades de hospitalización breve con presencia de residentes de psiquiatría, lo que ha culminado un proceso de medicalización constante de la psiquiatría. Esto ha contribuido a llevar a cabo muchos estudios sobre AA. Llama la atención, sin embargo, observar los bajos índices de países como Australia, Francia, Suecia, Suiza o los Países Bajos. Por el contrario, consideramos que los datos de China y la India son artefactos debido al escaso gasto en salud *per capita* de estos países (265\$ internacionales en términos de paridad del poder adquisitivo (PPA) en el caso de China y 122\$ internacionales PPA para la India).<sup>29</sup>

El análisis de correlación entre la producción científica sobre AA y el gasto interior bruto en I+D sitúan a Suecia y Suiza en las dos últimas posiciones. España ocupa el tercer lugar en el ranking, por detrás de Reino Unido e Italia. En este sentido, el gran número de proyectos de investigación que obtienen financiación del "Fondo de Investigación Sanitaria", fuente principal de financiación pública en España, han sido en las áreas de enfermedades neurológicas y mentales (15,52%)<sup>38</sup>. En total se financiaron 44 proyectos en 2001 (2,08 millones de €), 337 en 2005 (12,25 millones de €) y 118 en 2010 (12,02 millones de €).<sup>14,38</sup> Por otra parte, la investigación del Instituto de Investigación Carlos III estuvo guiada predominantemente por estrategias biológicas. Como parte de esta institución se crearon en 2006 Redes y CIBER, como el CIBERSAM, que agrupa la mayoría de los equipos de investigación españoles, y en los que la esquizofrenia y el trastorno bipolar absorben la mayor parte de los recursos, tanto públicos como privados. Dentro de estos trastornos, los AA han jugado un papel de liderazgo. Esto se correlaciona estrechamente con los resultados obtenidos en este estudio.

### Limitaciones y fortalezas del estudio

Prevenimos a los lectores frente a una interpretación estricta de los hallazgos de este trabajo, ya que este estudio

tiene tres limitaciones importantes que son inherentes a su naturaleza bibliométrica.<sup>39</sup> En primer lugar, no se incluyeron todos los artículos sobre AA generados en España. Este estudio bibliométrico incluye documentos de la web EMBASE Biomedical Answer. Los criterios establecidos por la misma base de datos determinan el desarrollo posterior de los materiales estudiados:<sup>17,40</sup> no se incluyen aquellos artículos en los que los autores no aportaron descriptores sobre AA en el título o en las palabras claves, MEDLINE y *Excerpta Medica* no incluyen revistas nacionales o locales, ni tampoco se han incluido contribuciones realizadas en conferencias o reuniones científicas.<sup>19</sup> En segundo lugar, incluimos solo aquellos artículos cuyo autor de correspondencia fuese español. Y en tercer lugar, el uso del factor de impacto como indicador para determinar el mérito o la calidad de las contribuciones científicas es un asunto que aún se está debatiendo. El número de citas puede significar que el tema de estudio "aún no está maduro" y que existe "necesidad de más estudios." Pero esto no significa que un trabajo sea más importante que aquellos que no reciben muchas citas. A diferencia de Europa y Asia, las universidades estadounidenses no utilizan el factor de impacto para medir la producción de los integrantes de sus facultades.

A pesar de las limitaciones mencionadas anteriormente, los estudios bibliométricos son útiles en la evaluación de la relevancia social y científica de una disciplina o campo determinado.<sup>18</sup> Esos estudios constituyen un complemento eficaz de las opiniones y juicios de expertos en cada campo, y son herramientas útiles y objetivas para evaluar los resultados de la actividad científica, ofreciendo una visión más realista de la situación general y una indicación de las tendencias, así como una predicción de la forma en que podría evolucionar el tema de análisis.<sup>41</sup>

### CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta las limitaciones y fortalezas antes mencionadas, creemos que hemos sido capaces de ofrecer una imagen de la representatividad y la evolución de la investigación sobre los AA en España en el contexto científico, observando los parámetros de calidad y difusión más comúnmente utilizados en el ámbito internacional. Este estudio confirma que la investigación sobre AA llevada a cabo en España tiene actualmente un buen nivel y ha evolucionado positivamente en las dos últimas décadas, de forma similar a lo ocurrido en otros campos de investigación biomédica.<sup>16</sup>

Los AA como grupo farmacológico se convirtieron en el número 1 en ventas (14,6 billones de US\$ al año) en 2008 en EE.UU.<sup>32</sup> Cualquier nuevo AA, como producto comercial, puede convertirse fácilmente en un "mega-fármaco" (por definición, tener una venta anual de 500 millones de US\$) si ocupa sólo el 4% de cuota de mercado en EE.UU.<sup>32</sup> Por lo tanto, la investigación en este campo seguirá creciendo en

los próximos años. Hay que destacar, en este punto, que el fármaco antipsicótico ideal aún no se ha descubierto<sup>9</sup> y que la necesidad de tratar a muchos pacientes resistentes al tratamiento está esperando ser satisfecha.<sup>41</sup>

Además, los AA tienen y seguirán teniendo, una gama cada vez mayor de indicaciones clínicas, tanto en el ámbito psiquiátrico como fuera de él, a juzgar por los prometedores resultados obtenidos en las diferentes patologías en las que han sido estudiados,<sup>34</sup> como consecuencia, la producción científica relacionada con estos fármacos continuará siendo abundante.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, incluyendo aquellos relativos a la financiación.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Haro JM, Palacín C, Vilagut GM, Romera B, Codony M, Autonell J, et al. La epidemiología de los trastornos mentales en España: métodos y participación del estudio ESEMeD-España. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003;31:182-91.
- López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G, Cuenca E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr*. 2004;28:205-8.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17:113-35.
- López-Muñoz F, Álamo C. The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. *Brain Res Bull*. 2009;79:130-41.
- Hippius H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 12):22-3.
- Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999;40:407-14.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:780-96.
- Camí J, Suñén-Piñol E, Méndez-Vásquez R. Mapa bibliométrico de España 1994-2002: *Biomedicina y Ciencias de la Salud*. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:93-101.
- López-Muñoz F, Álamo C. Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34:111-26.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Utilización de antipsicóticos en España (1992-2006)*. Madrid: Ministerio de sanidad y Política Social; 2007.
- Organization for Economic and Co-operative Development Health Division. *OECD Health Data 2011 – Frequently Requested Data (June 30, 2011)*. Paris: OECD, 2011.
- Salvador-Carulla L, Garrido M, McDaid D, Haro JM. Financing mental health care in Spain: Context and critical issues. *Eur J Psychiatr*. 2006;20:29-44.
- Organization for Economic and Co-operative Development. *Health at a glance 2009*. Paris: OECD, 2009.
- Gómez-Beneyto M (coord.). *Estrategia en Salud Mental del Sistema Español de Salud*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.
- López-Muñoz F, Rubio G. La producción científica española en psiquiatría: estudio bibliométrico de las publicaciones de circulación internacional durante el periodo 1980-1993. *An Psiquiatr*. 1995;11:68-75.
- Ochoa R, Sánchez S. Estudio bibliométrico comparativo de las publicaciones en psiquiatría españolas y de otros países europeos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2005;33:154-9.
- Bordons M, Zulueta MA. Evaluación de la actividad científica a través de indicadores bibliométricos. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:790-800.
- White HD, McCain KW. *Bibliometric*. *Ann Rev Inf Sci Technol*. 1989;24:119-86.
- López-Muñoz F, Marín F, Boya J. Evaluación bibliométrica de la producción científica española en neurociencia. Análisis de las publicaciones de difusión internacional durante el periodo 1984-1993. *Rev Neurol*. 1996;24:417-26.
- López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G, García-García P, Martín-Agueda B, Cuenca E. Bibliometric analysis of biomedical publications on SSRIs during the period 1980-2000. *Depress Anxiety*. 2003;18:95-103.
- López-Muñoz F, Vieta E, Rubio G, García-García P, Alamo C. Bipolar disorder as an emerging pathology in the scientific literature: a bibliometric approach. *J Affect Disord*. 2006;92:161-70.
- López-Muñoz F, Álamo C, Quintero-Gutiérrez FJ, García-García P. A bibliometric study of international scientific productivity in attention-deficit hyperactivity disorder covering the period 1980-2005. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17:381-91.
- López-Muñoz F, García-García P, Sáiz-Ruiz J, Mezzich JE, Rubio G, Vieta E, et al. A bibliometric study of the use of the classification and diagnostic systems in psychiatry over the last 25 years. *Psychopathology*. 2008;41:214-25.
- López-Muñoz F, Shen WW, Moreno R, Molina JD, Noriega C, Pérez-Nieto MA, et al. International scientific productivity on second-generation antipsychotic drugs in Taiwan: A bibliometric study. *Taiwanese J Psychiatry*. 2012 26:114-29.
- López-Muñoz F, Shen WW, Pae CU, Moreno R, Rubio G, Molina JD, et al. Trends in scientific literature on atypical antipsychotic drugs in South Korea: A bibliometric. *Psychiatr Invest*. 2013;10:8-16.
- Price DJS. *Little science, big science*. New York: Columbia University Press, 1963.
- Bradford SC. *Documentation*. London: Crosby Lockwood, 1948.
- Garfield E. *Citation indexing: its theory and application in science, technology and humanities*. New York: Wiley, 1979.
- World Health Organization Department of Health Statistics and Informatics. *World Health Statistics 2011 (May 13, 2011)*. Geneva: WHO, 2011.
- Cáceres MC, Peñas-Lledó EM, De la Rubia A, Llerena A. Increased use of second generation antipsychotic drugs in primary care: Potential relevance for hospitalizations in schizophrenia patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:73-6.
- Montejo AL, Majadas S, Mayoral F, Sanjuán J, Ros S, Olivares JM, et al. Analysis of prescription patterns of antipsychotic agents in psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34:323-9.
- Shen WW. *Clinical psychopharmacology for the 21 century, Third Edition (in Chinese)*. Taipei: Ho-Chi Publishing Company, 2011.
- Mortimer AM, Shepherd CJ, Rymer M, Burrows A. Primary care use of antipsychotic drugs: an audit and intervention study. *Ann Gen Psychiatr*. 2005;4:18-26.
- Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatr*. 2004;3:4-14.

35. Díaz-Morán S, Tobeña A. Un lustro de investigación psiquiátrica (2004-2009): Análisis de un departamento universitario. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39:294-301.
36. Clement S, Singh S, Burns T. Status of bipolar disorder research. *Br J Psychiatry*. 2003;182:148-52.
37. Theander SS, Wetterberg L. Schizophrenia in Medline 1950-2006: a bibliometric investigation. *Schizophr Res*. 2010;118:279-84.
38. Instituto de Salud Carlos III. Memoria 2010. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación, 2010.
39. Johnson MH, Cohen J, Grudzinskas G. The uses and abuses of bibliometrics. *Rep BioMed Online*. 2012;24:485-6.
40. Gómez I, Bordons M. Limitaciones en el uso de los indicadores bibliométricos para la evaluación científica. *Política Científica* 1996;46:21-6.
41. Molina JD, Jiménez-González AB, López-Muñoz F, Cañas F. Evolution of the concept of treatment-resistant schizophrenia: toward a reformulation for lack of an adequate response. *J Exp Clin Med*. 2012;4:98-102.