



Universidad de Murcia

Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Sociosanitarias

TESIS DOCTORAL

***ESTUDIO BIBLIOMÉTRICO DE LA
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA SOBRE DIOXINAS
A TRAVÉS DE LAS BASES DE DATOS
PUBMED E I.M.E.(1997-2003)***

Isabel Peña-Rey Lorenzo

Murcia 2004

Universidad de Murcia.

Departamento de Ciencias Sociosanitarias.

PEDRO MARSET CAMPOS, Catedrático de Historia de la Medicina y Documentación Médica del Departamento de Ciencias Sociosanitarias de la Universidad de Murcia.

HACE CONSTAR

Que la presente Tesis Doctoral, *Estudio Bibliométrico de la producción científica sobre dioxinas a través de las bases de datos PubMed e I.M.E.(1997-2003)*, original de Isabel Peña-Rey Lorenzo, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne a mi juicio todos los requisitos metodológicos y científicos necesarios para su defensa.

Murcia, julio de 2004

Agradecimientos

- A Pedro Maset por su entusiasmo, buenas ideas y su dirección.
- A Margarita Taracido por haberme introducido en el tema de la Sanidad Ambiental a través del estudio de las dioxinas.
- A Gonzalo López-Abente y a Nuria Aragonés por sus anotaciones sobre dioxinas.
- A Cristina Asensio por su ayuda con el programa Reference Manager.
- A Marta Cortés por sus aclaraciones en el tema de Carga de Enfermedad.
- A Odorina Tello por la disponibilidad de los medios.
- A Alicia Llácer por sus consejos y buenas ideas.
- A Marisa y Manolo, mis padres, por todo su apoyo.
- Y sobre todo a Napo, por su presencia y por todo su valor y ayuda durante este tiempo y siempre.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
INDEX	3
INTRODUCCIÓN	5
INTRODUCCIÓN	5
1. Importancia del tema.....	5
2. Estructura química y propiedades.....	13
3. Toxicología.....	14
4. Mecanismo de acción.....	16
5. Niveles de toxicidad.....	17
6. Fuentes de producción.....	18
7. Contaminación ambiental.....	21
8. Toxicología en animales de laboratorio.....	23
9. Exposición en humanos.....	25
10. Toxicidad en humanos.....	30
11. Situación actual.....	32
OBJETIVOS	35
HIPÓTESIS	37
MATERIAL Y MÉTODO	39
Fuentes de datos.....	39
Análisis bibliométrico.....	41
Modelo de Solla Price.....	42
Análisis de la Producción de las Revistas. Modelo de Bradford.....	42
Análisis de los autores. Modelo de Lotka.....	44
Análisis de las firmas. Artículos en colaboración. Índice Firmas / trabajo.....	46
Estudio de las citaciones de los autores principales.....	46
Control de calidad de la literatura sobre dioxinas.....	48
Estudio de la morbi-mortalidad y de la carga de enfermedad en los países en los que hay alguna publicación sobre dioxinas.....	50
RESULTADOS	53
Producción de artículos.....	53
1. Número de artículos por año.....	53

2. Distribución geográfica de los artículos según el lugar de trabajo del primer autor del artículo	56
3. Distribución de los artículos por idioma.....	61
Análisis de la producción de las revistas. Ley de Bradford	63
Análisis de autores	80
1. Distribución de artículos por autor.....	80
2. Estudio de la productividad de los autores.....	84
3. Número de autores por las Zonas de Bradford	86
Número y evolución cronológica de las firmas	88
Estudio de las citas.....	89
Control de calidad de la literatura sobre dioxinas.....	93
Indicadores sanitarios en los países con producción científica sobre el tema	94
DISCUSIÓN	101
Sobre la producción de artículos	101
Distribución del número de publicaciones por países	103
Distribución del idioma de publicación	106
Distribución de artículos en revistas (Modelo de Bradford).....	107
Análisis de los autores y de las firmas	108
Análisis de la productividad de los autores	109
Número de autores por artículo en cada país	111
Evolución cronológica de las firmas / trabajo en equipo	112
Estudio de las citas	113
Control de calidad de la literatura sobre dioxinas	115
Estudio de la morbi-mortalidad y de la carga de enfermedad en los países en los que hay alguna publicación sobre dioxinas.....	115
CONCLUSIONES	117
ANEXO 1: ACCIDENTES.....	121
ANEXO 2: CREACIÓN DE BASES DE DATOS EN REFERENCE MANAGER	128
BIBLIOGRAFÍA.....	144

INDEX

ÍNDICE	1
INDEX	3
INTRODUCTION	5
INTRODUCTION	5
1. Importance of the matter	5
2. Chemical structure and properties.....	13
3. Toxicology	14
4. Mechanism of action.....	16
5. Levels of toxicity	17
6. Sources of production.....	18
7. Environmental contamination	21
8. Toxicology in laboratory animals	23
9. Exposición en humanos	25
10. Toxicidad en humanos	30
11. Current situation	32
OBJECTIVES	35
HYPOTHESIS	37
METHODS	39
Sources of data	39
Bibliometric analysis	41
Solla Price's model.....	42
Journals Production analysis. Bradford's model	42
Authors analysis. Lotka's model.....	44
Signatures analysis. Articles in coloboration. Signatures per article index.....	46
Citacions of main authors	46
Quality control of dioxins literature	48
Study of morbidity, mortality and burden of disease in countries with some publication about dioxins.	50
RESULTS	53
Production de articles	53
1. Number of articles per year	53

2. Geographic distribution of articles according to the workplace of the first author	56
3. Distribution of articles according to language of publication.....	61
Journals Production analysis. Bradford's model.....	63
Authors analysis	80
1. Articles per author	80
2. Authors productivity	84
3. Number of authors in each Bradford Zone	86
Number and time evolution of signatures	88
Study of citations	89
Quality control of dioxins literature	93
Health indicators in countries with scientific production about dioxins	94
DISCUSSION.....	101
Production of articles	101
Number of publications in each country	103
Distribution of publication languages	106
Distribution of journal articles (Bradford's model).....	107
Authors and signatures analysis.....	108
Analysis of authors productivity	109
Number of authors per article.....	111
Time evolution of signatures / teamwork.....	112
Citations study	113
Quality control of dioxins literature	115
Study of morbidity, mortality and burden of disease in countries with some publication about dioxins.	115
CONCLUSIONS	117
APPENDIX 1: ACCIDENTS.....	121
APPENDIX 2: CREATION DATABASES WITH REFERENCE MANAGER	128
BIBLIOGRAPHY	144

INTRODUCCIÓN

1. Importancia del tema

La progresiva industrialización del mundo desde los inicios del siglo XX y especialmente, tras la segunda guerra mundial, explica la aparición en la industria química de sustancias indeseables y persistentes en el ambiente.

Entre dichas sustancias cabe destacar las Dioxinas y los Furanos que, hacia la década de los 70, se relacionaron con la aparición de enfermedades en animales, posteriormente con la aparición de malformaciones congénitas, y comenzaron a considerarse potenciales agentes carcinogénicos.¹

Estos compuestos causaron una gran controversia y expectación en la población en general y en la comunidad científica en particular, sobre todo a partir de dos hechos fundamentales en la historia de las mismas, a saber: el accidente de Seveso (Italia, 1976)² y el descubrimiento de que estas sustancias se formaban durante la incineración de residuos sólidos urbanos.³

Hoy se puede decir que son los compuestos más estudiados, y también los más tóxicos sintetizados por el hombre.

En 1997 la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y diversos grupos de estudio en los Estados Unidos de América (EUA) los declaran carcinógenos humanos, y esto obliga a una legislación estricta acerca de su producción.⁴

Uno de los problemas importantes que retardan su estudio es la dificultad en su medición. Se requiere una metodología muy sofisticada y cara, de la que no se dispone con facilidad. Estas sustancias se acumulan en el organismo y las bajas concentraciones en sangre son difícilmente cuantificables con los

instrumentos actuales, lo que origina un retraso en el diagnóstico de las patologías que producen.¹

Por otro lado es sentida la necesidad popular de información acerca de estas sustancias responsables de contaminaciones alimentarias,⁵ y la necesidad científica de un estudio de revisión y puesta a punto de la literatura científica aparecida en los últimos años.

Al igual que en otras materias (Otorrinolaringología, Obstetricia y Ginecología, Neurología, Psiquiatría, Neuropsiquiatría, Salud Pública, Toxicomanías, Geriatría y Gerontología, Hipertensión, etc.),⁶ los objetivos del análisis estadístico y sociométrico de la literatura científica acerca de las dioxinas son el análisis del tamaño, crecimiento y distribución de la bibliografía, y el estudio de la estructura social de los grupos que la producen y la utilizan. El adjetivo sociométrico alude a una serie de técnicas de indagación basadas en el análisis de encuestas, o en el de citas bibliográficas.⁷

El punto de partida de este tipo de estudios es el libro *The Social Function of Science* (1939) del británico John Desmond Bernal,⁸ y entre la literatura a destacar está *Little Science, Big Science* (1963) de J. Derek de Solla Price, quien formuló una ley general aplicable a la ciencia desde el siglo XVII hasta la actualidad.⁹

La ley del crecimiento exponencial de la literatura científica de Price señala que la tasa de crecimiento de la ciencia en un momento dado es proporcional al tamaño total hasta entonces adquirido, como ocurre con la mayoría de los fenómenos sociales, pero la diferencia está en que el ritmo de crecimiento de ésta es mucho más rápido. Esto se puede representar mediante una curva logística en la cual el tramo ascendente es el crecimiento exponencial.⁹

Esta ley le permite definir el *Coefficiente de Contemporaneidad*, que es el porcentaje que representa la ciencia actual, en concreto la literatura científica, respecto del conjunto de la de todas las épocas.¹⁰

En cuanto a la distribución de las publicaciones sobre estas sustancias debemos pensar que cumplen y se adaptan a las leyes de la dispersión de la literatura científica.

La dispersión de la literatura científica fue estudiada y formulada en una ley por el documentalista inglés S. Bradford, publicada en el libro *Documentation* (1948); en ella dice que “*si las revistas científicas se disponen en orden decreciente de productividad de artículos sobre un tema determinado, puede distinguirse un núcleo de revistas más específicamente consagradas al tema y varios grupos o zonas que incluyen el mismo número de artículos que el núcleo, siendo el número de revistas en el núcleo y en las zonas siguientes como 1: n : n²...*”.¹¹ La primera vez que se utilizó, bajo el nombre de *Ley de dispersión de Bradford*, fue en un artículo de Vickery (1948).¹²

Y lo que ocurre con las revistas ocurre también con los autores; y es que en los inicios de un tema son muchos los que estudian sobre él, proliferando la literatura individual, hasta que se van formando grupos de trabajo especializados que son realmente los que concentran las publicaciones más adelante, a los que se les llamó en el año 1961 los *nuevos colegios invisibles*, grupos científicos que, trabajando en lugares distintos sobre temas semejantes, intercambian información por medios diferentes de la literatura impresa. Sin embargo, este término creó una polémica importante que obligó a Price a definirlos de nuevo cómo “*la minoría jerárquica que resulta de una esperable desigualdad, siendo aproximadamente la raíz cuadrada de la población total que trabaja en el correspondiente frente de investigación; refuerzan automáticamente su*

exclusividad mediante su calidad y el mayor efecto de su contribución en relación con el resto".⁹

En cuanto a la investigación sobre la productividad de los autores científicos, Lotka formuló una ley en la cual demuestra que la distribución de trabajos por autor obedece a una ley similar a la comprobada en la producción biológica. Con independencia de la disciplina y con la única condición de que la bibliografía recogida sea lo más completa posible y cubra un período amplio de tiempo, el número de autores que publican n trabajos es inversamente proporcional al cuadrado de n trabajos publicados. Según esta ley un 25 % de trabajos corresponden a un reducido grupo de autores, los más productivos, y otro 25 % corresponde a un 75 % de los autores, que son los que menos producen. El 50 % restante de artículos pertenece a los autores que tienen una productividad intermedia entre esos dos grupos.¹³

Según esta ley, se hace una clasificación de los autores según el *Índice de Productividad* (IP), que es el logaritmo del número de publicaciones, en pequeños (IP=0), medianos ($0 < IP < 1$) y grandes autores (IP=1). Dado que el número de grandes autores desciende más rápidamente que el inverso del cuadrado de su cifra de trabajos, se soluciona en la ley considerando las frecuencias acumuladas, es decir, el número de autores que publican, al menos, p artículos.

Con esto podemos conocer el "impacto" conseguido por un autor o un grupo, una institución, una revista, etc. Sobre este tema Raisig propuso un índice neto que es el cociente entre el número de artículos citados y el número de artículos publicados.¹⁴

Todas estas leyes descritas, leyes bibliométricas, no son leyes como tal sino *modelos matemáticos* que describen fenómenos sociales, de ahí que en su análisis se traten como modelos.

Probablemente el impacto de este tema en la literatura científica esté sobreestimando el problema que sobre la salud producen estas sustancias; y pasado el momento de máxima producción científica, coincidente con el auge de algunos accidentes industriales, la producción posterior sea por interés propio de los investigadores más que por un problema de relevancia social. Con frecuencia la producción científica sobre un tema no es representativa de la importancia sanitaria que el tema requiere, cuando hablamos de patologías concretas.

Para conocer si el origen de la bibliografía publicada en el campo de las dioxinas da respuesta a una necesidad sanitaria por la gran morbilidad y mortalidad que producen las enfermedades relacionadas con dicha contaminación, hay que hacer un estudio de los lugares en donde proliferaron las empresas que originan la mayor contaminación por estos compuestos organoclorados. Hace falta conocer cuáles son las enfermedades más frecuentes en los lugares en donde se encuentran dichas empresas y su impacto en la salud de sus poblaciones y ver si estas enfermedades tienen una asociación clara con la contaminación por estas sustancias.

Hasta el momento actual sólo se tiene evidencia epidemiológica de la relación existente entre la contaminación por dioxinas y efectos dermatológicos, el cloracné, y algunos tipos de cánceres.¹⁵

Para medir los efectos que sobre la salud de las poblaciones tienen diversos factores se pueden utilizar indicadores clásicos como la mortalidad infantil y la esperanza de vida, el indicador más utilizado. Los indicadores de mortalidad, que se han considerado durante mucho tiempo los mejores para comparar la salud

de las poblaciones, por su rigurosidad en la periodicidad de publicación y por ser la defunción un fenómeno único y de definición clara, se recogen de manera universal y por lo tanto permite comparar a diferentes poblaciones. Junto al indicador de mortalidad, los años potenciales de vida perdidos (APVP) se han utilizado desde hace más de 50 años para evaluar las consecuencias sociales y sanitarias de diferentes enfermedades, pero su uso plantea dificultades, por lo difuso que es el concepto de mortalidad prematura, al no existir acuerdo en el límite de edad, por ser en general las poblaciones diferentes. El descenso continuo de la mortalidad y el aumento de la esperanza de vida ha provocado una pérdida progresiva de la sensibilidad de los indicadores basados en la mortalidad.

Una alternativa a estos indicadores, son los indicadores de prevalencia e incidencia de la enfermedad.

Los indicadores que miden la prevalencia de las enfermedades están sobre todo enfocados a establecer la necesidad de servicios sanitarios. Sin embargo es un indicador con importantes limitaciones a la hora de medir la salud, pues un aumento de la prevalencia de una enfermedad no supone necesariamente un empeoramiento de la salud de las poblaciones, sino que puede reflejar una mejora de las condiciones de vida de los pacientes por algún tratamiento nuevo, que haya disminuido considerablemente la mortalidad de los mismos.

La incidencia mide mejor la tendencia de la enfermedad y la discapacidad de la misma; sin embargo no refleja las mejoras que pueden producirse en el tratamiento de las enfermedades.

Un paso más de estos indicadores son las medidas sintéticas o medidas resumen de salud de las poblaciones, que reúnen en un solo indicador datos de mortalidad y de morbilidad.¹⁶

El inicio de estos indicadores data de principios de los años 60 cuando Sanders propuso medir la salud mediante indicadores que incluyeran datos de mortalidad y de morbilidad conjuntamente.¹⁷ Complementariamente, Sullivan en los años 70, definió los métodos para el cálculo de las expectativas de vida libre de discapacidad y con discapacidad.¹⁸ Y a principios de los años 90, Murray y López emplearon un nuevo indicador que permitiera estimar y comparar la magnitud de las enfermedades, lesiones y factores de riesgo en distintas regiones del mundo, mediante la valoración conjunta de sus consecuencias mortales y no mortales, que denominaron Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD, o DALY en su acrónimo en inglés, Disability Adjusted Life Years). Este nuevo indicador lo utilizaron en su estudio sobre Carga Global de Enfermedad (CGE), medida de las pérdidas de salud que para una población representan tanto las consecuencias mortales como no mortales de las diferentes enfermedades y lesiones y en su caso, las atribuibles a los distintos factores de riesgo y determinantes de la salud implicados.¹⁹

La carga de enfermedad depende por tanto de la frecuencia, las consecuencias mortales y las discapacidades que originen esa enfermedad.

La evolución de la salud de las poblaciones, que ha pasado de una alta mortalidad, tanto infantil como adulta, a una muy baja mortalidad infantil y muy baja mortalidad en adultos, lo que se ha llamado “transición epidemiológica”, por la preponderancia actual de las enfermedades no transmisibles sobre las enfermedades transmisibles, sobre todo en los países desarrollados, origina la necesidad del uso de estos indicadores sintéticos. En cuanto a las enfermedades

que no producen mortalidad, pero son crónicas y dificultan la vida de los que las padecen, habría que utilizar indicadores que añaden a la frecuencia de las enfermedades, el grado de discapacidad que originan, la duración de la misma y la edad al inicio de la enfermedad. Para ello, se ha planteado medir los años de vida vividos en un determinado estado de salud y ponderarlos en función de la severidad de dicho estado.

El sistema de clasificación del estudio de CGE distribuye todos los problemas de salud en tres grandes grupos, exhaustivos y excluyentes: el Grupo I compuesto por las enfermedades infecciosas, maternas, perinatales y los problemas derivados de deficiencias en la nutrición; en el Grupo II se incluyen todas las enfermedades no transmisibles y en el Grupo III, los accidentes y las lesiones. Estos grupos a su vez se dividen en una veintena de categorías igualmente excluyentes y exhaustivas. Las enfermedades recogidas en el estudio de CGE, se corresponden a las recogidas en la Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE- 9 y CIE-10.¹⁶

La OMS publica en sus informes anuales la Carga de Enfermedad en Años de Vida Ajustados por discapacidad, por causa y sexo, en las distintas regiones de la OMS divididas según los estratos de mortalidad que han establecido.

Hay seis regiones mundiales en la clasificación de la OMS, que son:

AFR: Región africana; AMR: Región de las Américas; EMR: Región del este mediterráneo; EUR: Región Europea; SEAR: Región del sudeste de Asia; WPR: Región del Pacífico Oeste.

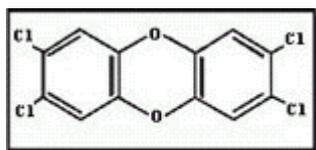
Y los diferentes estratos de mortalidad de la OMS son cinco:

- Muy baja mortalidad en niños y muy baja mortalidad en adultos
- Baja mortalidad en niños y baja mortalidad en adultos
- Baja mortalidad en niños y alta mortalidad en adultos
- Alta mortalidad en niños y alta mortalidad en adultos
- Muy alta mortalidad en niños y muy alta mortalidad en adultos.²⁰

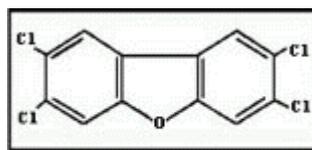
2. Estructura química y propiedades

Dioxinas es el nombre común con que se conoce a un grupo de compuestos organoclorados llamados Policlorodibenzo-p-dioxinas, grupo de ésteres aromáticos policlorados. A su lado encontramos siempre en la literatura a los furanos, los Policlorodibenzo-p-furanos, por sus fuentes de producción y eliminación similares.

La diferencia entre ellos se basa en el medio de unión de los dos anillos bencénicos que los forman. En el caso de las dioxinas se lleva a cabo mediante dos átomos de oxígeno y un enlace carbono-carbono. Y en el caso de los furanos mediante un átomo de oxígeno.



DIOXINA



FURANO

Hay 75 isómeros de las dioxinas y 135 de los furanos. La diferencia radica en el grado de cloración que tenga cada uno de los anillos que los componen, y en la posición de los átomos de cloro. Puede haber desde uno hasta ocho átomos de cloro unidos a cada molécula de dioxina y de furano, y cada átomo de cloro puede estar a su vez unido a diferentes átomos de carbono,

haciendo cada isómero único. Esto ocurre igual con los di-, tri-, etc, -clorados. Asimismo, cada uno de estos isómeros tiene una toxicidad propia y desconocida para nosotros.

Ambos compuestos son sólidos cristalinos de color blanco, con punto de fusión y ebullición altos.

Son muy estables térmicamente, pero se destruyen a altas temperaturas, por encima de los 750° C en el caso del isómero más tóxico, que es la 2,3,7,8-TCDD. Esto explica su comportamiento en el ambiente: persisten durante muchos años, por su escasa biodegradación, sin embargo son relativamente sensibles a los rayos UVA y a la luz solar, experimentando en condiciones apropiadas (menor grado de cloración, fase vapor, intensidad máxima de luz solar) reacciones fotoquímicas de degradación.

Son lipofílicos, lo cual permite su acúmulo en la cadena alimentaria del ser humano y su permanencia en él (en los tejidos ricos en lípidos) por períodos de tiempo muy largos.

Esta lipofilia los hace discretamente solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, entre ellos hidrocarburos y disolventes clorados. Y son insolubles en el agua pura; más cuanto mayor sea su grado de cloración.¹

3. Toxicología

Se tratarán los fenómenos de absorción, distribución, metabolización y eliminación de estas sustancias del organismo, conocidos a partir de estudios en animales de experimentación.

La absorción se realiza vía gastrointestinal (en el 95 %), a través de alimentos ricos en grasas: carne, leche, pescados, huevos. Pero también

participan la vía dérmica (a partir de productos textiles) y la vía inhalatoria. Estas últimas son importantes en exposiciones laborales.

La distribución de estas sustancias por el organismo es muy rápida. Usan como transporte los lípidos, con los cuales viajan al hígado y al tejido adiposo, donde se acumulan.

La metabolización en los mamíferos es muy lenta, a veces incluso nula. Se ha identificado la hidroxilación de diversas posiciones de la estructura, de las que carecería el más tóxico de todos: la 2,3,7,8-TCDD. Esta metabolización consistente en la detoxificación, genera metabolitos menos tóxicos que se eliminan más rápido.

En 1993 se describió la inducción de CYP1a1 y la difusión por los tejidos de estos compuestos. El CYP1a1 es una proteína integrada en el acto de la detoxificación de químicos endógenos y exógenos.²¹

El proceso de eliminación también es lento, debido a la combinación de diversas condiciones de estos compuestos: su lipofilia, su lenta metabolización y su fijación en lugares específicos (proteínas). Esta lenta eliminación contribuye, por tanto, a su elevada toxicidad. Se eliminan preferentemente por las heces y, en menor medida por vía biliar y vía urinaria (en hámsters).^{1,3}

Se encuentran ampliamente distribuidos en distintos fluidos corporales, como la sangre, la leche materna, etc. La correlación entre los niveles en plasma y la naturaleza y duración de la exposición es muy buena.

Asimismo existe una correlación positiva entre la toxicidad y la vida media de estas sustancias, habiendo discrepancias respecto a este punto. Así, Pirkle en 1989, estimó que la vida media del isómero 2,3,7,8-TCDD en el organismo es de aproximadamente 7 años,²² pero un estudio realizado en 1994, en los

veteranos de la guerra de Vietnam, describe que dicha vida media es de 11,3 años.²³ Un estudio monográfico sobre dioxinas que editó la IARC en el año 1997, cifra de nuevo la vida media entre 7 y 8 años.²⁴

4. Mecanismo de acción

Dentro del organismo, estos compuestos actúan activando los mecanismos básicos de regulación.

Se conoce la existencia de un receptor celular para estos compuestos, que es el Receptor Ah (Arocloro hidrocarbonasa), situado en los linfocitos, hígado, pulmones y placenta.²⁵ Este receptor es una proteína que se encuentra ligada a dos unidades reguladoras en un estado inactivo. Las dioxinas penetran en el organismo y activan el receptor, el cual se desprende de las unidades reguladoras. El complejo dioxina+receptor Ah (que se encuentra en el núcleo celular) es capaz de modular la expresión de numerosos genes. Entre ellos se habla de un gen que está directamente relacionado con la proliferación tisular.

Un segundo mecanismo de acción explicaría que las TCDD puedan producir cambios en el metabolismo hormonal, pudiendo causar proliferación tisular secundaria, ocasionando un aumento en la secreción de hormona trófica y otros cambios del metabolismo, como los efectos mutagénicos.

Se puede decir que, por similitud con lo que ocurre en los animales, en el cuerpo humano existe un polimorfismo en la estructura y en la función de dicho receptor.

5. Niveles de toxicidad

El más tóxico de todos estos compuestos es la 2,3,7,8-TCDD. Se ha dicho que es el compuesto más tóxico creado por el hombre. Hay 17 congéneres de este compuesto. Con relación a él se calcula la toxicidad de los demás químicos tóxicos similares.

Se admite que el Factor de Equivalencia Tóxica internacional (i-TEF) de la 2,3,7,8-TCDD es 1. Hay que tener en cuenta, que cuando se encuentran estos compuestos en la naturaleza, nunca se encuentra un isómero aislado, y que la toxicidad en este caso es la suma de las toxicidades de todos los compuestos encontrados; por eso se habla de Toxicidad Equivalente (TEQ) para referirse a la contaminación por dioxinas y compuestos similares.

Para hallar la toxicidad de una mezcla presente en la naturaleza, se multiplica cada una de las cantidades absolutas por el valor correspondiente, y se obtiene un valor, la TEQ, que vendría a representar la cantidad de 2,3,7,8-TCDD que produciría los mismos efectos tóxicos que los isómeros que estamos estudiando. Este factor es el que permite legislar las concentraciones de dichos compuestos.

Pero no todos los laboratorios utilizan los mismos factores de equivalencia. El más común es el i-TEF,¹ que asigna sólo valores a los 17 isómeros más tóxicos, y a los otros 193, por considerarlos toxicológicamente no significativos, no les da valor.

El i-TEF que se utiliza como límite de contaminación en este momento se basa en el concepto de Ingesta Diaria Tolerable, cantidad de dioxinas y furanos que el organismo humano asimila diariamente sin sufrir efectos adversos para la

salud, que es 1pg/Kg de peso/día y ha ido disminuyendo la concentración permitida conforme van aumentando los conocimientos al respecto.²⁶

6. Fuentes de producción

Estos compuestos se encuentran como contaminantes en la naturaleza desde hace millones de años, pero dada la gran variabilidad temporal en sus concentraciones ambientales, se extraen del Manual del Ministerio de Obras Públicas, Transporte y Medio Ambiente una serie de conclusiones que podrían servir como introducción de este apartado:¹

- 1.- Los PCDF's/PCDD's parecen haber estado presentes en el ambiente desde épocas muy remotas, lo cual indica que posiblemente también puedan originarse por causas naturales no antropogénicas, como incendios forestales, erupciones volcánicas, o a través de determinadas reacciones fotolíticas y enzimáticas en sustratos naturales.
- 2.- Si los PCDF's/PCDD's sólo se originaran de forma natural, sus niveles ambientales serían extraordinariamente bajos y constantes, como los que se detectaron en muestras anteriores a 1900; es de suponer, por tanto, que el gran desarrollo industrial experimentado en el siglo XX es el principal responsable del notable incremento de la contaminación ambiental. El punto de inflexión en esta tendencia podríamos situarlo a partir de la década de los 30, cuando se dio comienzo a la producción en gran escala de compuestos organoclorados y se incrementó de forma considerable el uso de procesos de combustión para diversos fines: incineración de residuos, utilización de combustibles fósiles como fuente de energía, producción de metales, etc.

3.- El hecho constatado de que a partir de la década de los 70 los niveles ambientales de PCDF's/PCDD's han disminuido progresivamente, puede atribuirse a las acciones de protección ambiental que se han llevado a cabo a partir de entonces.

El Ministerio de Obras Públicas, Transportes y Medio Ambiente clasificó las fuentes de producción de dioxinas en:

1) ORIGEN NATURAL

- a) Incendios forestales.
- b) Erupciones volcánicas.
- c) Reacciones enzimáticas.
- d) Reacciones fotolíticas.

2) ORIGEN ANTROPOGÉNICO

- a) Procesos de combustión.
 - i) Combustiones a gran escala.
 - (1) Incineradoras de residuos sólidos urbanos.
 - (2) Incineradoras de residuos industriales.
 - (3) Incineradoras de residuos hospitalarios.
 - (4) Centrales térmicas que utilizan combustibles fósiles.
 - ii) Combustiones a pequeña escala.
 - (1) Motores de combustión de automóviles.
 - (2) Sistemas de calefacción domésticos.
 - (3) Combustión de cigarrillos.
- b) Procesos químicos e industriales varios.
 - i) Fabricación de compuestos organoclorados (PCP...).
 - ii) Producción y reciclaje de metales.
 - iii) Blanqueo de pasta de papel con cloro.
 - iv) Producción electroquímica de cloro con electrodos de grafito.

- v) Fabricación de retardantes de llama.
- vi) Industria textil.
- c) Accidentes.
 - i) Incendios de plásticos o de materiales organoclorados.
 - ii) Incendios/explosión de transformadores que contengan PCB's.
- d) Productos de desecho.
 - i) Lodos de depuradoras y potabilizadoras.
 - ii) Lixiviados de vertederos.
 - iii) Aguas residuales domésticas.

Hay gran diferencia en cuanto a la forma y cantidad de dioxinas que producen las diversas fuentes. Algunas sólo producen un isómero; otras los producen todos, como ocurre en los procesos de combustión. Se originan así determinados perfiles de contaminación, propios y específicos. Estos compuestos, una vez formados, se unen originando mezclas, que es la forma más característica de presentación ambiental.

Los procesos químicos son grandes productores de dioxinas ambientales, por la variedad de productos creados. De entre ellos, el cloro es el principal responsable de la contaminación por estos compuestos en todas sus variantes.

El cloro se utiliza en muchas empresas: en la producción de pasta de papel (máxima causante de la contaminación de los suelos marinos y de la contaminación del pescado), pesticidas DDT, plásticos PVC, desinfección del agua, refrigeración, productos químicos, etc. De entre los productos químicos comerciales, el grupo más significativo en cuanto a la contaminación son los pesticidas, en concreto los pentaclorofenoles. Su producción anual supera las 150.000 toneladas que, para un promedio estándar de 0,05 ppm (ng/g), muy por debajo de lo habitual, supondría una eliminación al ambiente de 6 Kg de dioxinas

al año, mientras que los incendios forestales, que son mucho más frecuentes, liberan cantidades insignificantes.

La EPA (Agencia de Protección Ambiental de los EUA) comenzó un estudio en el año 1992 para identificar y clasificar todas las fuentes de producción de dioxinas. El trabajo se finalizó en el año 1997 con la identificación de 50 fuentes productoras, entre las cuales se encuentran los procesos de combustión, y entre ellos las incineradoras de residuos sólidos urbanos, que son los verdaderos responsables de la contaminación ambiental.³

La formación de dioxinas a partir de las incineradoras, se podría explicar por tres mecanismos:

- 1- Que sean componentes traza de los residuos que se incineran y no productos de la degradación térmica.
- 2- Que se formen a partir de los precursores clorados presentes en los residuos, como los clorobenzenos, clorofenoles, PCBs, durante la combustión.
- 3- Que se formen vía síntesis de novo, a partir de la pirólisis de compuestos no relacionados, siguiendo nuevas rutas sintéticas: del PVC, DDT, cloroetano, celulosa, etc.

7. Contaminación ambiental

Como indica el estudio realizado por el Ministerio de Obras Públicas y Transporte¹ la introducción de estas sustancias en el ambiente tiene lugar a través de cinco vías:

- 1- A través de los procesos de combustión, cuyas emisiones difunden directamente en la atmósfera estos contaminantes y cuyos residuos sólidos contaminan los suelos. Ejemplo de ello: la incineración de los residuos sólidos urbanos.

- 2- A través de determinados procesos industriales, que generan residuos o efluentes contaminados con PCDF's/PCDD's; en general, si estos efluentes son sólidos suelen recogerse en vertederos, incidiendo así en la contaminación de los suelos, y si son gases acaban por liberarse en la atmósfera. Como ejemplo: los efluentes líquidos y los lodos procedentes del blanqueo de la pasta de papel con cloro.
- 3- Con la utilización de productos contaminados con PCDF's/PCDD's. En este caso la utilización del producto libera de forma indirecta los PCDF's/PCDD's en el ambiente. Dependiendo del tipo de producto utilizado y de su forma de aplicación, la contaminación afectará al agua, suelo o aire. Por ejemplo, la utilización de 2,4-D y 2,4,5-T como herbicidas.
- 4- Accidentes fortuitos. Determinados sucesos imprevistos, como incendios o explosiones que pueden dar lugar a la liberación de una cantidad importante de PCDF's/PCDD's de gran incidencia local. Por ejemplo incendios de transformadores eléctricos que contengan PCB's.
- 5- Contaminación por fuentes secundarias. Se incluiría aquí la ubicación de residuos contaminados en zonas inapropiadas. Por ejemplo, la aplicación de fangos de depuradora en suelos agrícolas para el enriquecimiento orgánico del suelo.

Estos compuestos se encuentran, por lo tanto, ampliamente distribuidos por todo el ambiente: aire, tierra, agua, agricultura, animales, y en muchos de los productos de consumo diario.

En cuanto a su entrada en el agua, la contaminación puede deberse a la propia deposición atmosférica o al vertido directo de efluentes industriales

contaminados, pasando posteriormente a acumularse en los sedimentos y en partículas en suspensión que servirán de alimento a los diferentes organismos que en ella habitan.

En los organismos acuáticos estos compuestos suelen encontrarse en niveles más altos que en los terrestres, siendo los organismos vegetales los que menos los acumulan, debido a que la contaminación se produce por deposición superficial de las partículas, sobre todo, y muy minoritariamente a través de absorción por la raíz. Sin embargo, tras el accidente de Seveso,¹ se demostró que también se acumulan en los vegetales, encontrándose la mayor cantidad de contaminantes en la raíz, después en el tallo, en tercer lugar en las hojas, y por último en el fruto.

Sólo se acumula en el organismo la 2,3,7,8-TCDD, pudiendo ser debido a la mayor facilidad de metabolización y excreción de los otros isómeros; aunque hay dos excepciones, los crustáceos y los moluscos, que acumulan otros congéneres.

Hay variaciones con respecto a la especie, al tipo de tejido analizado, a la edad, peso, contenido graso, estación y lugar.

8. Toxicología en animales de laboratorio

Como se viene haciendo desde los orígenes de la investigación científica, se utilizan animales de laboratorio para demostrar efectos en los seres humanos, dadas las similitudes que existen y los beneficios que aporta estudiar sobre ellos, manipulando y originando las reacciones deseadas, a veces, y desconocidas las más de las veces.

Se utilizan fundamentalmente roedores pero también monos, cerdo de guinea,²⁷ conejos, ganado vacuno, etc., demostrando que la presencia de

dioxinas afecta al sistema inmune, al reproductivo, a la organogénesis, al metabolismo de los lípidos y a su comportamiento.

Estos efectos tóxicos, variables en función de dosis y especies consideradas, son los siguientes:¹

- Pérdida de peso y anorexia.
- Alteraciones de los parámetros hemáticos.
 - Incremento de concentración de colesterol y triglicéridos.
 - Hipoglucemia.
- Alteraciones hepáticas.
 - Inducción enzimática.
 - Porfiria y otros cambios funcionales.
 - Necrosis de células parenquimatosas.
 - Hipertrofia e hiperplasia parenquimal.
- Edema dérmico y general.
- Alteraciones dérmicas.
 - Cloracné.
 - Hirsutismo o alopecia.
 - Hiperpigmentación.
 - Alteraciones de las uñas.
- Alteraciones sistema urorrenal.
 - Cambios degenerativos en los túbulos renales.
 - Hiperplasia del tracto urinario.
- Hipertrofia e hiperplasia del epitelio gastrointestinal.
- Alteraciones pulmonares y cardiovasculares.
- Inmunotoxicidad.
 - Atrofia del timo y otros tejidos linfáticos.
 - Inmunodeficiencia.

- Disminución de la fertilidad.
 - Atrofia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos.
 - Aborto.
- Teratogenia.
 - Hidronefrosis.
 - Paladar hendido.
 - Hipoplasia del timo.
- Carcinogénesis.
- Polineuropatía, debilidad muscular, déficits sensoriales.

9. Exposición en humanos

Los principales estudios de estas sustancias se refieren a los accidentes en trabajos químicos e industriales, que produjeron eliminación al ambiente de altas concentraciones de estos tóxicos.

Según ello se puede organizar este apartado en exposición accidental, exposición ocupacional y exposición ambiental.

- a) Para hablar de la exposición accidental, nombramos los accidentes más importantes ocurridos en la historia de estas sustancias, que aparecen descritos en el Anexo 1:
 - La explosión de una industria, la BASF, que producía herbicidas, expuso a su personal a altas concentraciones de TCDD, HCH, y lindano en Alemania, en 1953.^{28,29}
 - La intoxicación por una grasa comestible contaminada con pentaclorofenol, que se había impurificado con dioxinas produce la muerte de varios millones de pollos en Norteamérica en 1963.

- La utilización en la Guerra de Vietnam del "Agente Naranja" (que contenía 2,3,7,8-TCDD como impureza a nivel de 1-20 ppm).^{2,30}
- El consumo de arroz contaminado por los PCB's y los PCDF's, utilizados en el sistema de calefacción, que contenía cantidades significativas de dioxinas y de furanos, durante 11 meses de 1968 en Yusho (Japón).³¹
- Un accidente similar, once años más tarde en Yu-cheng (Taiwán).¹
- La explosión de un reactor destinado a la producción de 2,4,5-T (triclorofenol) de la industria química ICMESA en Seveso (Italia), en 1976. Es el incidente de más renombre en toda la literatura de estos compuestos.^{2,32,33}
- La explosión de un transformador eléctrico que contenía PCB, en Binghamton (Nueva York), en 1981, produjo una gran contaminación en una zona de oficinas.
- Ingesta por parte de dos familias de un aceite de oliva almacenado en recipientes de plástico que previamente habían contenido hexaclorobenceno y PCP, en Sevilla en 1982 y 1990, respectivamente.^{1,34}
- La leche contaminada francesa mantuvo alerta a toda la Comunidad Europea en 1998. A principios de ese año la incineradora de Maubeuge en el norte de Francia produjo una contaminación importante por dioxinas. Ante el escándalo, el Gobierno se encargó de hacer un estudio de la eliminación en las demás incineradoras francesas. Las concentraciones de dioxinas eliminadas al ambiente eran superior a las permitidas. Danone, empresa láctea, efectuó análisis de la leche de las zonas contaminadas donde pastaban las vacas y encontró concentraciones elevadas, lo que entrañaba una

grave contaminación de los productos. Ocupó la prensa durante un período de tiempo largo al tratarse de un producto de gran consumo.

- La contaminación de 980 granjas de aves y reses belgas por la alimentación con un pienso en el que se habían incluido grasas inorgánicas o de origen industrial, en Bélgica, en junio de 1999. Dichas grasas procedían de una empresa española, FORGA, y estaban contaminadas con PCB. La alarma social y del sector de la alimentación obligó al gobierno a regular las concentraciones máximas permitidas de estos compuestos en los alimentos. Las concentraciones planteadas en un inicio no fueron aceptadas por la Comisión Europea, por sobrepasar sobremanera los límites. Al final, se aceptó la concentración de 100ng/g de grasa en la leche y 200ng/g en las grasas de otros derivados lácteos.⁵

b) En cuanto a la exposición ocupacional:

- Estudios realizados en las Incineradoras de Residuos Sólidos Urbanos, en 1991 en los EUA, sirvieron para demostrar que la vía dérmica es una puerta de entrada de estos tóxicos en el organismo, y que la incidencia de cáncer de pulmón en los trabajadores de las mismas era mayor que en la población general.¹
- En una industria de fibra de vidrio se observó mayor incidencia de cáncer de laringe que en la población general, atribuida a la exposición a estos compuestos.³⁵
- En los trabajadores de las industrias de fibra mineral se observó mayor incidencia de cáncer de pulmón que en la población general atribuyéndose a la mayor exposición a estos compuestos.³⁶
- Trabajadores de industrias de herbicidas en espray presentaron mayor incidencia de sarcoma de partes blandas que la población general,

siendo este tipo de cáncer el más consistentemente asociado a la exposición a TCDD.^{37,38}

- Múltiples estudios de diferentes industrias pusieron de manifiesto la exposición de sus trabajadores a estas sustancias.¹⁵

c) Exposición ambiental.

La población mundial se encuentra expuesta a estas sustancias a través de la inspiración de aire y la ingesta de alimentos contaminados.

Debido sus mecanismos de producción y dispersión, los países más industrializados estarán más afectados por la contaminación que aquellos que poseen menos industria. De hecho, las poblaciones cercanas a fuentes de producción son las que sufren mayor exposición y presentan concentraciones más elevadas en sangre.

Ya en 1988 la OMS coordinó un estudio sobre la contaminación por dioxinas en el que se analizaron muestras de leche materna. Se demostró que aquellos países que tenían más concentración de dioxinas en sus muestras eran los más ampliamente industrializados: Bélgica, República Federal de Alemania, Holanda y Gran Bretaña.^{39,40}

La mayoría de los estudios realizados en zonas cercanas a las fuentes productoras se refieren a las Incineradoras de Residuos Sólidos, que, hoy por hoy, se consideran las principales fuentes de producción.⁴¹⁻⁴⁴

En España se realizó un estudio en Mataró, Cataluña, publicado en 1998, para analizar la exposición de la población general a estos compuestos tóxicos. Analizaron las muestras de sangre de un grupo de población, entre los 18 y los 69 años de edad, y encontraron diferencia en las concentraciones de PCDD's/PCDF's y PCB's en hombres y en mujeres, como ya se había

demostrado en otros países. Las mujeres presentan concentraciones más altas de tóxicos. También se demostró el aumento de las concentraciones de estos compuestos con la edad, similar para ambos sexos, manteniendo la diferencia entre éstos. Algo alentador fue que estos niveles se encuentran entre los más bajos observados en áreas industrializadas en los diferentes países donde existen estudios similares.⁴⁵

En cuanto a la contaminación a través de la ingesta, la EPA comenzó a estudiar las concentraciones de dioxinas en la dieta en el año 1990 al reconocer la importancia de la vía alimentaria en la contaminación por estos compuestos. Actualmente la exposición humana a dioxinas se limita casi de forma exclusiva a la dieta (95% de la exposición total), en los alimentos que contengan altas proporciones de lípidos, particularmente en la leche, en los productos lácteos, en el pescado y en la carne.¹⁵ Son muchos los estudios sobre la contaminación alimentaria y la búsqueda de medidas para reducirla.⁴⁶

En España el promedio de exposición a dioxinas a través de la dieta se estima en 3,0 pg I-TEQ/kg de peso corporal, esta estimación se encuentra entre las más altas de la Unión Europea. Estos niveles solamente incluyen la exposición a dioxinas y no a PCB, mientras que los límites de ingestión recomendados por la OMS también incluyen la exposición a PCB.¹⁵

Se observa que zonas cuya dieta se basa en pescado, que es la mayor fuente de dioxinas de origen alimentario, como por ejemplo la de la costa del Mar Báltico, presentan concentraciones más altas que poblaciones que llevan una dieta más variada. Pero estas concentraciones pueden ser similares a las que aparecen en zonas cuya dieta se basa únicamente en carne de ganado que pasta en zonas cercanas a una fuente productora.

10. Toxicidad en humanos

En cuanto a la afectación del ser humano por estos compuestos, hay que decir que los resultados de los estudios realizados en animales de laboratorio son fácilmente extrapolables a los humanos, ya que existen evidencias de los mismos mecanismos de acción.

Se pueden resumir los signos y síntomas asociados a la exposición a 2,3,7,8-TCDD en los siguientes.^{1,2}

A. Manifestaciones en la piel:

1. Cloracné.
2. Hiperqueratosis.
3. Hiperpigmentación.
4. Hirsutismo.
5. Elastosis.

B. Sistema Interno:

1. Fibrosis en el hígado.
2. Aumento de las transaminasas en sangre.
3. Aumento del colesterol.
4. Aumento de los triglicéridos.
5. Pérdida de apetito y de peso.
6. Desórdenes digestivos.
7. Dolores musculares y debilidad en las extremidades inferiores.
8. Inflamación de los ganglios linfáticos.
9. Desórdenes cardiovasculares, urinarios, respiratorios y del páncreas.

C. Efectos neurológicos:

1. Disfunción sexual.
2. Dolor de cabeza.

3. Neuropatía.
4. Pérdida de audición, visión, gusto y olfato.

D. Efectos Psiquiátricos:

1. Trastornos del sueño.
2. Depresión.
3. Pérdida de energía.
4. Estados de ansiedad.

Hay diversos condicionantes que hacen que las afectaciones no sean siempre iguales, entre ellos: la forma de exposición, aguda o crónica, el género, la edad, el lugar y la vía de exposición. Existe además una clara predisposición individual, reflejo de lo complejo del organismo humano.

Pero el condicionante más importante es la concentración de dioxinas a la que se está expuesto, lo que se puede observar en el siguiente esquema, en el que vemos las patologías que van apareciendo conforme aumenta la concentración.¹

(-) dosis crecientes (+)

-ocupación del receptor de las dioxinas

-inmunotoxicidad

-inducción enzimática

-efectos sobre la reproducción

-efectos sobre el desarrollo

-cloracné

-cáncer

Los efectos de las exposiciones agudas a altas dosis no se correlacionan con los efectos a largo plazo. Los efectos agudos suelen ser reversibles, de poca

duración, y aparecen normalmente tras accidentes, puesto que ante la primera manifestación clínica la población es evacuada y tratada.

Hasta el momento actual sólo se tiene evidencia epidemiológica de la relación existente entre la contaminación por dioxinas y efectos dermatológicos, el cloracné, los incrementos temporales de las enzimas hepáticas y la presencia de algunos tipos de cánceres, variable según las cohortes estudiadas. La IARC/OMS realizó un estudio a nivel internacional en el que incluyeron a 21.863 trabajadores que elaboraban o utilizaban herbicidas o clorofenoles contaminados con dioxinas en 36 industrias de 12 países diferentes. Los cánceres en los que se encontró asociación probada con las dioxinas fueron: el cáncer de mama, el de endometrio, el testicular y los tumores de glándulas suprarrenales. Otras cohortes encontraron relación con los sarcomas de partes blandas, con los linfomas no hodgkinianos y con el cáncer de pulmón. Sin embargo las evidencias epidemiológicas muestran cada vez una mayor relación entre la exposición a las dioxinas y las enfermedades cardiovasculares, así como las alteraciones del tiroides.¹⁵

11. Situación actual

Los niveles encontrados en el ambiente varían mucho de unos países a otros, de ahí que las leyes vigentes sobre la concentración de estas sustancias sean distintas en cada país.

Hacia 1977, cuando las incineradoras estaban en pleno auge, se descubre en Holanda la presencia de dioxinas y furanos en las cenizas y en los gases de estas plantas, Olie y col.¹ han realizado diversos estudios observando concentraciones muy altas de estas sustancias en las zonas cercanas a las incineradoras.

Estos estudios se repiten en los países industrializados que emplean la incineración como método para gestionar los residuos sólidos urbanos.

En España no existen datos de tendencias temporales de los niveles de dioxinas; sin embargo los datos disponibles para los países del norte y del nordeste de Europa indican que la exposición humana a las dioxinas se incrementó durante este siglo hasta los años setenta u ochenta, para posteriormente disminuir, primero con el control de las emisiones de las papeleras y la prohibición del uso de herbicidas y después con el control de las emisiones de las incineradoras de residuos sólidos urbanos, hospitalarios e industriales.^{15,47}

Las medidas por las cuales se ha logrado disminuir dicha contaminación, son:

- Restricción y prohibición del uso de determinados organoclorados en algunos países.
- Optimización de la tecnología de combustión en la incineración de residuos, acompañada de nuevos sistemas de tratamiento de las emisiones resultantes.
- Sustitución del cloro por otros reactivos en el proceso del blanqueo del papel.
- Introducción de la gasolina sin plomo ni aditivos halogenados.

La dosis máxima tolerable para estas industrias hoy en día es de 0.1 ng/m³, dosis muy baja y difícil de conseguir, motivo por el cual la normativa es violada en numerosas ocasiones.⁴⁸⁻⁵⁶

Y otro sector sobre el que existe regulación es el que se refiere a la utilización de los lodos procedentes de las depuradoras de aguas residuales que se utilizan como fertilizantes, que contaminan el suelo al estar contaminados ellos mismos.

Dos instituciones encargadas de mantener un control sobre los niveles ambientales de estas sustancias son la Comisión Europea de Normalización (CEN) y su homóloga americana, la Agencia de Protección Ambiental de los EUA (USEPA), que establecen unos límites de emisión permitidos de 0,1 ng i-TEQ/m³. Asimismo, establecen la dosis de Ingestión Diaria Tolerable (IDT), que se define como la dosis máxima que se puede considerar no perjudicial para la salud humana en exposiciones prolongadas. La propuesta por la OMS de 1998 y aceptada por muchos gobiernos europeos es entre 1-4 pg/kg de peso/día, y la de la USEPA es de 0,01pg/kg de peso /día.²⁶

OBJETIVOS

- 1.- Cuantificar y analizar la producción científica mundial sobre dioxinas y la evolución en los últimos 7 años, momento en el que son declarados carcinógenos humanos, para averiguar si se ha consolidado como disciplina científica.
- 2.- Comprobar si la distribución de los artículos en las revistas según su mayor o menor presencia, se adecua a los postulados del Modelo de Bradford.
- 3.- Analizar la distribución geográfica de los artículos por países, población, número de médicos e idiomas empleados, y relacionarla con los problemas de la acelerada industrialización por la existencia de centrales o empresas productoras de contaminación por dioxinas y con la deslocalización de empresas (movilización de las empresas a países con mano de obra más barata).
- 4.- Analizar la calidad de las revistas a través de su factor de impacto en función del número de artículos que publican sobre el tema.
- 5.- Comprobar si la productividad de los autores, tanto en la vertiente de mayor a menor contribución, como en las pautas de firmas / autor, trabajo en equipo sigue los postulados de la Ley de Lotka.
- 6.- Hacer un estudio de las citaciones de los autores más y menos prolíficos para reconocer entre ellos a grupos de autores citados conjuntamente.
- 7.- Analizar la calidad de los artículos publicados por los autores más prolíficos y por los menos prolíficos, siguiendo las normas de publicación

de los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a Revistas biomédicas del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas.

- 8.- Analizar cuáles son las tres enfermedades que más carga de enfermedad producen en los países en donde hay producción científica sobre el tema para conocer si existe alguna relación entre dichas publicaciones y el grado de contaminación o problemática social existente en ese país.

HIPÓTESIS

- 1.- Los consecutivos accidentes industriales que exponen a la población a estos contaminantes y su reconocimiento como carcinógenos humanos en 1997 desencadenan la constitución de un área de investigación propia en dioxinas, que va aumentando con el paso del tiempo, y que se adapta al Modelo de Price.
- 2.- Por la índole de la materia, las revistas que acumularán más artículos serán las de Medio Ambiente, Toxicología y Farmacología.
- 3.- La máxima producción de artículos se concentrará en los países con mayor Producto Interior Bruto (PIB), tanto por la mayor industrialización y uso de estos productos, mayores recursos científicos y universitarios, como por la alarma social causada. Esto se refleja también en que los que han invertido más en asistencia sanitaria no sean exactamente los mismos que los que tienen mayor desarrollo científico.
- 4.- Considerando que existe una gran producción científica sobre el tema, habrá diferencia entre aquellas revistas que publican más artículos, debido a su especialización y aquellas que publican entre sus números menos artículos.
- 5.- Como ocurre en todas las áreas de la investigación suficientemente consolidadas, la productividad de los autores se adaptará aproximadamente al modelo de Lotka.
- 6.- Con el paso del tiempo y la importancia del tema se consolidarán grupos de trabajo, y así el grueso de las publicaciones estará firmada por miembros de dichos grupos. Con el estudio de las citas de los autores

podremos reconocer los grupos de autores citados conjuntamente en varios trabajos.

- 7.- Dada la exigencia de las revistas a la hora de la publicación de un artículo científico, no habrá una diferencia notoria en la calidad de los autores de los autores que más artículos publican y aquellos que publican sólo un artículo.
- 8.- La gran proliferación de artículos en los países más productores estará más relacionada con un interés científico que con una respuesta a un problema sanitario basado en una mayor morbi-mortalidad, en una mayor carga de enfermedad de las patologías relacionadas con la contaminación por dioxinas.

MATERIAL Y MÉTODO

Fuentes de datos

Para el análisis de la producción científica sobre dioxinas se utilizó la base de datos norteamericana *PubMed*. Asimismo se recogió información de la producción española, sin realizarse los mismos análisis, en la base de datos Índice Médico Español (IME), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

La búsqueda en la base de datos IME se realizó con la palabra dioxina y el * en el campo título del artículo, y limitando el año de publicación a después de 1962. Se limitó a ese año por ser el primero en el que se encuentra un artículo sobre dioxinas en PubMed.

Para el análisis se hizo una primera búsqueda en *PubMed* y la primera referencia a dioxinas que apareció en dicha base de datos es del año 1962, a partir de ahí van aumentando las publicaciones y a finales del año 2003 hay 9.486 referencias bibliográficas. Para el tratamiento de esta base de datos se han eliminado aquellas publicaciones que carecen de autor, todas las demás, ya sean artículos, cartas o comunicaciones a congresos se han mantenido al considerar que es más real a la hora de evaluar la producción científica.

El análisis que se hizo de esta base fue únicamente el número de artículos publicados cada año, para poder hacer el cálculo del Modelo propuesto por Price del crecimiento exponencial de la ciencia.

La estrategia de búsqueda en *PubMed* se realizó de la siguiente manera: (Dioxins [MESH] OR Dioxin*); y se limitó por fecha de publicación entre 1997/01/01 y 2003/12/31.

El tipo de búsqueda, recoge los campos completos que ofrece *PubMed* (Medline) a través del dispositivo *Display*. Se guarda la búsqueda en un archivo tipo .txt a través del comando SEND (File). Para el tratamiento de los datos se creó una base de datos en el programa de gestión de referencias bibliográficas *Reference Manager 10* con todas las referencias encontradas. Tras la revisión de cada uno de los 3.661 tipos de documentos de la base se decidió introducir en el estudio solamente aquellos que tenían autor y aquellos en los que en el campo de "Tipo de documento" figuraba "JOURNAL ARTICLE", eliminando por lo tanto los de tipo Letter, News, Editorial o Comments, etc, reduciéndose la búsqueda a 3.522 artículos. La base de datos en *Reference Manager* se ordenó desde el principio por autor. El propio programa le otorga un número consecutivo a cada registro de la base, de forma que facilita su posterior manejo.

La base de datos completa se puede extraer de *Reference Manager* en un fichero con extensión .rtf que puede ser convertido en fichero de texto y abrirlo con varios programas, como *SPSS* o *Microsoft Excel*. Una representación del tratamiento de los datos con el programa *Reference Manager 10* se presenta en el Anexo 2.

Posteriormente con la posibilidad de generar nuevas bibliografías, que ofrece el programa *Reference Manager*, a través de la creación de *Output Styles* propios, se generaron diferentes bases de datos en la que se recogían únicamente un campo de los que se necesitan en el estudio, que son los siguientes:

- Fecha de publicación.
- Dirección del centro de trabajo del primer autor.
- Nombre de los autores.
- Número de autores.
- Título de la revista.

- Idioma.
- País de procedencia de la revista.

Cada una de estas bases de datos, guardadas con extensión .rtf se convirtieron en archivos con extensión .txt para poder ser tratadas con el paquete estadístico *SPSS 11.0*. En algún caso, la base real se creó en este programa, al no poder extraer la información necesaria directamente de *Reference Manager*. A través del número de identificación que el programa da a cada registro se pudieron fusionar las distintas bases de datos con *SPSS* a través del comando *Fundir archivos* a través de una variable común que en este caso es ese número de orden.

Se limitó la búsqueda a los siete últimos años, debido a la gran producción científica y a la rapidez con que la información científica se renueva, considerando que siete años de estudio dan una visión bastante real de la literatura sobre el tema.

Análisis bibliométrico

Para el análisis bibliométrico se ha seguido la metodología empleada por Pedro Maset Campos (bajo su dirección) y José María López Piñero desde hace 30 años, que ha demostrado su eficacia en la multitud de tesinas y tesis doctorales que se tratan desde esta metodología.⁶

Como se indicó en la introducción, esta metodología se basa en mostrar la dispersión de la literatura científica en orden decreciente, como indicó Bradford, así como la productividad de los autores interesados en el tema, calculando el Índice de Productividad para diferenciarlos en pequeños, medianos y grandes productores de artículos.

Para el análisis de la producción de artículos, éstos se han analizado en función de la población del país, número de médicos en cada país, fecha de publicación, país de trabajo del primer autor, idioma de publicación, revista de publicación, por autores, y por número de firmas por artículo.⁵⁷

Modelo de Solla Price

Solla Price enunció una Ley del crecimiento exponencial de la literatura científica, basada en que la tasa de crecimiento de la literatura en un momento dado es proporcional al tamaño total hasta entonces adquirido. Esta ley, posteriormente se aplica a cualquier área de la producción científica, de ahí que se denomine Modelo a sus diferentes aplicaciones.

Para su cálculo se utiliza la base de datos de los artículos por año de publicación, extraídos de *PubMed* y se calcula la frecuencia de los artículos para saber el porcentaje de artículos correspondiente a cada año. En esta base de datos no se pusieron limitaciones en cuanto al tipo artículo, al pensar que refleja mejor la importancia real del tema. En esta base de datos se aplica la transformación logarítmica al número de artículos publicados en cada año y se hace una regresión lineal entre el logaritmo neperiano de los artículos y el año de publicación, obteniéndose una constante que será la constante de la fórmula de Price y un coeficiente que será el coeficiente que multiplica a los años en la misma fórmula.

Análisis de la Producción de las Revistas. Modelo de Bradford

Se han distribuido las revistas según el número de artículos y se han ordenado en relación decreciente de productividad. Se aplicó el modelo de Bradford. Según él, si se cuenta con un número considerable de artículos, aproximadamente la mitad de ellos se concentra en un pequeño número de

revistas que se han ido consolidando con el paso de los años, y en las que se encuentra asimismo el grueso de los autores más importantes. Después, pequeños aumentos del número de artículos determinan grandes aumentos del número de revistas. Esto se representa mediante las zonas que Bradford describió, con un núcleo y las diferentes áreas concéntricas que contienen el mismo número de artículos en un número cada vez mayor de revistas.

Bradford también ofreció la representación gráfica de esta teoría mediante una curva ascendente que acaba convirtiéndose en una recta.

Para evaluar si las revistas en las que más artículos se publican tienen más calidad que aquellas que publican menos, se estudian varios indicadores en ambos grupos.

En primer lugar, el porcentaje de revistas con Factor de Impacto (F.I.) medido en la Base de Datos *Journal Citation Reports (JCR)* de ISI®.

Se calcula el tamaño muestral necesario para hallar una diferencia de un 20% entre el porcentaje de revistas con F.I. medido por *JCR* en el grupo de revistas que publican más, y el grupo de revistas que publica un solo artículo, con un nivel de confianza del 95%, y una potencia del 80%. El tamaño muestral resultante es de 49 revistas por grupo. Se seleccionan las 50 revistas que publicaron 12 ó más artículos, y una muestra aleatoria de 50 revistas que publicaron un artículo. Esta muestra se utilizará para el resto de indicadores de calidad de las revistas.

Se valora si el porcentaje de revistas para las que se halló F.I. medido por el *JCR* es significativamente distinto en ambos grupos, mediante la comparación de dichos porcentajes.

También se obtiene la cantidad de números que anualmente publica cada revista, y se calcula el porcentaje de revistas que publican 12 o más números anuales en ambos grupos, comparándose ambas proporciones.

Se estudia asimismo el impacto de las revistas que publican artículos sobre dioxinas. Para ello se buscó el F.I. de los años 1998 a 2002 de las 50 revistas de cada grupo. El F.I. de una revista en un año se obtiene mediante el cociente entre el número de veces que esa revista ha sido citada en los dos años anteriores y el número de artículos publicados por esa revista en esos mismos dos años.⁵⁸ Se calcula la media del F.I. de todas las revistas en cada año, para ambos grupos y se evalúa mediante la prueba t de Student para muestras independientes, si las diferencias de las medias son estadísticamente significativas.

Se obtiene así mismo el Índice de Inmediatez (*Immediacy Index*, I.I.) para cada revista en el año 2002. El I.I. de una revista en un año se halla mediante el cociente entre las veces que una revista ha sido citada en ese mismo año y el número de artículos que la revista ha publicado ese año. Se calcula el promedio del I.I. en el año 2002 para cada uno de los dos grupos de revistas, y se evalúa si la diferencia entre ambas medias es estadísticamente significativa, mediante la prueba t de Student para muestras independientes.

Todos datos se han obtenido de la Base de Datos *JCR de ISI*[®].

Análisis de los autores. Modelo de Lotka

Se ha creado una nueva base de datos en *SPSS* en la que cada caso es una firma. Hubo que individualizarlos y ordenarlos alfabéticamente, calcular su productividad y ordenarlos de mayor a menor según la misma.

Para tratar el tema de los autores y su productividad se empleó la Ley de Lotka, la cual se formula de la siguiente manera:

$$A_n = A_1 \times n^{-2}$$

donde n es el número de artículos por autor, A_n el número de autores que publican n artículos y A_1 el número de autores con un artículo publicado.

Esta fórmula se modificó posteriormente:

$$A_n = k \times n^{-\alpha}$$

donde k no tiene por qué ser necesariamente igual a A_1 , ni α igual a 2. De este modo la fórmula puede ser comparada con la original de Lotka, y en función de cuánto se acerquen o se alejen k y α de los valores postulados por Lotka se podrá estimar la mayor o menor coincidencia con la distribución original, y podremos analizar la evolución de la producción científica en ese tema. Para su cálculo se crea una base de datos en la que aparezcan el número de autores que publican uno, dos, tres, cuatro, etc., hasta 46 artículos, que es el número máximo de artículos publicados por un solo autor, y los artículos publicados por cada grupo de autores, es decir cuántos autores hay que publicaron un artículo, cuantos con dos, con tres y así sucesivamente. Posteriormente se hace una transformación logarítmica del número de artículos publicados y del número de autores que publican esos artículos, y se hace una regresión lineal en donde el valor de la constante se corresponde con K y el valor del coeficiente de regresión con α .

Si al número de trabajos que publica cada autor, se le aplica una transformación logarítmica obtenemos el llamado *Índice de Productividad* o *Índice de Lotka*, que permite clasificar a los autores según su productividad en tres grupos:

1. Pequeños Productores: Índice de Productividad = 0; los que publican un solo artículo.
2. Medianos Productores: los que tienen un Índice entre 0 y 1.
3. Grandes Productores: aquellos autores cuyo Índice es igual o mayor que 1.

Análisis de las firmas. Artículos en colaboración. Índice Firmas / trabajo

Se estudiaron las distribuciones de las firmas en los artículos por año estudiado, en el período de los 7 años, a partir de la base de datos de los autores. Se añadieron dos variables, la revista de publicación del artículo, y la zona de Bradford a la que pertenece la revista.

El número de autores por artículo nos permite calcular el *Índice de Firmas por Trabajo*, que es un indicador del apoyo económico a la investigación, tanto estatal como privada. Este es un sencillo, pero a la vez interesante indicador de la formación de grupos de colaboración alrededor del tema.

Estudio de las citaciones de los autores principales

El impacto de una investigación científica se puede medir a través del número de citaciones que reciben los autores de los artículos, por ello se hizo una revisión en la base de datos *Science Citation Index-Expanded* que recoge todas las citaciones realizadas por los artículos escritos mensualmente en X revistas, no sólo de ciencias biomédicas; es una base más amplia que *PubMed*, sin embargo, en cuanto a ciencias biomédicas se refiere, contiene menos publicaciones que la anterior.

Esta base de datos está disponible on-line, en los centros acreditados por su adquisición, entre otros, la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III, perteneciente al Ministerio de Sanidad.

Hasta el presente año la base de datos *Science Citation Index* se adquiría en formato de CD-ROM y entre sus limitaciones se encontraba que para la búsqueda de citas de un autor, éste debía ser primer firmante del artículo, en caso contrario no aparecía citado. Este problema ha sido subsanado con la actual versión: *Science Citation Index-Expanded*, que es la que se ha utilizado en este estudio.

Se accede al estudio de las citas de los autores, seleccionando un año concreto de estudio o varios años en conjunto, y la opción de *Referencias Citadas*. Dentro de la búsqueda en el campo *Autor citado*, se pone el nombre del autor con mayúsculas seguido de la inicial de nombre y un asterisco y se realiza la búsqueda de las citas que ha recibido este autor en el año seleccionado.

Tras realizar la búsqueda del número de citas, hay que buscar cuántas de éstas no son auto citas. Para ello se hace una búsqueda general de cada uno de los autores. Posteriormente hay que hacer una nueva búsqueda que se correspondería con una resta de las veces que ha sido citado cada autor y no fue él mismo quien se citó. Para ello se hacen en la misma base de datos en la opción *Búsquedas combinadas*, a través del operador booleano NOT, la búsqueda que da el número de veces de citación de cada autor y aquella que da la del número de autocitas.

Esta búsqueda se realiza tanto entre los autores más productivos como entre aquellos que sólo tienen un artículo. Así para elegir la muestra de estudio se decidió que cómo se iban a analizar las bases de datos de dos años, el 2002 y el año 2003, nos bastaría con una muestra que recogiera a aquellos autores que habían publicado al menos 2 artículos al año; como son siete años de estudio, pareció razonable el número de autores que habían publicado 14 artículos en dicho período. Con dicha selección nos quedamos con los 26

autores más productivos y con una muestra aleatoria de 26 autores de entre los que tenían un artículo publicado a lo largo de los siete años de estudio.

Posteriormente con estas nuevas búsquedas se van a reconocer las redes ocultas de trabajo, por sus lugares de trabajo, a través de búsquedas combinadas de cada uno de estos autores con los siguientes, dos a dos, a través del operador booleano AND.

Dicha base de datos tiene el problema de que solamente guarda 20 búsquedas, por lo tanto en un trabajo de este tipo, obliga a hacerlo de manera continuada, para no perder las búsquedas previas.

Con el estudio de las citas de los 26 autores más productivos y de los 26 autores elegidos aleatoriamente de entre los menos productivos, habiendo eliminando las auto-citas, se puede calcular el impacto que tienen en la literatura científica sobre el tema, aún a sabiendas de que éste no es el indicador más deseado ni más útil.

El F.I. de una revista en un año se calcula a través del cociente entre el número de veces que ha sido citada la revista en los dos años anteriores, y el número de artículos que se han publicado en ella en esos mismos dos años.⁵⁸

Para valorar el impacto de un autor concreto se puede plantear de la misma manera, se busca cuántas veces ha sido citado en los dos años anteriores, eliminando las auto-citaciones, y cuántos artículos publicó en el período de los dos años previos.

Control de calidad de la literatura sobre dioxinas

Basado en la teoría de que un autor que publica un solo artículo sobre el tema puede que sea menos experto, o que el artículo pase menos controles de

calidad por publicarse en una revista menos exigente, se ha realizado un estudio de la calidad de los artículos que publican algunos de los autores más prolíficos y un número similar de artículos de los autores que tienen un solo artículo publicado.

Para realizar el control de calidad de las publicaciones se evalúan los mismos según los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a Revistas biomédicas) publicados en el año 2003 por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (*ICMJE* en su acrónimo en inglés). Estos requisitos recomiendan, entre otras cosas, la inclusión de unas secciones en los manuscritos: Resumen y palabras clave, Introducción, Métodos, Resultados, Discusión, y Referencias bibliográficas.⁵⁹

Se presenta un breve esquema de cada una de las partes: Resumen y palabras clave, que según la revista puede estar estructurado o no, debe de incluir el marco o fundamento del estudio, los objetivos del mismo, los procedimientos básicos para su realización y los principales resultados, con la magnitud y la “p” si es posible y las principales conclusiones como los aspectos más novedosos y relevantes del trabajo. Las palabras clave no son un requisito estricto de todas las revistas, pueden no solicitarlo.

En la Introducción se debe describir el marco o los fundamentos del estudio, los objetivos específicos o la hipótesis evaluada en el trabajo, el análisis de los subgrupos previstos si los hubiera.

En la Discusión se han de destacar los aspectos más novedosos del estudio y las conclusiones que se derivan de ellos. En estudios experimentales se ha de empezar con un breve resumen de los principales resultados, comparar

y contrastarlos con los obtenidos por otros autores, presentar las limitaciones del estudio y las implicaciones para futuras investigaciones.

Se deben relacionar las conclusiones con los objetivos del estudio.

En cuanto a las Referencias Bibliográficas, han de citarse según las normas de Vancouver, cuando así lo exige la revista en la que se publica.

Para evaluar el porcentaje de artículos que incluye la totalidad de las secciones recomendadas por la *ICJME* se selecciona una muestra de publicaciones, con dos grupos, uno perteneciente a los autores más prolíficos, y otro con artículos de autores con una sola publicación.^(47,60-103)

Se calcula el tamaño muestral necesario para detectar una diferencia de porcentajes del 40 % entre ambos grupos, con un nivel de confianza del 95 % y una potencia del 80 %, resultando un tamaño muestral de 19 artículos para cada grupo. Finalmente se selecciona aleatoriamente un artículo de cada uno de los 20 autores más prolíficos, y también se seleccionan aleatoriamente 20 artículos entre los pertenecientes a los autores con una sola publicación.

Se realiza una prueba estadística de comparación de proporciones para dos muestras independientes, para obtener la diferencia entre ambos porcentajes con su intervalo de confianza al 95 %, y el valor p asociado a la prueba, que se considera estadísticamente significativo si es menor de 0,05.

Estudio de la morbi-mortalidad y de la carga de enfermedad en los países en los que hay alguna publicación sobre dioxinas.

Se seleccionan las enfermedades en las que existe evidencia epidemiológica de la relación con la exposición a dioxinas, hasta el momento actual, el cloracné y algunos tipos de cánceres. Para el cloracné, al ser una patología dermatológica

tan concreta y poco común al lado de otras patologías de su mismo tipo, es difícil encontrar estadísticas que informen de la incidencia de la misma, de ahí que no se indague en su estudio. No ocurre así en lo referente a los cánceres, pues existen numerosos registros de cánceres, por países, regiones, etc. A nivel internacional la agencia de la OMS especializada en el estudio del cáncer, la IARC, da datos de incidencia y de mortalidad estandarizada por edad y género de algunos de los cánceres,¹⁰⁴ que han sido relacionados con las dioxinas, como el Linfoma No Hodgkin, el cáncer de pulmón, el de testículo, el de mama y el de endometrio.

Se relacionan los países en los que se ha escrito al menos un artículo sobre el tema, y la incidencia y mortalidad que en su población ocasionan estos tipos de cánceres para ver si pudiera existir una relación entre el número de publicaciones y la incidencia y mortalidad.

Para conocer el impacto de las dioxinas sobre la salud de las poblaciones se ha utilizado el indicador de Carga de Enfermedad medido en AVAD, que la OMS publica en sus informes anuales. Se ha utilizado el informe del año 2001 porque recoge la Carga de Enfermedad por regiones del año 2000, que es el período medio de este estudio de 7 años.

Basándonos en la bibliografía existente se hace una clasificación de los países que tienen algún artículo publicado sobre las dioxinas en: países que cuentan con normativas para eliminar el uso del cloro en las empresas productoras del mismo; países que ya lo han eliminado. Hay algunos países en los que sí se ha publicado algún artículo, lo que hace suponer que sí habrá supuesto problema en algún momento, pero que no se ha encontrado nada al respecto.

La OMS, en esta descripción de carga de enfermedad utiliza la clasificación del estudio de CGE que como ya se dijo en la introducción, distribuye todos los problemas de salud en tres grandes grupos: el Grupo I: Enfermedades infecciosas, maternas, perinatales y los problemas derivados de deficiencias en la nutrición; Grupo II: Enfermedades no transmisibles y Grupo III: los accidentes y las lesiones. Estos grupos a su vez se dividen en una veintena de categorías y a su vez en varias subcategorías.

RESULTADOS

Producción de artículos

1. Número de artículos por año

El resultado obtenido de la búsqueda en la base de datos del Índice Médico Español, del Instituto de la Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero, ofrece sólo tres artículos que no se analizan en el cómputo del estudio.

De la búsqueda realizada en *PubMed*, el primer artículo encontrado data de 1962 junto a cinco publicaciones más sobre el tema; a partir de ese momento comienza a crecer la producción científica, duplicándose en el tercer año, se estabiliza dentro de los seis años siguientes, con un pico en el año 1969 y luego crece de manera importante en el plazo de los cuatro años siguientes, para volver a descender posteriormente. El año 1976 tras el accidente ocurrido en Seveso, Italia, aumenta la producción científica, con un ligero estancamiento entre 1981 y 1983 y no dejará de crecer hasta el momento actual.

Figura 1. Número anual de publicaciones. 1962-2003.

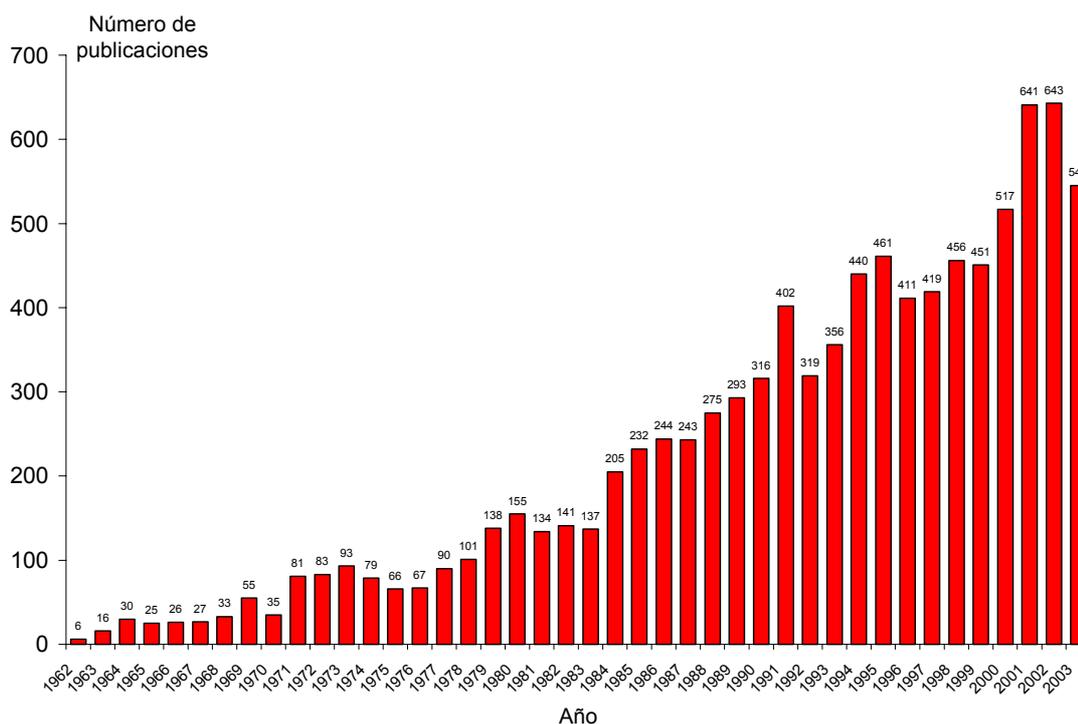
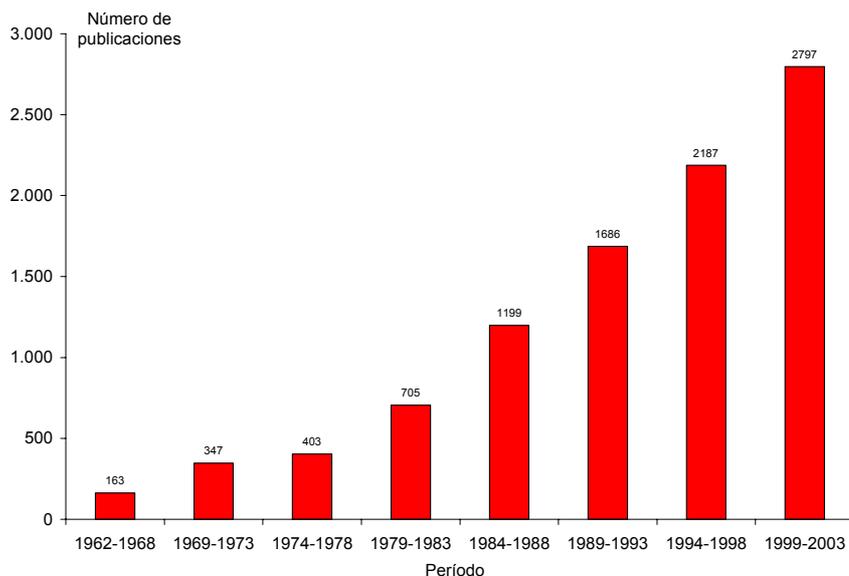
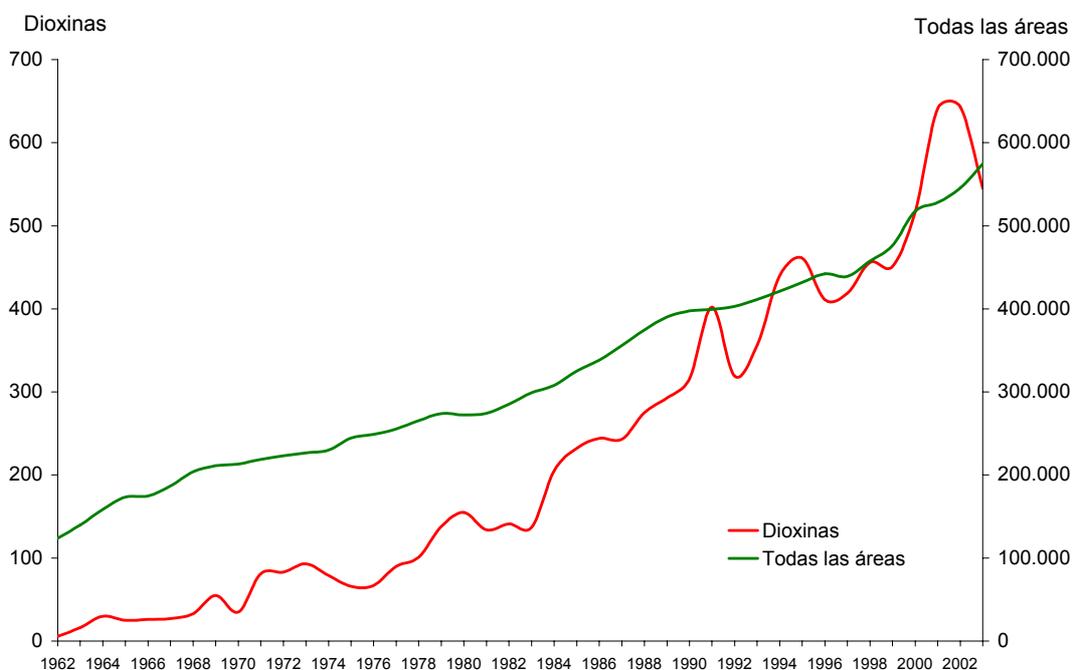


Figura 2. Número quinquenal de publicaciones. 1964-2003.



El número de trabajos existentes en la literatura, recogidos en la base de datos de PubMed es de 9.487, distribuidos a lo largo de los 42 años de existencia de esta materia en dicha base de datos; dentro de ellos hay artículos de revista, noticias, ponencias de congresos, conferencias, etc (Figuras 1 y 2).

Figura 3. Número anual de publicaciones en *PubMed*, sobre dioxinas y en todas las áreas. 1962-2003.



En general, el número de artículos publicados por año crece exponencialmente según el modelo de Solla Price (Figura 3), que se adecua a la Ley de Price con la ecuación:

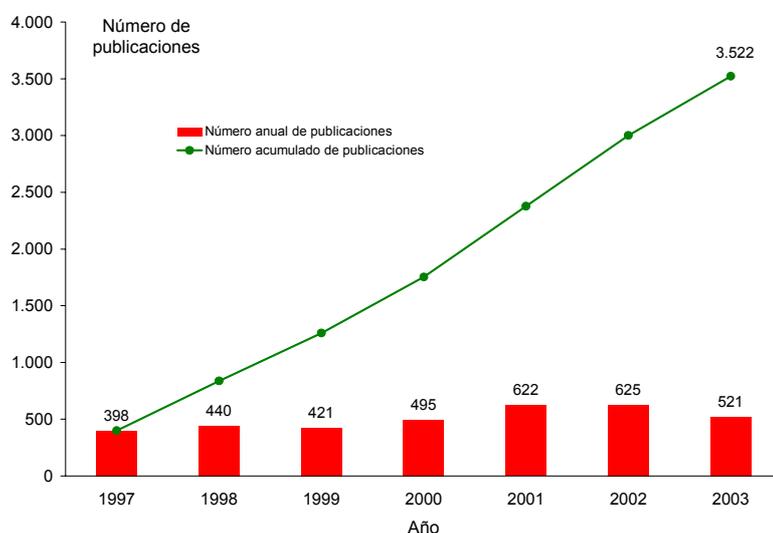
$$Y = e^{(-3,0+0,09x)}$$

dónde Y es el número de artículos publicados y X el tiempo en años. El coeficiente de correlación entre ambas variables es 0,96. El término independiente del exponente corresponde a la constante, y el término ligado a X, al coeficiente β de una regresión lineal entre el año de publicación y el logaritmo neperiano del número de artículos.

El estudio pormenorizado, objeto de este trabajo, en el período de 1997-2003, ofrece 3.661 trabajos. Seleccionados los que cumplían el requisito de ser artículos de revista y los que carecían de autor, resultaron un total de 3.522 artículos.

Se puede apreciar un aumento gradual de la producción científica en cada uno de los años, pasando de 398 artículos en 1997 a 521 en el año 2003. Hay un pequeño descenso en el año 1999 y un ligero aumento en el año 2001. (Figura 4).

Figura 4. Número de publicaciones entre 1997 y 2003.



2. Distribución geográfica de los artículos según el lugar de trabajo del primer autor del artículo

La mayor concentración de artículos según el lugar de trabajo del primer autor, con mucha diferencia con respecto a los demás países, se produce en los EUA (Estados Unidos de América) con 1.257 artículos (35,69 %) del total de los 3.522. Le sigue Japón con menos de la mitad de los artículos, 505 (14,34 %); la mitad de estos, 250 artículos son los que están firmados en Alemania (7,10 %) y de nuevo casi la mitad, 155 (4,40 %) son los firmados en Canadá; algo menos en Reino Unido, 142 (4,03 %) y en España, que con 126 artículos (3,57 %) se encuentra en el sexto lugar de publicación en cuanto al número de artículos publicados sobre el tema. Francia con 120 y Suecia con 104 suman los 8 países que pasan de los 100 artículos de entre los 55 en los que se encontró algún artículo publicado y recogido en la base de datos *PubMed*. Hay 9 países que publicaron un solo artículo, otros 9 publicaron dos artículos y 6 países publicaron 3 artículos. (Tablas 1 y 2) (Figura 5).

Hay 2 artículos en los cuales no figura el país de publicación de la revista.

Las diferencias en el número de artículos en los ocho países más productores en los siete años del estudio, y la referencia del total de las publicaciones por país y por año dan idea de la preponderancia de los dos primeros países (Figura 5).

Sin embargo, al estudiar el número de artículos que se publicaron en cada país en relación con su población, calculada a mitad de período y con el número de médicos existente en cada uno de ellos, los resultados varían considerablemente.

Tabla 1. Artículos publicados entre 1997 y 2003 en los países con más de 3 publicaciones. Artículos publicados según la población de cada país.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total (%) ^a	Promedio de artículos por millón de habitantes	Promedio de artículos por mil médicos
Estados Unidos	172	187	149	183	219	194	153	1.257 (35,71)	4,41	15,75
Japón	29	28	42	66	107	114	119	505 (14,34)	3,97	20,92
Alemania	38	44	42	37	35	32	22	250 (7,10)	3,03	8,44
Canadá	19	20	20	19	32	26	19	155 (4,40)	5,03	23,99
Reino Unido	26	21	23	13	21	22	16	142 (4,03)	2,41	13,44
España	11	11	21	17	25	29	12	126 (3,57)	3,09	9,37
Francia	16	17	20	23	14	14	16	120 (3,40)	2,02	6,75
Suecia	11	14	10	14	17	24	14	104 (2,95)	11,74	40,49
Italia	5	11	7	8	19	14	23	87 (2,47)	1,51	2,52
Finlandia	7	11	12	12	14	14	14	84 (2,38)	16,22	52,34
Holanda	9	18	10	14	5	12	9	77 (2,18)	4,84	15,14
China	4	4	10	11	21	9	15	74 (2,10)	0,05	0,34
Corea del Sur	2	5	6	6	16	21	18	74 (2,10)	3,32	25,56
Bélgica	2	2	6	6	14	25	7	62 (1,76)	6,04	15,51
Rusia	8	13	3	7	12	14	2	59 (1,67)	0,40	0,96
Australia	6	1	7	8	7	8	10	47 (1,33)	2,45	9,82
Polonia	0	4	3	5	4	6	6	28 (0,79)	0,72	3,29
Brasil	4	3	4	3	0	8	5	27 (0,76)	0,15	1,21
Taiwán	2	2	2	3	4	4	10	27 (0,76)	1,20	
India	5	3	2	3	1	5	5	24 (0,68)	0,02	0,41
Suiza	4	1	4	3	2	3	3	20 (0,56)	2,78	7,97
México	2	2	3	4	2	1	4	18 (0,51)	0,18	1,01
República checa	0	3	0	4	7	2	2	18 (0,51)	1,75	5,65
Austria	0	1	3	3	3	4	2	16 (0,45)	1,97	6,37
Dinamarca	2	0	1	4	2	3	4	16 (0,45)	3,00	8,84
Hungría	4	3	2	2	2	0	1	14 (0,39)	1,39	4,37
Noruega	2	2	2	1	2	1	3	13 (0,36)	2,90	10,02
Grecia	0	1	3	0	4	2	0	10 (0,28)	0,91	2,08
Portugal	0	2	0	1	2	0	2	7 (0,19)	0,69	1,79
Turquía	0	0	0	3	2	0	1	6 (0,17)	0,09	0,74
Argentina	1	0	1	0	0	1	1	4 (0,11)	0,10	0,40
Armenia	2	0	0	1	0	1	0	4 (0,11)	1,28	4,02

^a Porcentaje sobre el total de artículos publicados entre los años 1997 y 2003.

Tabla 2. Artículos publicados entre 1997 y 2003 en los países con 3 ó menos publicaciones. Artículos publicados según la población de cada país.

	Promedio de artículos por millón de habitantes	Promedio de artículos por mil médicos
3 artículos (0,09 %)ª		
Chile	0,19	1,79
Croacia	0,67	2,93
Kuwait	1,33	7,03
Nigeria	0,02	0,19
Sudáfrica	0,06	1,14
Ucrania	0,06	0,20
2 artículos (0,06 %)ª		
Egipto	0,02	0,18
Hong Kong	0,28	2,20
Irlanda	0,52	2,28
Israel	0,33	0,87
Libia	0,38	1,04
Malasia	0,08	1,24
Puerto Rico	0,52	
Singapur	0,49	3,11
Uzbequistán	0,08	0,26
1 artículo (0,03 %)ª		
Eslovaquia	0,18	0,53
Eslovenia	0,50	2,18
Irán	0,01	0,17
Kazajstán	0,06	0,18
Nueva Zelanda	0,26	1,20
Tailandia	0,01	0,41
Vietnam	0,01	0,26
Yugoslavia	0,49	2,47
Zimbabue	0,07	7,91

ª Porcentaje sobre el total de artículos publicados entre los años 1997 y 2003.

Países más pequeños pasan a ocupar los primeros lugares (Tabla 1 y 2) (Figura 6). Así, en esta clasificación, es Finlandia quien ocupa el primer lugar de producción con 16,22 artículos por millón de habitantes en siete años. Le sigue Suecia, con 11,74 artículos, y en tercer lugar Bélgica con 6,04 artículos por millón de habitantes en siete años. En cuarto lugar con un número mucho menor de artículos publicados en los últimos 7 años está Canadá, con 5,03 y el quinto lugar lo ocupa Holanda con 4,84 artículos; país en el que comenzaron a instalarse las incineradoras muy precozmente, y por lo tanto generó en un principio mucho volumen de publicación, también fue allí donde empezaron por

prohibirse las incineradoras tras los conocimientos adquiridos. El sexto país son los EUA con 4,41 artículos publicados y que en volumen de artículos era el primero, el séptimo es Japón con 3,97, el octavo Corea del Sur con 3,32 y en noveno lugar está España que en números absolutos ocupaba el sexto lugar con 3,09 artículos.

En cuanto al porcentaje de artículos por mil médicos, la distribución es más parecida a la de artículos por población que a la del número absoluto de artículos en cada país.⁵⁷ El país que encabeza la lista es Finlandia seguido de Suecia. Posteriormente Corea del Sur, Canadá, Japón y los EUA, estos últimos al mismo nivel que países como Bélgica, Holanda y Reino Unido (Figura 7).

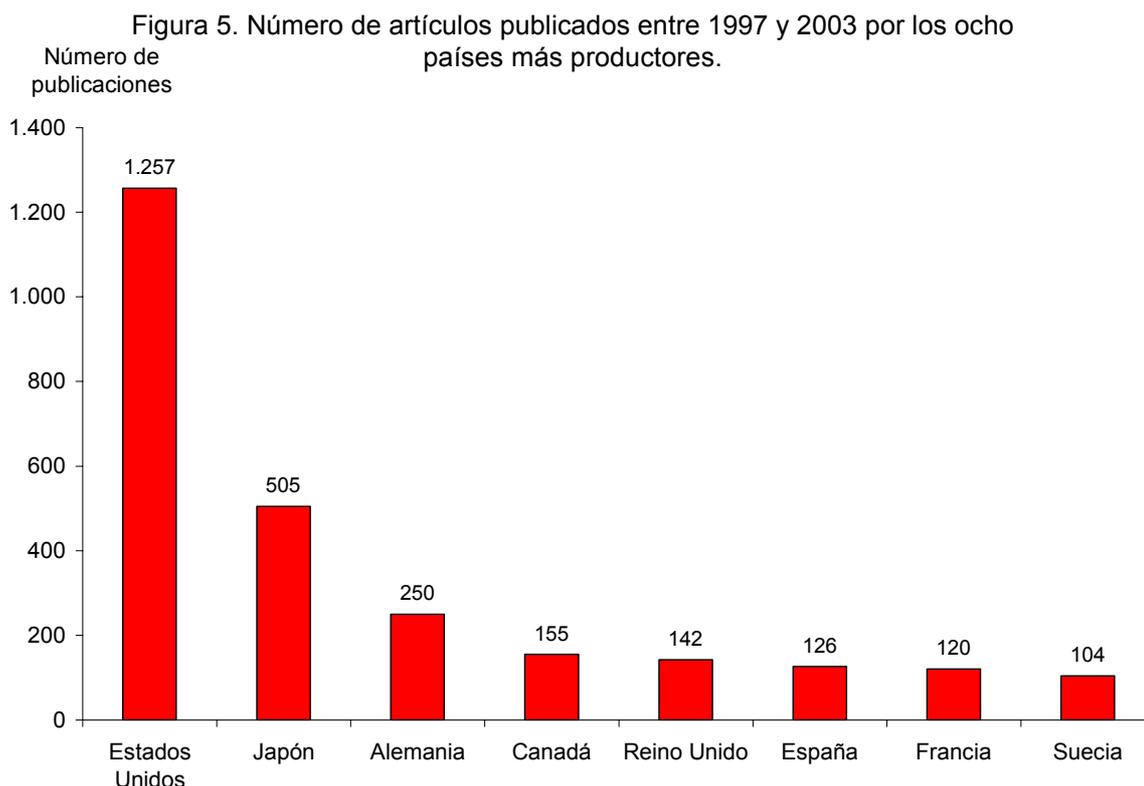


Figura 6. Promedio de artículos publicados en cada país por millón de habitantes.

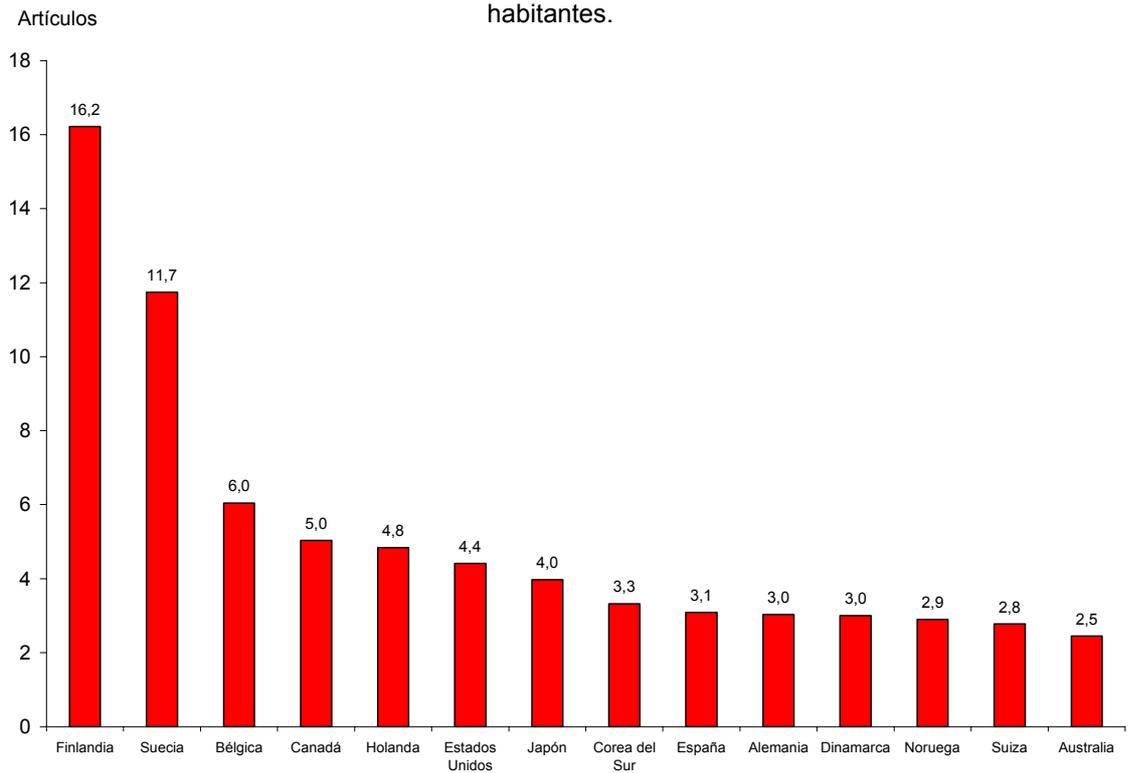
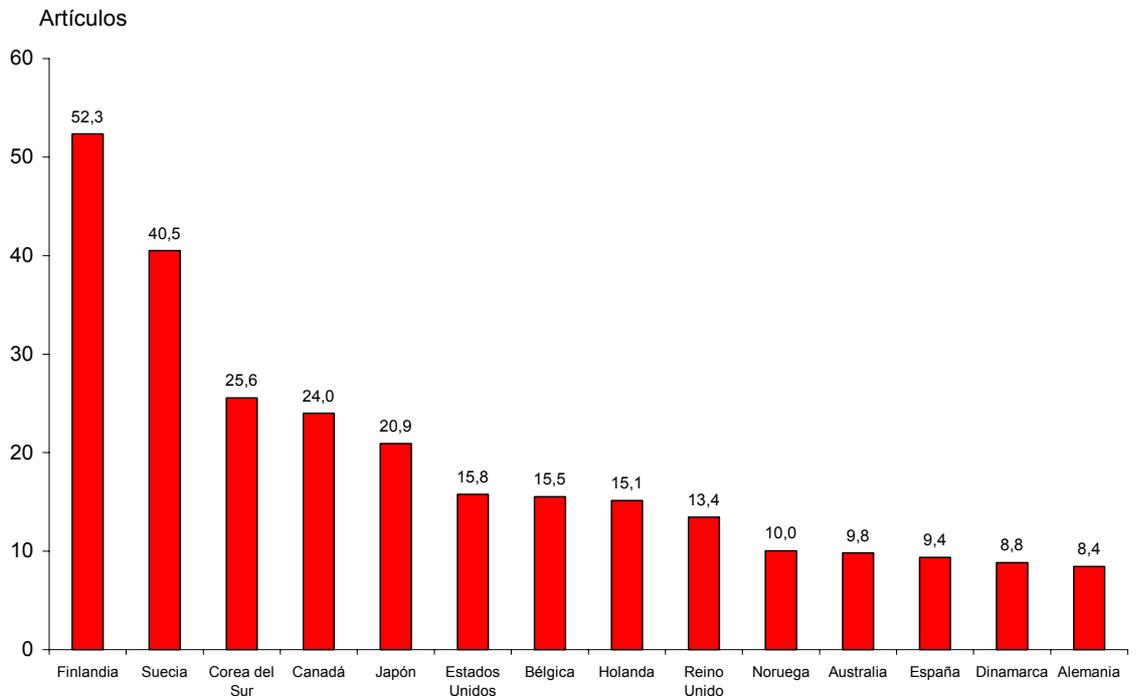


Figura 7. Promedio de artículos publicados en cada país por 1.000 médicos.



3. Distribución de los artículos por idioma

En cuanto al idioma de publicación hay una gran diferencia, el 95,74 % de los artículos está en inglés, 3.372 de los 3.522. El idioma que le sigue, con un 1,42 % de los artículos, es el japonés, y luego el ruso, que representa un 1,16 %. El resto de los 13 idiomas de publicación en la base de datos de PubMed representan entre el 0,03 y el 0,51 %. La publicación en español ocupa el octavo puesto con tres artículos (Tabla 3). De dicha tabla se eliminó el porcentaje de artículos en inglés para poder ver la representación de los porcentajes de los demás idiomas (Figura 8).

Tabla 3. Idiomas de publicación de los artículos entre 1997 y 2003.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total(%)
Inglés	379	420	398	462	597	613	503	3.372(95,74)
Japonés	8	1	8	16	11	2	4	50(1,42)
Ruso	6	11	2	9	5	7	1	41(1,16)
Chino	0	1	4	2	4	1	6	18(0,51)
Alemán	2	1	3	1	1	1	1	10(0,28)
Italiano	1	3	0	0	0	0	5	9(0,26)
Francés	0	1	1	3	1	0	0	6(0,17)
Español	0	1	0	2	0	1	0	4(0,11)
Noruego	1	0	2	0	0	0	0	3(0,09)
Húngaro	0	0	1	0	1	0	0	2(0,06)
Neerlandés	1	0	0	0	0	0	1	2(0,06)
Polaco	0	1	1	0	0	0	0	2(0,06)
Danés	0	0	0	0	1	0	0	1(0,03)
Finés	0	0	0	0	1	0	0	1(0,03)
Portugués	0	0	1	0	0	0	0	1(0,03)

En cuanto a la evolución cronológica del idioma de publicación, el año de mayor publicación en inglés fue 2002, año en el cual este idioma representó el 98 % y el de menor producción fue 2000 con un 93 % de las publicaciones. Estos datos no coinciden con el número de publicaciones, el año más prolífico fue 2002, pero el menos fue 1997, el primero del estudio. Esto nos indica que se consolida la lengua inglesa como la primera en las publicaciones científicas sobre este tema y en las demás áreas de publicación de esta base de datos norteamericana, *PubMed* (Tabla 4).

Figura 8. Idiomas de publicación de los artículos (excepto inglés)

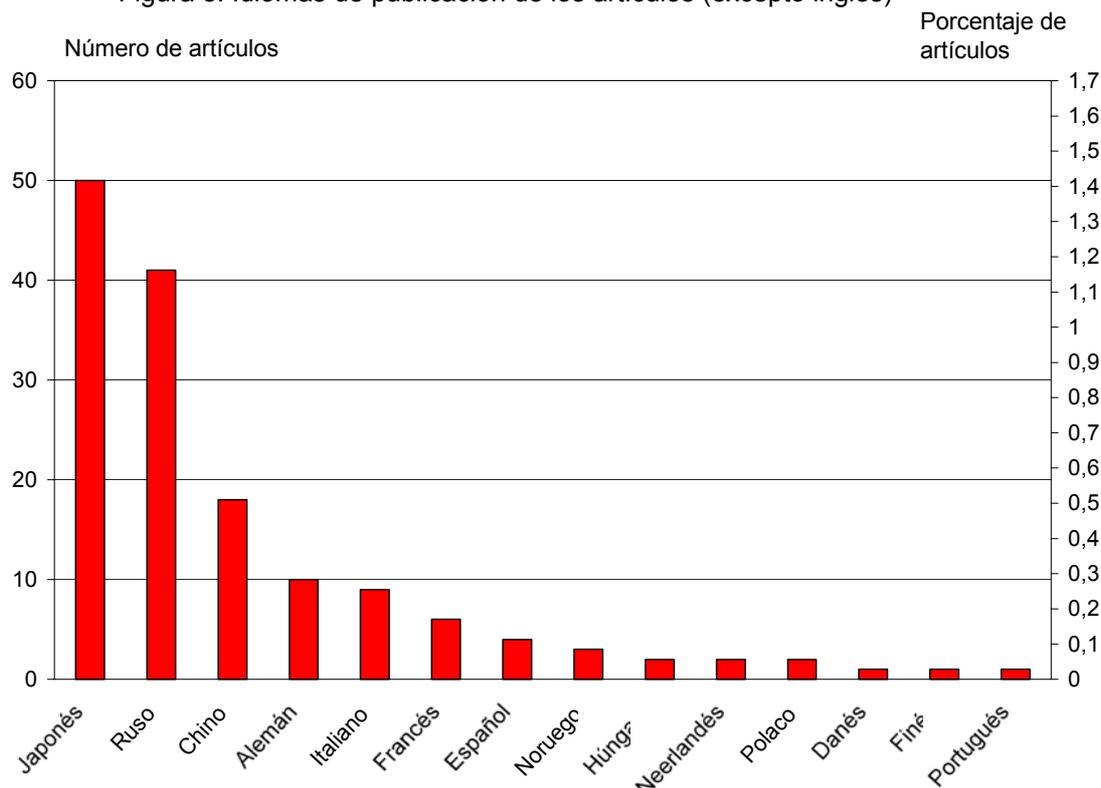


Tabla 4. Evolución anual de los idiomas de publicación.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total
	n(%)							
Inglés	379(11,2)	420(12,5)	398(11,8)	462(13,7)	597(17,7)	613(18,2)	503(14,9)	3.372
Japonés	8(16,0)	1(2,0)	8(16,0)	16(32,0)	11(22,0)	2(4,0)	4(8,0)	50
Ruso	6(14,6)	11(26,8)	2(4,9)	9(22,0)	5(12,2)	7(17,1)	1(2,4)	41
Chino	0(0,0)	1(5,6)	4(22,2)	2(11,1)	4(22,2)	1(5,6)	6(33,3)	18
Alemán	2(20,0)	1(10,0)	3(30,0)	1(10,0)	1(10,0)	1(10,0)	1(10,0)	10
Italiano	1(11,1)	3(33,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	5(55,6)	9
Francés	0(0,0)	1(16,7)	1(16,7)	3(50,0)	1(16,7)	0(0,0)	0(0,0)	6
Español	0(0,0)	1(25,0)	0(0,0)	2(50,0)	0(0,0)	1(25,0)	0(0,0)	4
Noruego	1(33,3)	0(0,0)	2(66,7)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	3
Húngar	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	2
Neerlandés	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	2
Polaco	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	2
Danés	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1
Finés	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1
Portugués	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1

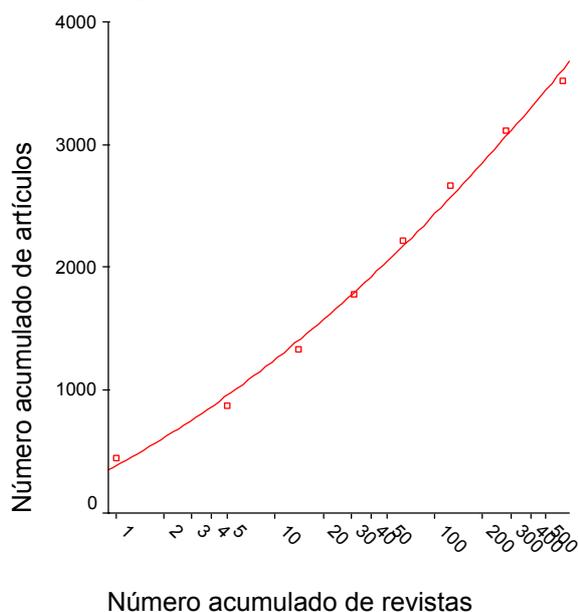
Análisis de la producción de las revistas. Ley de Bradford

El número total de revistas entre las que se distribuyen los 3.522 artículos es de 641, ordenadas por productividad decreciente (Tabla 5) (Figura 9).

Tabla 5. Número de artículos publicados por cada revista. Zona de Bradford de cada revista.

Número de artículos	Revistas	(%)	Zona de Bradford
446	1	(0,16)	Núcleo
123	1	(0,16)	1
116	1	(0,16)	1
97	1	(0,16)	1
90	1	(0,16)	1
61	1	(0,16)	2
58	1	(0,16)	2
54	1	(0,16)	2
53	1	(0,16)	2
50	2	(0,31)	2
45	2	(0,31)	2
41	1	(0,16)	2
40	1	(0,16)	3
36	1	(0,16)	3
33	1	(0,16)	3
31	1	(0,16)	3
30	1	(0,16)	3
29	1	(0,16)	3
28	2	(0,31)	3
27	1	(0,16)	3
24	1	(0,16)	3
23	1	(0,16)	3
22	2	(0,31)	3
21	1	(0,16)	3
19	4	(0,62)	3
18	2	(0,31)	4
17	1	(0,16)	4
16	4	(0,62)	4
15	3	(0,47)	4
14	6	(0,94)	4
13	2	(0,31)	4
12	8	(1,25)	4
11	6	(0,94)	4
10	6	(0,94)	5
9	10	(1,56)	5
8	5	(0,78)	5
7	16	(2,50)	5
6	13	(2,03)	5
5	23	(3,59)	5
4	24	(3,74)	6
3	51	(7,96)	6
2	116	(18,10)	6
1	313	(48,83)	7

Figura 9. Ley de Bradford.



Como se puede observar en la tabla 5, hay 313 revistas que publicaron un artículo cada una, y una sola revista, *Chemosphere*, publicó 446 artículos del total. La segunda en número de artículos es *Toxicology and Applied Pharmacology*, con 123 artículos, la tercera *Toxicological Sciences* con 116, y la cuarta *Environmental Health Perspectives* con 97 (Tabla 6). Las demás revistas con sus nombres completos y el número de artículos publicados se detallan en: Tabla 6; Tabla 7, las que publican entre 12 y 7 artículos; Tabla 8, en donde se reflejan las revistas que publican entre 6 y 4 artículos; Tabla 9, las revistas que publicaron 3 artículos; Tabla 10, las que publicaron 2 artículos y Tabla 11, las que publicaron un solo artículo.

El 48,83 % de todas las revistas tiene un artículo, el 18,10 % tiene 2 artículos publicados en este período de 7 años; el 7,96 % tienen 3 artículos, el 3,74 % tiene 4 artículos, 3,59 tienen 5 artículos publicados y el 2,03 % tiene 6 artículos publicados y 2,50 tienen 7 artículos publicados. Un 1,56 % de las revistas tiene 9 artículos y un 1,25 % de las revistas, que son 8 revistas, tienen 12 artículos cada una. El 7 % restante está compuesto por 54 revistas que tienen

publicados más de 10 artículos y la revista con más artículos, como se ha mencionado, tiene 446, lo que supone el 0,16 % del total de revistas.

Tabla 6. Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003. (Revistas que publicaron más de 12 artículos)

Nombre de la revista	Artículos (%) ^a
Chemosphere	446 (12,66)
Toxicology and applied pharmacology	123 (3,49)
Toxicological sciences	116 (3,29)
Environmental health perspectives	97 (2,75)
Environmental science & technology	90 (2,56)
European journal of pharmacology	61 (1,73)
Biochemical pharmacology	58 (1,65)
The Journal of biological chemistry	54 (1,53)
Toxicology	53 (1,50)
Archives of biochemistry and biophysics	50 (1,42)
Biochemical and biophysical research communications	50 (1,42)
British journal of pharmacology	45 (1,28)
Molecular pharmacology	45 (1,28)
Archives of environmental contamination and toxicology	41 (1,16)
Environmental toxicology and chemistry	40 (1,14)
The Science of the total environment	36 (1,02)
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics	33 (0,94)
Carcinogenesis	31 (0,88)
Bulletin of environmental contamination and toxicology	30 (0,85)
Annals of the New York Academy of Sciences	29 (0,82)
Food additives and contaminants	28 (0,80)
Toxicology letters	28 (0,80)
Journal of toxicology and environmental health. Part A	27 (0,77)
Archives of toxicology	24 (0,68)
The Journal of organic chemistry	23 (0,65)
Cancer research	22 (0,62)
Environmental pollution	22 (0,62)
Journal of chromatography A	21 (0,60)
Aquatic toxicology	19 (0,54)
Environmental research	19 (0,54)
Hukuoka acta medica	19 (0,54)
Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology	19 (0,54)
Life sciences	18 (0,51)
Regulatory toxicology and pharmacology	18 (0,51)
Brain research	17 (0,48)
Chemico-biological interactions.	16 (0,45)
Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP	16 (0,45)
Japanese journal of clinical medicine	16 (0,45)
Toxicology and industrial health	16 (0,45)
Environment international	15 (0,43)
Journal of agricultural and food chemistry	15 (0,43)
Neurotoxicology	15 (0,43)
Ecotoxicology and environmental safety	14 (0,40)
Journal of biochemical and molecular toxicology	14 (0,40)
Journal of the American Chemical Society	14 (0,40)
Neuroscience	14 (0,40)
Reproductive toxicology	14 (0,40)
Waste management	14 (0,40)
Japanese journal of pharmacology	13 (0,37)
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	13 (0,37)

^a Porcentaje sobre el total de artículos publicados entre 1997 y 2003.

Tabla 7. Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003. (Revistas que publicaron entre 7 y 12 artículos)

Número de artículos	Nombre de la revista
12 artículos (0,34 %)	Advances in experimental medicine and biology American journal of epidemiology Analytical chemistry Industrial Health Journal of neurochemistry Journal of the Air & Waste Management Association Marine pollution bulletin Neuropharmacology
11 artículos (0,31 %)	Gigiena i sanitariia Journal of natural products Journal of the Food Hygienic Society of Japan Mutation research Psychopharmacology Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis
10 artículos (0,28 %)	Archives of environmental health Endocrinology Molecular and cellular biology Nature Neurochemistry international Occupational and environmental medicine
9 artículos (0,26 %)	Biochemistry Biological & pharmaceutical bulletin Chemical research in toxicology Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals Environmental science and pollution research international Journal of exposure analysis and environmental epidemiology Journal of medicinal chemistry. Organic letters Pharmacology, biochemistry, and behavior Water research
8 artículos (0,23 %)	Applied microbiology and biotechnology Biology of reproduction Molecular and cellular endocrinology Neuropsychopharmacology Neurotoxicology and teratology
7 artículos (0,20 %)	Anatomical sciences Bioscience, biotechnology, and biochemistry Brain research bulletin Ecotoxicology Epidemiology FEMS microbiology letters International archives of occupational and environmental health Journal of animal science Journal of cardiovascular pharmacology Journal of hazardous materials Journal of immunology Neuroscience letters Pharmacogenetics Teratology The Journal of AOAC International Veterinary and human toxicology

**Tabla 8. Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003.
(Revistas que publicaron entre 4 y 6 artículos)**

Numero de artículos	Nombre de la revista
6 artículos (0,17 %)	Acta crystallographica. Section C, Crystal structure communications Acta paediatrica Bioorganic & medicinal chemistry Central European journal of Public Health Clinical and experimental pharmacology & physiology Critical reviews in toxicology European journal of biochemistry / FEBS FEBS letters Fresenius' journal of analytical chemistry Journal of bacteriology Journal of occupational and environmental medicine Risk analysis Toxicologic pathology
5 artículos (0,14 %)	American journal of industrial medicine Analytical biochemistry Biochimica et biophysica acta Bioorganic & medicinal chemistry letters Cancer letters Chemical & pharmaceutical bulletin Chinese journal of chromatography Food and chemical toxicology Gesundheitswesen Huanjing kexue Journal of biochemistry Journal of biomedical materials research Journal of chromatography. B, Biomedical applications Journal of environmental monitoring Journal of mass spectrometry Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews Marine environmental research Molecular carcinogenesis Movement disorders Phytochemistry The Analyst The Journal of steroid biochemistry and molecular biology The Journal of urology
4 artículos (0,11 %)	Acta pharmacologica Sinica American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology American journal of physiology. Heart and circulatory physiology Analytical and bioanalytical chemistry Applied and environmental microbiology Cardiovascular research Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija Environmental and mollecular mutagenesis Environmental monitoring and assessment Environmental toxicology Free radical biology & medicine Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia IARC scientific publications Journal of hypertension Journal of pharmaceutical sciences Journal of the autonomic nervous system Journal of toxicology and environmental health Meditsina truda i promyshlennaia ekologija Pain Pharmacology & toxicology Prikladnaia biokhimiia i mikrobiologija Scandinavian journal of work, environment & health Science Water science and technology

Tabla 9. Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003. (Revistas que publicaron 3 artículos)

Número de artículos	Nombre de la revista
3 artículos (0,09 %)	Ambio
	Andrologia
	Annali di chimica
	Applied spectroscopy
	Archives of dermatological research
	Behavioural pharmacology
	Biomaterials
	Biotechnology and bioengineering
	Bollettino chimico farmaceutico
	Canadian journal of public health. Revue canadienne de sante publique
	Cancer epidemiology, biomarkers & prevention
	Cardiovascular toxicology
	Comparative biochemistry and physiology. Part B, Biochemistry & molecular biology
	Electrophoresis
	European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology
	Experimental and toxicologic pathology
	Farmaco
	Fertility and sterility
	Gene
	General pharmacology
	Genes & development
	Hepatology
	Human and environmental toxicology
	Human reproduction update
	Hypertension
	International immunopharmacology
	International journal of oncology
	Journal of applied toxicology
	Journal of autonomic pharmacology
	Journal of chromatographic science
	Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes
	Journal of neuroscience research
	Journal of physiology and pharmacology
	Journal of the National Cancer Institute
	Kidney international
	Lancet
	Molecular and cellular biochemistry
	Molecular human reproduction
	Molecules and cells
	Pharmacology
	Rapid communications in mass spectrometry
	The American journal of physiology
	The Biochemical journal
	The British journal of dermatology
	The Journal of comparative neurology
	The journal of pharmacy and pharmacology
	Tidsskrift for den Norske laegeforening
	Toxicology in vitro
	Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk
	Yakugaku zasshi
	Zhongguo Yao Li Xue Bao

**Tabla 10. Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003.
(Revistas que publicaron 2 artículos)**

Número de artículos	Nombre de la revista
2 artículos (0,06 %)	Acta neurologica Scandinavica
	Advances in applied microbiology
	Alternativen zu Tierexperimenten
	American journal of obstetrics and gynecology
	Anesthesia and analgesia
	Anesthesiology
	Angewandte Chemie (International ed. in English)
	Annals of epidemiology
	Annual review of pharmacology and toxicology
	Anti-cancer drug design
	Antimicrobial agents and chemotherapy
	Archiv der Pharmazie
	Arkhiv patologii
	Behavioural brain research
	Biochemistry. Biokhimiia
	Bioconjugate chemistry
	Biodegradation
	Biomacromolecules
	Biomedical and environmental sciences
	Bioorganicheskaja Khimiia
	Biopolymers
	Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology
	BJU international
	British medical bulletin
	Bulletin of experimental biology and medicine
	CA: a cancer journal for clinicians
	Canadian journal of physiology and pharmacology
	Cellular & molecular biology
	Chemical communications
	Circulation
	Circulation research
	Clinical hemorheology and microcirculation
	Clinical nephrology
	Congenital anomalies
	Developmental dynamics
	Die Pharmazie
	Doklady. Biochemistry and biophysics
	Domestic animal endocrinology
	Drug and chemical toxicology
	Drug metabolism reviews
	Early human development
	Environmental technology
	Environmental Toxicology and pharmacology
	European journal of medicinal chemistry
	Experimental and clinical endocrinology & diabetes
	Free radical research
	Fundamental & clinical pharmacology
	Fundamental and applied toxicology
	General and comparative endocrinology
	Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms
	Gynecologic and obstetric investigation
	Human reproduction
	In vitro cellular & developmental biology. Animal
	International journal of biological macromolecules
	International journal of cancer. Journal international du cancer
	International journal of hygiene and environmental health
	International journal of immunopharmacology
	International journal of occupational and environmental health

Tabla 10 (continuación). Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003. (Revistas que publicaron 2 artículos)

Número de artículos	Nombre de la revista
2 artículos (0,06 %)	International journal of pharmaceutics
	Journal of biomolecular NMR
	Journal of biotechnology
	Journal of cell science
	Journal of cellular biochemistry
	Journal of cerebral blood flow and metabolism
	Journal of chemical information and computer sciences
	Journal of computer-aided molecular design
	Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering
	Journal of epidemiology
	Journal of epidemiology and community health
	Journal of molecular biology
	Journal of neurophysiology
	Journal of psychiatric research
	Journal of psychopharmacology
	Journal of veterinary pharmacology and therapeutics
	Journal of veterinary science
	Journal of wildlife disease
	La Medicina del Laboro
	Marine biotechnology
	Mass spectrometry reviews
	Medical hypotheses
	Molecular endocrinology
	Nederlands tijdschrift voor geneeskunde
	Neurogastroenterology and motility
	Neuroreport
	Nippon yakurigaku zasshi. Japanese journal of pharmacology
	Nucleic acids research
	Nucleic acids symposium series
	Occupational medicine (Philadelphia, Pa.)
	Pediatric research
	Pediatrics international
	Peptides
	Protein, nucleic acid, enzyme
	Psychoneuroendocrinology
	Public health reports
	Reproduction
	Reviews on environmental contamination and toxicology
	Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny
	SAR and QSAR in environmental research
	Spectrochimica acta. Part A: Molecular spectroscopy
	Statistics in medicine
	The American surgeon
	The International journal of developmental biology
	The Journal of clinical endocrinology and metabolism
	The Journal of clinical investigation
	The Journal of Japanese Biochemical Society
	The Journal of neurosciences
	The Journal of nutrition
	The Journal of pediatrics
	The Journal of toxicological sciences
	TheScientificWorldJournal
	Ukrains'kyi biokhimichniy zhurnal
	Voprosy meditsinskoj khimii
	Voprosy onkologii
	Waste management & research
	Xenobiotica
	Zentralbl Hyg Umweltmed

Tabla 11. Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003. (Revistas que publicaron 1 artículo)

Número de artículos	Nombre de la revista
1 artículo (0,03 %)	Accounts of chemical research
	Acta astronautica
	Acta biologica Hungarica
	Acta oto-laryngologica
	Acta pharmacologica Hungarian
	Acta physiologica Scandinavica
	Advance in cellular and molecular biology of plants
	Advances in enzyme regulation
	Advances in renal replacement therapy
	American journal of physiology. Renal physiology
	American journal of reproductive immunology
	American journal of respiratory cell and molecular biology
	American nurse
	Amino acids
	Anesthesia progress
	Annales historiques de la Revolution francaise
	Annali dell'Instituto superiore di sanita
	Annals of plastic surgery
	Annals of the Royal College of Surgeons of England.
	Annual review of microbiology
	Annual review of public health
	Anticancer research
	AORN journal
	Archives of oral biology
	Archives of pharmacal research
	Archives of physiology and biochemistry
	Archivos de bronconeumologia
	Arerugi
	Arhiv za higijenu rada i toksikologiju
	Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology
	Artificial organs
	Asian Pacific journal of clinical prevention
	Atherosclerosis
	Autonomic & autacoid pharmacology
	Autonomic neuroscience : basic & clinical
	Bailliere's best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism
	Bailliere's best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology
	Biochemistry and molecular biology intenational
	BioFactors
	Biological chemistry
	Biological psychiatry
	Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals
	Biomedical sciences instrumentation
	Bioorganic chemistry
	Biophysical journal
	BioTechniques
	Biotechnology advances
	Biotechnology letters
	Biotechnology progress
	Biotherapy
	Brain research. Developmental brain research
	Brazilian dental journal

**Tabla 11 (continuación). Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003.
(Revistas que publicaron 1 artículo)**

Número de artículos	Nombre de la revista
1 artículo (0,03 %)	Breast cancer research : BCR
	British journal of cancer
	British journal of plastic surgery
	British medical journal
	Bulletin de l'Academie nationale de medicine
	Bulletin et memories de l'Academie royale de medicine de Belgique
	Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica
	Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie
	Canadian journal of microbiology
	Canadian journal of ophthalmology
	Cancer causes & control : CCC
	Cancer investigation
	Cell biology and toxicology
	Cell growth & differentiation : the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research
	Cells, tissues, organs
	Cellular immunology
	Cellular signalling
	Chemistry
	Chemistry & biology
	China journal of Chinese materia medica
	Chinese journal of biotechnology
	Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases
	Chinese journal of medical genetics
	Chinese journal of preventive medicine
	Chirurgia italiana
	Clinica chimica acta
	Clinical & experimental hypertension
	Clinical genetics
	Clinical immunology
	Clinical journal of oncology nursing
	Clinical pharmacology and therapeutics
	CNS drug reviews
	Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology
	Critical care medicine
	Croatian medical journal
	Current drug metabolism
	Current microbiology
	Current opinion in biotechnology
	Current opinion in obstetrics & gynecology
	Cytobios
	Cytogenetics and cell genetics
	Dental materials
	Der Internist
	Dermatologic surgery
	Dermatology nursing
	Deutsche tierarztliche Wochenschrift
	Development
	Developmental and comparative immunology
	Developmental psychobiology
	Diabetes care
	Diabetologia
	Digestive diseases and sciences

Tabla 11 (continuación). Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003. (Revistas que publicaron 1 artículo)

Número de artículos	Nombre de la revista
1 artículo (0,03 %)	Digestive surgery
	DNA and cell biology
	Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja
	Emerging infectious diseases
	Endocrine
	Endocrine journal
	Endocrine regulations
	Endocrine reviews
	Environmental health
	Environmental management
	European archives of oto-rhino-laryngology
	European journal of cancer prevention
	European journal of clinical pharmacology
	European journal of drug metabolism and pharmacokinetics
	European journal of endocrinology
	European journal of internal medicine
	European neuropsychopharmacology
	European review for medical and pharmacological sciences
	Experimental cell research
	Experimental dermatology
	Experimental eye research
	Experimental neurology
	EXS
	FDA consumer
	Folia histochemica of cytobiologica
	Gene expression
	Gut
	Harvard women's health watch
	Health progress
	Hormone and metabolic research
	Immunology
	In Vivo
	Inflammation
	Injury
	International journal for vitamin and nutrition research
	International journal of environmental health research
	International journal of epidemiology
	International journal of gynaecology and obstetrics
	International journal of health services : planning, administration, evaluation
	International journal of legal medicine
	International journal of molecular medicine
	International journal of obesity and related metabolic disorders
	International journal of occupational medicine and environmental health
	International journal of systematic and evolutionary microbiology
	International journal of toxicology
	Investigative ophthalmology & visual science
	Japanese circulation journal
	Japanese journal of clinical oncology
	Japanese journal of hygiene
	Japanese journal of physiology
	Japanese journal of psychopharmacology
	Japanese journal of public health

Tabla 11 (continuación). Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003. (Revistas que publicaron 1 artículo)

Número de artículos	Nombre de la revista
1 artículo (0,03 %)	Journal of AAPPOS
	Journal of affective disorders
	Journal of animal physiology and animal nutrition
	Journal of biomaterials science. Polymer edition
	Journal of biosciences
	Journal of bone and mineral research
	Journal of cardiovascular electrophysiology
	Journal of chemical neuroanatomy
	Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences
	Journal of cranio-maxillo-facial surgery
	Journal of dairy science
	Journal of electron microscopy
	Journal of environmental quality
	Journal of enzyme inhibition
	Journal of health communication
	Journal of human genetics
	Journal of industrial microbiology & biotechnology
	Journal of lipid mediators and cell signalling
	Journal of lipid research
	Journal of long-term effects of medical implants
	Journal of magnetic resonance
	Journal of mammary gland biology and neoplasia
	Journal of medical and dental sciences
	Journal of medical primatology
	Journal of molecular endocrinology
	Journal of molecular graphics & modelling
	Journal of neuroscience methods
	Journal of neurosurgery
	Journal of pediatric surgery
	Journal of periodontal
	Journal of pharmaceutical and biomedical analysis
	Journal of physiology, Paris
	Journal of submicroscopic cytology and pathology
	Journal of the American Society for Mass Spectrometry
	Journal of the Mississippi State Medical Association
	Journal of the pancreas
	Journal of UOEH
	Journal of urban health
	Laboratory investigation
	Leukemia
	Magyar sebeszet
	Medical device technology
	Medicina clinica
	Mental retardation and developmental disabilities research reviews
	Metabolism: clinical and experimental
	Methods and findings in experimental and clinical pharmacology
	Microbiology and immunology
	Military medicine
	Minerva chirurgica
	Minerva pediatrica
	Molecular biology of the cell
	Molecular cell biology research communications
	Molecular cell biology research communications

Tabla 11 (continuación). Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003. (Revistas que publicaron 1 artículo)

Número de artículos	Nombre de la revista
1 artículo (0,03 %)	Molecular genetics and genomics
	Molecular psychiatry
	Molecular reproduction and development
	Mutagenesis
	Nature genetics
	Neurochemical research
	Neurologia
	Neuroscience and biobehavioral reviews
	Nutrition and cancer
	Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases
	Obesity research
	Obstetrics and gynecology clinics of North America
	Occupational medicine (Oxford, England)
	Oncogene
	Oncology research
	Onkologie
	Pancreas
	Patologicheskaja fiziologija i eksperimental'naia terapiia
	Perceptual and motor skills
	Pflugers Archiv
	Pharmaceutica acta Helvetiae
	Photochemistry and photobiology
	Physiology & behavior
	Platelets
	Polish journal of pharmacology
	Polish journal of veterinary sciences
	Presse medicale
	Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.
	Progress in clinical and biological research
	Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry
	Prostaglandins
	Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids
	Protein science
	Proteins
	Proteomics
	Psychopharmacology bulletin
	Quality assurance
	Receptors & signal transduction
	Regulatory peptides
	Reproduction, nutrition, development
	Reproductive biology
	Reproductive health matters
	Research in microbiology
	Respiration physiology
	Revista de saude publica
	Revista española de salud pública
	Revue d'epidemiologie et de sante publique
	Revue medical de Bruxelles
	Revue medical de Liege
	Reviews on environmental health
	Russian journal of immunology
	Seminars in reproductive endocrinology

Tabla 11 (continuación). Número de artículos publicados por cada revista entre 1997 y 2003. (Revistas que publicaron 1 artículo)

Número de artículos	Nombre de la revista
1 artículo (0,03 %)	Seminaers in reproductive medicine
	Seminars in oncology
	Sheng Li Xue Bao
	Solid state nuclear.magnetic resonance
	The American journal of nursing
	The American journal of surgical pathology
	The British journal of oral & maxillofacial surgery
	The Canadian veterinary journal
	The Chinese journal of physiology
	The European journal of surgery
	The Histochemical journal
	The Hokkaido journal of medical science
	The Indian journal of biochemistry
	The International journal of biochemistry & cell biology
	The Japanese journal of clinical pathology
	The Journal of antibiotics
	The Journal of applied psychology
	The Journal of bone and joint surgery
	The Journal of dairy research
	The Journal of endocrinology
	The Journal of foot and ankle surgery
	The Journal of foot protection
	The Journal of general and applied microbiology
	The Journal of histochemistry and cytochemistry
	The Journal of investigative dermatology
	The Journal of law, medicine & ethics
	The Journal of pathology.
	The Journal of peptide research
	The Journal of physiology
	The Journal of reproductive medicine
	The Journal of surgical research
	The Journal of veterinary medical science
	The Prostate
	The Tohoku journal of experimental medicine
	The Veterinary clinics of North America. Equine practice
	The Veterinary clinics of North America. Food animal practice
	The Veterinary quarterly
	Thyroid
	Toxicon
	Transplantation proceedings
	Tumori
	Ugeskrift for laeger
	Urological research
	Urology
	Veterinary research communications
	Veterinary surgery
	Vitamins and hormones
	Voенno-meditinskii zhurnal
	World journal of gastroenterology
	Yao Xue Xue Bao
	Z Naturforsch
	Zhonghua Fu Chan Ke.Za Zhi
	Zoological science

Siguiendo el Modelo de Bradford, la agrupación de las revistas en zonas concéntricas de producción quedaría de la siguiente manera (Tabla 12) (Figura 10):

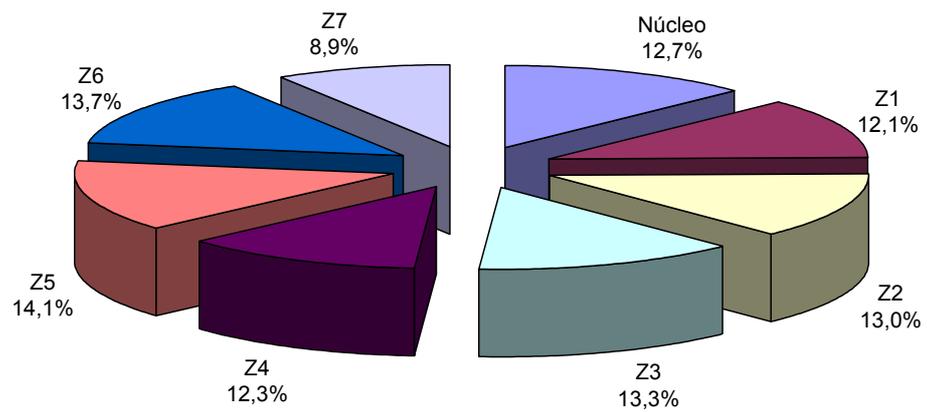
- El núcleo queda constituido por una revista, *Chemosphere*, separada de las demás por la gran diferencia del número de artículos publicados.
- Zona 1, la componen las 4 revistas siguientes, con 426 artículos en total. Estas son *Toxicology and Applied Pharmacology*, *Toxicological Sciences*, *Environmental Health Perspectives*, y *Environmental Sciences and Technology*.
- Zona 2, formada por las 9 revistas siguientes, con un total de 457 artículos.
- Zona 3, compuesta por 18 revistas y 470 artículos.
- Zona 4, con 32 revistas y 434 artículos.
- Zona 5, integrada por 73 revistas y 495 artículos.
- Zona 6, compuesta por 191 revistas y 481 artículos.
- Zona 7, incluye las 313 revistas que publican un artículo cada una, es decir 313 artículos.

Tabla 12. Zonas de Bradford.

Zona	Número de revistas	Número de artículos	Porcentaje de revistas	Porcentaje de artículos	Porcentaje acumulado de artículos	Constante de Bradford	Log del número de revistas ^a
Núcleo	1	446	0,16	12,66	12,66		0
Z1	4	426	0,62	12,10	24,76	4,00	0,60
Z2	9	457	1,40	12,98	37,73	2,25	0,95
Z3	18	470	2,81	13,34	51,08	2,00	1,26
Z4	32	434	4,99	12,32	63,40	1,78	1,51
Z5	73	495	11,39	14,05	77,46	2,28	1,86
Z6	191	481	29,80	13,66	91,11	2,62	2,28
Z7	313	313	48,83	8,89	100	1,64	2,50
Total	641	3.522	100	100			

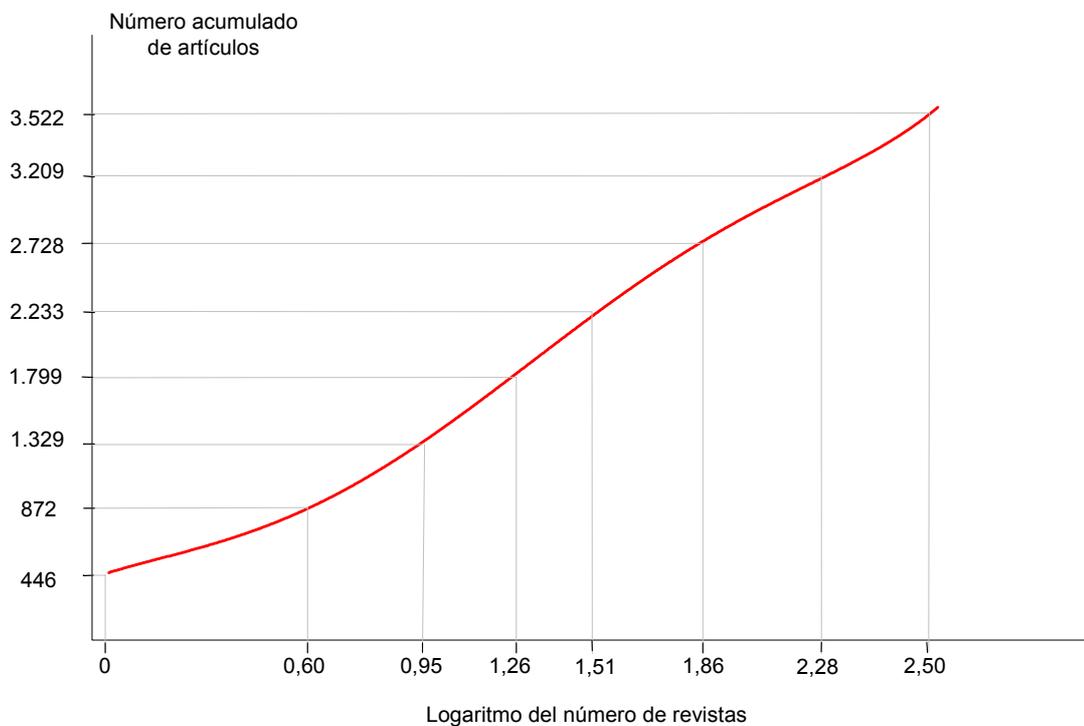
^a Logaritmo en base 10

Figura 10. Zonas de Bradford.



Con esta distribución de las revistas en las 7 zonas se calcula la Constante de Bradford, que vale 4 en la primera zona concéntrica, 2,25 en la segunda y 2 en la tercera, 1,78 en la cuarta, 2,28 en la quinta 2,62 en la sexta y 1,64 en la séptima. Se obtiene dividiendo la cantidad de revistas de una zona por la de la zona inmediatamente anterior (Tabla 12).

Figura 11. Ley de Bradford.



Estos resultados son acordes con el modelo de la dispersión científica que Bradford describió, en la medida que se va consolidando la literatura sobre un tema se va centralizando y especializando la información en un pequeño número de revistas, el núcleo, que aglutinan el grueso de los artículos; para conseguir el mismo número de artículos que se publican en las revistas que componen el núcleo, necesitamos un número mucho mayor de revistas, pasando así de zona a zona, cada vez precisando un mayor número de revistas para mantener ese número de artículos. Por lo tanto el modelo de dispersión de Bradford es una relación cuantitativa entre las revistas y los artículos que en ellas aparecen.

La formulación gráfica del Modelo de Bradford (Figura 11) se hizo con los mismos datos, utilizando el logaritmo en base 10 del número de revistas y el porcentaje acumulado de artículos, viéndose cómo se comportan las publicaciones científicas siguiendo una línea ascendente.

En cuanto al factor de impacto, entre las revistas que publicaron más de 12 artículos, el 96 % tenía factor de impacto (F.I.) medido por *JCR*, y en el grupo de revistas con un artículo el porcentaje fue del 80 %. La diferencia de proporciones entre ambos grupos (16 %) fue estadísticamente significativa ($p=0,014$) (Tabla 13).

Tabla 13. Porcentaje de publicaciones para las que hay Factor de Impacto medido por Journal Citation Report. Porcentaje de revistas que publican 12 ó más números anuales.

	Revistas que publicaron 12 ó más artículos	Revistas que publicaron 1 artículo	p ^a
	%	%	
Revistas con Factor de Impacto medido	96	80	0,014
Revistas con 12 o más números anuales	80	51	0,002

^a Valor p para la diferencia de proporciones

El 80 % de las revistas que más publican, tienen 12 ó más números anuales, mientras que entre las que publican un solo artículo este porcentaje es del 51 %, siendo la diferencia de proporciones estadísticamente significativa ($p=0,002$) (Tabla 13).

Los promedios de los F.I. de las revistas en los años 1998, 1999, 2000, 2001 y 2002 fueron superiores en las revistas que más publican con respecto a las que publican un solo artículo, siendo las diferencias estadísticamente significativas para el F.I. de los años 1999 y 2000. En los años 1998, 2001 y 2002 la diferencia fue marginalmente significativa. El promedio del I.I. en el año 2002 no fue significativamente diferente entre las revistas que publicaron 12 ó más artículos y las que publicaron uno (Tabla 14).

Tabla 14. Promedio del Factor de Impacto (F.I.) e Índice de Inmediatez (I.I.) en las revistas que publicaron 12 ó más artículos, y en las que publicaron un artículo. Diferencias entre ambos grupos.

	Revistas que publicaron 12 ó más artículos	Revistas que publicaron 1 artículo	p^a
F.I.			
1998	2,28	1,56	0,066
1999	2,44	1,67	0,048
2000	2,58	1,75	0,037
2001	2,62	1,89	0,070
2002	2,72	1,99	0,065
I.I. 2002	0,41	0,37	0,640

^a Valor p para la diferencia de medias

Análisis de autores

1. Distribución de artículos por autor

El total de autores en los 7 años de estudio es de 8.887, de los cuales 6.458 tienen un artículo cada uno, mientras que un solo autor tiene 46 artículos (Tabla 15).

Tabla 15. Número de artículos por autor. Modelo de Lotka.

Número de artículos publicados (n)	Número de autores que publican n artículos	Número de autores teóricos $A_n=5.467 \times n^{-2,43}$	Número teórico de autores según Lotka $A_n=6.457 \times n^{-2}$
1	6.457	5.467	6.457
2	1.288	1.016,46	1.614,25
3	441	379,91	717,44
4	247	188,98	403,56
5	123	109,95	258,28
6	81	70,63	179,36
7	62	48,59	131,78
8	39	35,14	100,89
9	30	26,40	79,72
10	25	20,44	64,57
11	17	16,22	53,36
12	6	13,13	44,84
13	5	10,81	38,21
14	13	9,03	32,94
15	9	7,64	28,70
16	3	6,53	25,22
17	5	5,64	22,34
18	4	4,91	19,93
19	5	4,30	17,89
20	1	3,80	16,14
21	2	3,38	14,64
22	5	3,02	13,34
23	1	2,71	12,21
24	1	2,44	11,21
27	1	1,83	8,86
29	3	1,54	7,68
30	3	1,42	7,17
31	1	1,31	6,72
33	1	1,13	5,93
34	2	1,05	5,59
35	1	0,98	5,27
36	2	0,91	4,98
41	1	0,67	3,84
42	1	0,63	3,66
46	1	0,50	3,05
Total	8.887		

Tabla 16. Número de artículos de los autores más productivos.

Autor	Número de artículos
R. E. Peterson	46
J. P. Giesy	42
L. S. Birnbaum	41
O. Päpke	36
K. W. Schramm	36
A. Kettrup	35
K. Kannan	34
C. Tohyama	34
S. Safe	33
J. Rivera	31
J. L. Domingo	30
M. E. Hahn	30
J. Tuomisto	30
T. Iida	29
J. Nakanishi	29
M. Schuhmacher	29
T. A. Gasiewicz	27
S. Masunaga	24
K. K. Rozman	23
M. S. Denison	22
T. Matsueda	22
J. E. Michalek	22
D. W. Nebert	22
A. Schechter	22
A. Brouwer	21
C. R. Jefcoate	21
R. Pohjanvirta	20
J. Caixach	19
H. Hirakawa	19
D. G. Patterson Jr	19
T. Vartiainen	19
N. J. Walker	19
K. C. Jones	18
N. I. Kerkvliet	18
S. Sakai	18
M. Viluksela	18
P. Mocarelli	17
J. J. Ryan	17
J. J. Stegeman	17
M. van den Berg	17
J. Yonemoto	17
E. Eljarrat	16
H. Hakansson	16
L. L. Needham	16
M. J. DeVito	15
G. W. Lucier	15
F. Matsumura	15
J. Nagayama	15
G. H. Perdew	15
L. Poellinger	15
A. Puga	15
D. Schrenk	15
W. Z. Wu	15

El autor más prolífico es R. E. Peterson con 46 artículos, quien trabaja en el *Developmental and Molecular Toxicology Center and School of Pharmacy* de la Universidad de Wisconsin, en los EUA. El segundo autor más productivo, con 42 artículos es J. P. Giesy, que trabaja en el *Department of Zoology, National Food Safety and Toxicology Center, and Institute for Environmental Toxicology*, de la Universidad de Michigan, en los EUA también, y la tercera es L. S. Birnbaum, también con 41 artículos, quien trabaja en el *National Health and Environmental Effects Research Laboratory*, de la Agencia de Protección Medioambiental de los EUA. El cuarto autor, con 36 artículos publicados, es O. Pöpke cuyo centro de trabajo es el *ERGO Forschungsgesellschaft mbH*, de Hamburgo, Alemania, y también con 36 artículos, K. W. Schramm es el quinto y trabaja en el *GSF-National Research Center for Environment and Health*, del Instituto de Química Ecológica de Neuherberg, Alemania; A. Kettrup es el sexto,

Tabla 17. Centro de trabajo de los autores más productivos.

Autor	Lugar de trabajo	País
R. E. Peterson	Developmental and Molecular Toxicology Center and School of Pharmacy, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin	Estados Unidos
J. P. Giesy	Department of Zoology, National Food Safety and Toxicology Center, and Institute for Environmental Toxicology, Michigan State University	Estados Unidos
L. S. Birnbaum	National Health and Environmental Effects Research Laboratory, United States Environmental Protection Agency	Estados Unidos
O. Pöpke	ERGO Forschungsgesellschaft mbH, Hamburg	Alemania
K. W. Schramm	GSF-National Research Center for Environment and Health, Institute of Ecological Chemistry, Neuherberg	Alemania
A. Kettrup	Messrs. BONAIR Luftreinigungsgerate GmbH, Grobenzell	Suiza
K. Kannan	Department of Zoology, Michigan State University	Estados Unidos
C. Tohyama	Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies	Japón
S. Safe	Department of Veterinary Physiology and Pharmacology, Texas A&M University	Estados Unidos
J. Rivera	Laboratorio de Espectrometría de Masa, Departamento de Ecotecnología, C.I.D., Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Barcelona	España
J. L. Domingo	Laboratorio de Toxicología y Salud Medioambiental, Facultad de Medicina, Universidad Rovira i Virgili, Reus	España
M. E. Hahn	Biology Department, Woods Hole Oceanographic Institution, Woods Hole	Estados Unidos
T. Iida	Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences	Japón
J. Tuomisto	Laboratory of Toxicology, National Public Health Institute, Kuopio	Finlandia

con 35, K. Kannan, el séptimo con 34, y el octavo, también con 34, C. Tohyama; el noveno autor en publicaciones S. Safe, con 33 artículos y el décimo es un autor español, J. Rivera, cuyo centro de trabajo es el Laboratorio de Espectrometría de Masa, del Departamento de Ecotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en Barcelona (Tablas 16 y 17).

2. Estudio de la productividad de los autores

Como era de esperar en nuestro trabajo un número muy grande de autores publican un solo artículo en los siete años del estudio, y un número reducido de autores publican más de 14 artículos.

La productividad de los autores la medimos a partir de los logaritmos del número de artículos publicados por cada uno de ellos obteniendo el denominado *Índice de Productividad de Lotka* o *Índice de Productividad*. Con la aplicación del Modelo de Lotka modificado,

$$A_n = k \times n^{-\alpha}$$

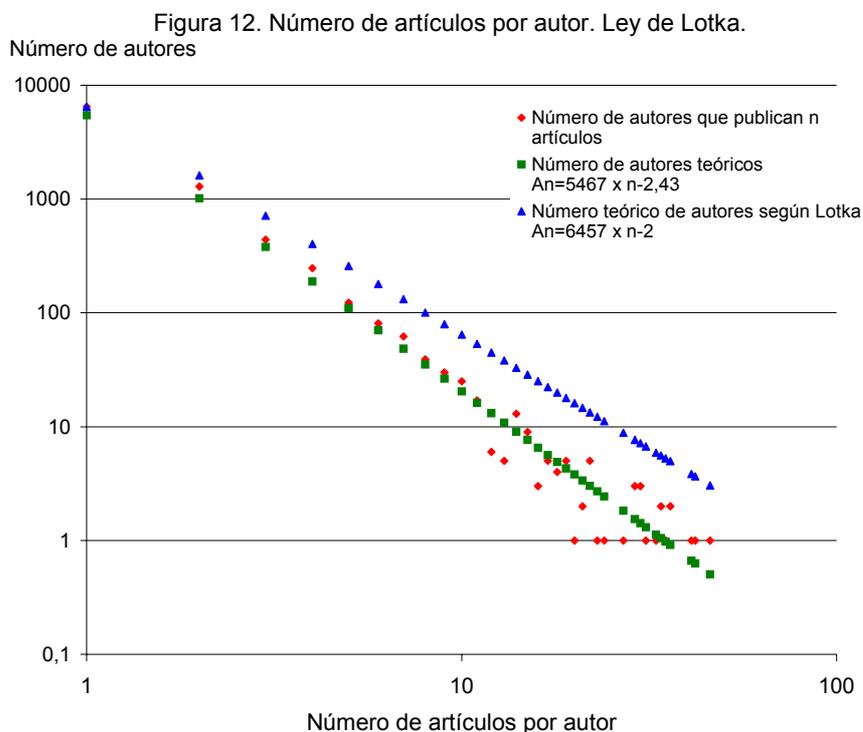
obtenemos los logaritmos neperianos del número de artículos por autor.

Tras la transformación logarítmica del número de autores y del número de artículos se hace una regresión lineal en la que la constante es K y el coeficiente β es el exponencial de n, es decir alfa. La constante k vale 5.467, un número similar al de autores que publican un solo artículo, y el coeficiente de correlación r es igual a 0,982. El α obtenido en este estudio es de $-2,43$; ajustándose así a la ecuación (Tabla 15) (Figura 12):

$$A_1 = 5.467 \times n^{-2,43}$$

El que el valor α sea diferente del de Lotka no sólo no es un error sino que es lo que ocurre en la mayor parte de los estudios realizados sobre la literatura médica. Y además es lógico, si se tiene en cuenta que, desde la

formulación original del modelo de Lotka en 1926, la colaboración en las publicaciones científicas se ha ido incrementando de forma evidente.¹⁰³



Basándose en estos Índices, los autores se distribuyen en tres grupos según su producción científica:

- Productores ocasionales, con un Índice de Productividad (IP) de 0.
- Productores Medios, con un IP entre 0 y 1.
- Grandes productores; con un IP igual o mayor de 1.

En este estudio, los Productores Ocasionales son los que tienen publicado un solo artículo, es decir 6.457 de los 8.887 autores del estudio son productores ocasionales, que representan un 72,66 % del total.

Los Productores Medios o Medianos son aquellos que tienen publicados entre 2 y 9 artículos, y son 2.311 autores, y suponen el 26,0 %. Los Grandes

Productores son aquellos que publicaron 10 ó más artículos, y son 119 autores, que suponen el 1,3 % restante del porcentaje de autores (Tabla 18).

Tabla 18. Índice de productividad de Lotka de los autores.

	Autores (%)
IP = 0	6.457 (72,66)
0 < IP < 1	2.311 (26,00)
IP > 1	119 (1,34)
Total	8.887 (100)

IP, índice de productividad.

3. Número de autores por las Zonas de Bradford

Los autores más productivos están bastante repartidos en todas las zonas, siendo las revistas de la Zona 5 las que recogen los artículos del mayor número de éstos, 95, seguidas por la Zona 4 con 84 (Tabla 19). Todos ellos publican en revistas de las demás zonas.

Tabla 19. Distribución de los autores según su publicación en las Zonas de Bradford y su Índice de Productividad (IP) de Lotka^a.

Zonas de Bradford	Índice de Productividad de Lotka			Total
	IP = 0	0 < IP < 1	IP ≥ 1	
Núcleo	620	549	65	1.234
Zona 1	590	649	83	1.322
Zona 2	754	648	76	1.478
Zona 3	850	694	81	1.625
Zona 4	747	553	84	1.384
Zona 5	1.052	686	95	1.833
Zona 6	1.076	605	69	1.750
Zona 7	768	364	36	1.168
Total	6.457	4.748	589	11.794

^a Cada autor puede publicar en más de una zona de Bradford

En cuanto a los de mediana productividad, publican más en las revistas de la Zona 5, con 686 autores.

Sobre los pequeños productores hay que reseñar que 620 de ellos también publican en la revista que compone el núcleo; 590 publican en las cuatro revistas que componen la Zona 1, y 754 en las que componen la Zona 2. Posteriormente, el número de autores que publican en las siguientes zonas concéntricas va aumentando.

Tabla 20. Distribución del número de autores por artículo publicado, en cada país.

País	Número de autores por artículo																				Total	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21		24
Estados Unidos	94	228	251	244	186	101	66	38	20	8	12	4	0	1	2	0	0	1	1	0	0	1.257
Japón	35	56	65	87	92	50	42	37	20	7	5	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	505
Alemania	20	38	45	43	41	26	16	11	6	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	250
Canadá	12	37	29	28	16	11	8	6	3	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	155
Reino Unido	13	23	39	28	18	8	6	4	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	142
España	5	11	22	20	36	18	9	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	126
Francia	4	7	12	28	19	17	13	7	2	3	1	3	1	0	1	0	1	1	0	0	0	120
Suecia	3	23	19	21	16	9	4	2	3	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	104
Italia	1	11	14	14	14	10	10	6	1	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	87
Finlandia	0	6	19	17	14	8	8	5	1	0	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	84
Holanda	4	5	12	15	12	4	8	8	0	6	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	77
China	0	4	13	19	14	13	8	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	74
Corea del Sur	4	9	13	11	13	8	2	7	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	74
Bélgica	4	10	10	12	6	5	6	1	5	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	62
Rusia	3	9	11	9	13	4	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59
Australia	0	13	14	8	7	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	47
Polonia	9	2	3	5	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28
Brasil	1	3	4	6	7	2	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	27
Taiwan	1	9	3	6	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27
India	2	5	10	4	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24
Suiza	1	2	3	4	5	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
México	0	4	3	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18
República checa	0	0	1	1	6	0	2	1	1	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	18
Austria	1	1	3	1	4	4	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
Dinamarca	1	2	5	4	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	16
Hungría	1	1	1	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
Noruega	1	4	1	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
Grecia	0	1	1	3	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Portugal	0	1	1	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
Turquía	0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Argentina	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Armenia	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Chile	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Croacia	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Kuwait	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Nigeria	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Sudáfrica	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Ucrania	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Egipto	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Hong Kong	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Irlanda	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Israel	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Libia	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Malasia	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Puerto Rico	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Singapur	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Uzbequistán	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Eslovaquia	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Eslovenia	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Irán	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Kazajstán	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Nueva Zelanda	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Tailandia	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Vietnam	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Yugoslavia	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Zimbabue	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Número y evolución cronológica de las firmas

Al estudiar el número de firmas por artículos y por país de publicación vemos que los EUA, que son los que más artículos aportan, son también los que tienen artículos firmados por un mayor número de colaboradores. En Holanda, un solo artículo está firmado por 24 autores (Tabla 20).

Son muy pocos los artículos firmados por un solo autor. Siguiendo los modelos de la producción científica, el número de autores de un artículo es cada vez mayor, así el año con mayor número de firmas es 2001, con 2.812. Le sigue el año 2002 con 2.793 firmas (Tabla 21).

Se mantiene una tendencia ascendente en el número de artículos por año, siendo el menos productivo el 1997 con 398 artículos y el más productivo el 2002 con 625 artículos.

La media del número de firmas por artículo en todo el estudio es 4,38 y de año en año el valor más alto encontrado corresponde al año 2003, con 4,59 firmas por trabajo (Tabla 21).

Las firmas de los artículos de este estudio van evolucionando a lo largo del mismo de forma creciente, encontrándonos sobre todo un aumento de la proporción de artículos firmados por 7 ó más autores (Figura 13) (Tabla 22).

Tabla 21. Número anual de firmas por artículo.

Año	Número de autores	Número de artículos	Número de firmas por artículo
1997	1.625	398	4,08
1998	1.928	440	4,38
1999	1.806	421	4,29
2000	2.088	495	4,22
2001	2.812	622	4,52
2002	2.793	625	4,47
2003	2.391	521	4,59
Total	15.443	3.522	4,38

Figura 13. Evolución cronológica de las firmas por artículo.

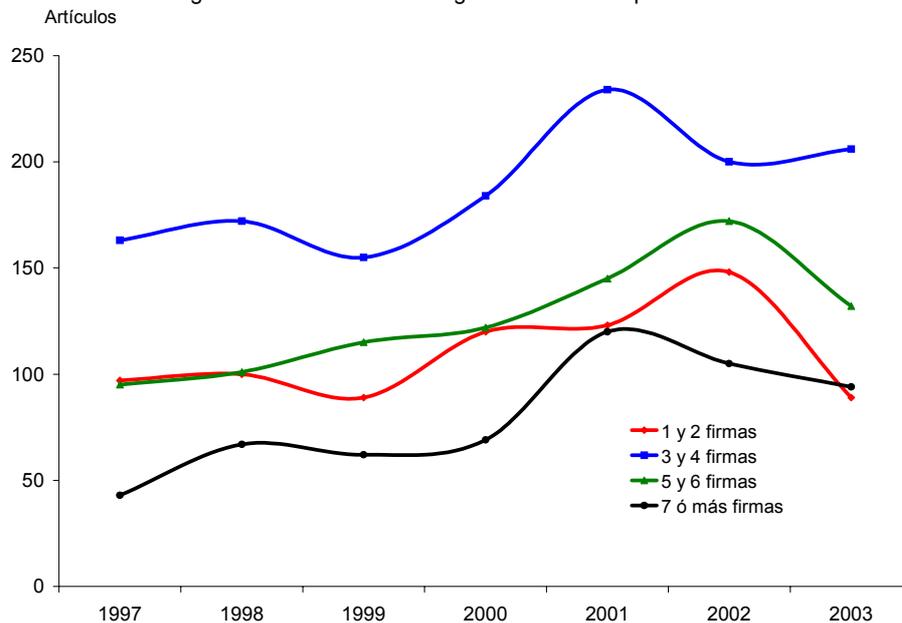


Tabla 22. Evolución cronológica de las firmas. Trabajo en equipo.

Número de firmas por artículo	1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		p ^a
	n	(%)													
1 y 2	97	(24,4)	100	(22,7)	89	(21,1)	120	(24,2)	123	(19,8)	148	(23,7)	89	(17,1)	0,039
3 y 4	163	(41,0)	172	(39,1)	155	(36,8)	184	(37,2)	234	(37,6)	200	(32,0)	206	(39,5)	0,120
5 y 6	95	(23,9)	101	(23,0)	115	(27,3)	122	(24,6)	145	(23,3)	172	(27,5)	132	(25,3)	0,341
7 ó más	43	(10,8)	67	(15,2)	62	(14,7)	69	(13,9)	120	(19,3)	105	(16,8)	94	(18,0)	0,001

^a Valor p para la prueba χ^2 de tendencia lineal de los porcentajes.

Durante todo el período estudiado predominan los artículos firmados por 3 ó 4 autores. La proporción de artículos firmados por 5 ó 6 autores también se mantiene estable a lo largo de todo el período. En los años 2000 y 2001, esta tendencia se hace más patente, disminuyendo los artículos firmados por 1 y 2 autores, y por más de 4.

Estudio de las citas

Se presentan las citaciones de cada uno de los 26 autores más prolíficos, aquellos que a lo largo de los siete años del estudio habían escrito una media de dos artículos anuales. Se han excluido de las citaciones aquellas que

correspondían a ellos mismos, es decir, las auto-citaciones, como recomienda la base de datos de la que se extrajo la información (Tabla 23). Así mismo se presentan las citas que recibieron los 26 autores elegidos de manera aleatoria entre todos los que tenían un solo artículo publicado (Tabla 24).

Tabla 23. Artículos publicados y citas recibidas en los años 2002 y 2003, y Factor de Impacto en el año 2004, de los autores más prolíficos.

Autor	2002-2003		2004
	Artículos	Citaciones	Factor de Impacto
D. W. Nebert	4	1.247	311,75
S. Safe	5	1.327	265,40
A. Brouwer	4	831	207,75
T. Iida	7	1.278	182,57
A. Kettrup	5	619	123,80
C. R. Jefcoate	3	367	122,33
J. Rivera	12	820	68,33
J. P. Giesy	18	1.099	61,06
L. S. Birnbaum	8	460	57,50
R. E. Peterson	18	928	51,56
K. Kannan	17	772	45,41
J. E. Michalek	4	153	38,25
M. S. Denison	9	331	36,78
T. Matsueda	2	72	36,00
J. Tuomisto	9	271	30,11
M. Schuhmacher	11	273	24,82
K. W. Schramm	7	172	24,57
M. E. Hahn	11	258	23,45
K. K. Rozman	4	90	22,50
T. A. Gasiewicz	9	190	21,11
J. L. Domingo	13	219	16,85
A. Schecter	9	139	15,44
O. Päpke	13	160	12,31
S. Masunaga	13	139	10,69
J. Nakanishi	15	157	10,47
C. Tohyama	22	204	9,27

El factor de impacto de un autor, como se explicó en la metodología, un concepto particular, presenta unos valores que sitúa a los autores en unas posiciones totalmente diferentes en cuanto a citas con respecto al número de artículos publicados.

Así, si R. E. Peterson era el autor más prolífico, por su impacto se coloca en el décimo lugar en el año 2004. D. W. Nebert, por el contrario, que se situaba

en la posición 23 en cuanto a artículos publicados se coloca en el primer lugar en cuanto a su impacto en el año 2004.

Tabla 24. Artículos publicados y citas recibidas en los años 2002 y 2003, y Factor de Impacto en el año 2004, de los autores menos prolíficos.

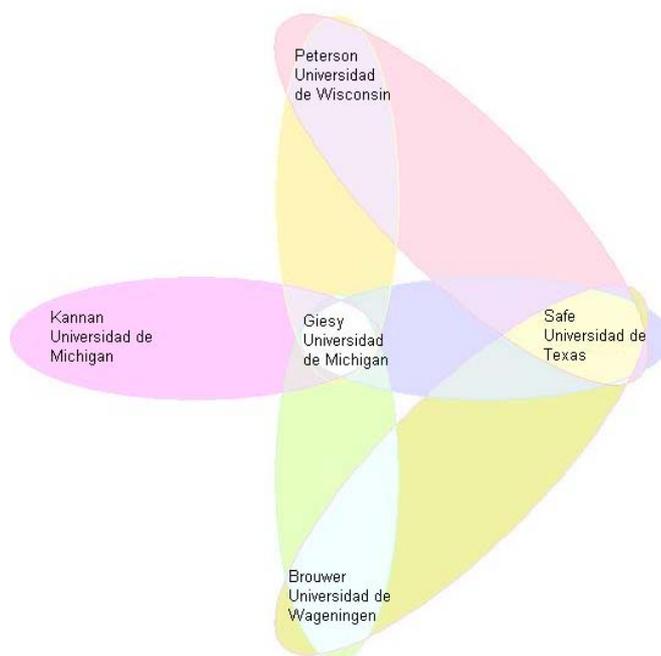
Autor	2002-2003		2004
	Artículos	Citaciones	Factor de Impacto
G. A. Stern	1	315	315
A. Lahm	1	248	248
T. Horinouchi	1	94	94
C. L. Wiseman	1	23	23
F. Boelaert	1	20	20
A. Behechti	1	15	15
J. Spacil	1	11	11
J. Yodoi	0	0	0
A. Lindenbaum	0	0	0
J. L. Tsai	0	0	0
S. Kapila	0	0	0
R. S. Cook	0	0	0
S. Sweitzer	0	0	0
S. Bayarri	0	0	0
P. Ramadoss	0	0	0
S. H. Rogers	0	0	0
W. Tumiatti	0	0	0
A. A. Petrosian	0	0	0
C. Garavaglia	0	0	0
P. C. Kulakosky	0	0	0
H. G. Neumann	0	0	0
T. von Schantz	0	0	0
S. D. Kim	0	0	0
B. Y. Bhagwat	1	0	0
T. B. Lamm	0	0	0
O. A. Korshunova	0	0	0

Algo llamativo es que de entre los autores que sólo tienen un artículo publicado a lo largo de los 7 años del estudio y que no tiene porqué coincidir con los que se analizan para el medir el impacto en el año 2004, pueden llegar a tener un factor de impacto mucho más alto que cualquiera de los autores de los más prolíficos, siempre y cuando los citen en muchas ocasiones, que es lo que ocurre por ejemplo con G.A. Stern (Tabla 24).

En cuanto al análisis de las citas de los autores que más artículos publican se encontraron varias asociaciones de dos autores que fueron citados

en un mismo artículo, juntos en numerosas ocasiones. Así, hubo 5 parejas de autores que, tanto en 2002 como 2003, fueron citados juntos más de 100 veces. Entre ellos destaca J. P. Giesy, de la Universidad de Michigan, que fue citado

Figura 14. Asociaciones de autores citados juntos más de 100 veces en los años 2002 y 2003 dentro del grupo de autores más prolíficos.



más de 100 veces junto con R. E. Peterson, K. Kannan, S. Safe y A. Brouwer (Figura 14). Se observa así mismo la concordancia de los lugares de trabajo de dos de estos autores.

Tabla 25. Parejas de autores citados juntos entre 50 y 100 veces en los años 2002 y 2003.

2002		2003	
R. E. Peterson	- L. S. Birnbaum	R. E. Peterson	- L. S. Birnbaum
R. E. Peterson	- A. Kettrup	R. E. Peterson	- M. S. Denison
R. E. Peterson	- M. S. Denison	R. E. Peterson	- A. Brouwer
R. E. Peterson	- A. Brouwer	J. P. Giesy	- L. S. Birnbaum
J. P. Giesy	- L. S. Birnbaum	L. S. Birnbaum	- S. Safe
J. P. Giesy	- M. S. Denison	L. S. Birnbaum	- A. Brouwer
L. S. Birnbaum	- S. Safe	S. Safe	- K. Kannan
L. S. Birnbaum	- A. Brouwer	S. Safe	- M. S. Denison
A. Kettrup	- K. W. Schramm	S. Safe	- D. W. Nebert
S. Safe	- M. S. Denison	A. Kettrup	- K. W. Schramm
S. Safe	- D. W. Nebert	M. S. Denison	- A. Brouwer
M. S. Denison	- A. Brouwer		

También hubo parejas de autores que fueron citados juntos entre 50 y 100 veces, concretamente 12 parejas en 2002 y 11 en el año 2003 (Tabla 25).

En los citados entre 50 y 100 veces conjuntamente no existe ninguna concordancia en el lugar de trabajo.

Dentro del grupo de autores menos prolíficos, solamente se encontraron 6 asociaciones en el año 2003 entre autores que fueron citados juntos. El autor J. Yodoi fue citado conjuntamente con otros dos autores P. Ramados y J. L. Tsai y otros cuatro autores fueron citados conjuntamente con otro autor de entre los menos prolíficos. No se encontró ninguna asociación entre los autores en el año 2002.

Control de calidad de la literatura sobre dioxinas

En el grupo de los autores más prolíficos el porcentaje de artículos con las seis secciones recomendadas por el *CIDRM*, es del 75 %, y en el grupo de artículos de autores con una publicación, del 90 %. La diferencia de porcentajes es del 15 %, con un intervalo de confianza del 95 % entre -8,1 y 38,1 %, y un valor p asociado igual a 0,212 (Tabla 26).

Tabla 26. Control de calidad. Porcentaje de publicaciones con todas las secciones recomendadas por el CIDRM.

Autores más prolíficos	Autores menos prolíficos	
%	%	p ^a
75	90	0,212

^a Valor p para la diferencia de proporciones

Indicadores sanitarios en los países con producción científica sobre el tema

Se presenta la incidencia y la mortalidad por género, por los cánceres en los que hay evidencia epidemiológica de su relación con las dioxinas, con los países productores de literatura científica sobre el tema (Tablas 27 y 28). El orden que se ha establecido es el número de publicaciones y en ellos tanto en la incidencia como en la mortalidad no se ve que el número de artículos publicados tenga una relación clara con una mayor tasa de incidencia de dichas enfermedades o de mortalidad por las mismas. Como se puede observar las tasas son muy diferentes según el género para todos los tipos de cánceres.

Japón, país que se encuentra en cuanto al número de publicaciones entre los 11 primeros, es el que presenta las tasas mas bajas de incidencia en prácticamente todos los tumores estudiados. Y lo mismo ocurre en lo referente a la mortalidad.

Los países con al menos un artículo publicado sobre dioxinas se clasifican geográficamente en las 6 regiones de la OMS para poder reconocer la carga de enfermedad que la OMS le adjudica a cada uno de ellos según el estrato de mortalidad que tengan (Tabla 29). Se describen las enfermedades que aparecen como causantes de la carga de enfermedad en los países que publican al menos un artículo sobre dioxinas. Se ordenan según el número de artículos publicados.

Tabla 27. Tasas de incidencia^a de los tumores relacionados con la exposición a dioxinas en los países que tienen restricciones al uso de cloro. Año 2000.

	Publicaciones	Mortalidad OMS ^b	Región ^c	Hombres			Mujeres			
				Linfoma no Hodgkin	Pulmón	Testículo	Linfoma no Hodgkin	Pulmón	Mama	Endometrio
Estados Unidos	1.257	1	AMR	13,12	58,56	3,99	10,88	33,97	91,39	15,52
Japón	505	1	WPR	7,35	40,26	1,32	4,22	12,09	31,38	4,45
Alemania	250	1	EUR	10,48	50,25	8,94	6,72	11,37	73,65	11,35
Canadá	155	1	AMR	14,61	55,08	3,92	10,84	30,24	81,78	14,94
Reino Unido	142	1	EUR	10,41	47,61	6,22	7,01	21,76	74,93	9,28
España	126	1	EUR	8,34	53,22	3,83	6,33	3,97	47,87	11,99
Francia	120	1	EUR	12,77	53,52	6,26	7,64	7,44	83,19	9,60
Suecia	104	1	EUR	10,58	21,41	6,22	7,76	12,09	81,03	15,18
Finlandia	87	1	EUR	12,37	36,83	2,82	8,99	8,86	78,38	14,23
Italia	84	1	EUR	12,28	59,41	5,80	8,07	9,02	64,87	16,45
Holanda	77	1	EUR	10,47	62,04	4,93	7,65	17,51	91,64	11,64
Bélgica	62	1	EUR	10,08	76,43	4,79	6,89	11,15	82,20	12,61
Rusia	59	3	EUR	6,01	74,86	6,43	3,52	7,61	45,78	10,11
Australia	47	1	WPR	14,44	59,19	5,67	10,75	17,48	82,74	10,63
Brasil	27	2	AMR	6,57	24,97	1,57	4,47	8,12	37,97	12,89
India	24	4	SEAR	3,16	9,04	0,62	1,70	1,95	19,10	1,67
Suiza	20	1	EUR	12,52	48,52	8,01	8,16	11,61	70,09	10,78
México	18	2	AMR	5,41	24,48	1,47	3,67	7,10	38,39	16,24
República checa	18	1	EUR	7,89	68,92	7,04	5,36	12,73	54,08	19,34
Austria	16	1	EUR	7,35	42,09	6,42	5,55	11,96	67,16	11,39
Dinamarca	16	1	EUR	9,74	46,82	10,40	7,02	27,71	86,15	13,12
Noruega	13	1	EUR	10,72	35,07	8,82	7,59	16,58	68,49	13,47
Grecia	10	1	EUR	5,60	55,79	3,69	3,25	8,32	47,57	6,42
Argentina	4	2	AMR	8,08	40,78	4,29	5,01	8,34	27,44	28,84
Singapur	2	1	WPR	7,50	47,51	1,05	4,55	18,89	15,93	8,16
Eslovaquia	1	2	EUR	6,44	68,49	5,74	4,40	8,99	45,61	16,83

^a Tasas por 100.000 personas-año, estandarizadas por la población estándar mundial

^b Mortalidad en cada país según la clasificación de la OMS

- 1: Muy baja mortalidad en niños y muy baja mortalidad en adultos
- 2: Baja mortalidad en niños y baja mortalidad en adultos
- 3: Baja mortalidad en niños y alta mortalidad en adultos
- 4: Alta mortalidad en niños y alta mortalidad en adultos
- 5: Muy alta mortalidad en niños y muy alta mortalidad en adultos

^c Región según clasificación de la OMS

- AFR: África
- AMR: Américas
- EMR: Este Mediterráneo
- EUR: Europa
- SEAR: Sudeste de Asia
- WPR: Pacífico Oeste

Tabla 28. Tasas de mortalidad^a de los tumores relacionados con la exposición a dioxinas en los países que tienen restricciones al uso de cloro. Año 2000.

	Publicaciones	Mortalidad ^b	Región ^c	Hombres			Mujeres			
				Linfoma no Hodgkin	Pulmón	Testículo	Linfoma no Hodgkin	Pulmón	Mama	Endometrio
Estados Unidos	1.257	1	AMR	7,06	53,15	0,24	4,74	27,16	21,22	2,01
Japón	505	1	WPR	3,95	40,17	0,04	2,13	9,61	7,72	1,25
Alemania	250	1	EUR	4,24	46,22	0,53	2,81	9,61	23,74	2,13
Canadá	155	1	AMR	6,12	50,37	0,22	4,34	25,04	22,75	1,81
Reino Unido	142	1	EUR	5,33	48,55	0,31	3,61	21,06	26,81	1,71
España	126	1	EUR	3,75	49,37	0,24	2,48	4,18	18,07	2,39
Francia	120	1	EUR	5,08	48,47	0,35	3,33	6,69	21,41	2,06
Suecia	104	1	EUR	5,45	22,64	0,30	3,55	12,59	17,48	2,05
Finlandia	87	1	EUR	5,88	41,24	0,15	4,22	7,37	17,89	2,53
Italia	84	1	EUR	4,64	52,59	0,25	3,31	8,24	20,66	2,30
Holanda	77	1	EUR	5,39	59,71	0,35	4,19	14,78	27,76	2,22
Bélgica	62	1	EUR	4,14	70,85	0,23	2,89	9,61	26,36	2,36
Rusia	59	3	EUR	3,04	68,16	0,71	1,55	6,79	16,72	2,56
Australia	47	1	WPR	6,59	36,21	0,22	4,55	14,03	19,74	1,64
Brasil	27	2	AMR	3,03	22,37	0,30	2,14	7,88	15,01	2,01
India	24	4	SEAR	2,48	8,44	0,34	1,33	1,81	9,91	0,53
Suiza	20	1	EUR	5,96	41,20	0,41	3,71	9,85	25,17	2,91
México	18	2	AMR	2,63	22,11	0,38	1,72	8,18	12,23	4,47
República checa	18	1	EUR	3,89	65,28	0,96	2,62	11,55	21,00	4,40
Austria	16	1	EUR	3,22	41,79	0,40	2,31	10,82	23,32	2,76
Dinamarca	16	1	EUR	5,07	50,03	0,65	2,99	26,66	29,16	2,44
Noruega	13	1	EUR	4,90	31,68	0,34	3,48	12,81	20,67	3,03
Grecia	10	1	EUR	1,80	50,02	0,25	1,01	7,35	16,66	1,15
Argentina	4	2	AMR	3,87	36,21	0,77	2,38	7,39	21,63	3,42
Singapur	2	1	WPR	4,26	45,15	0,11	2,46	17,66	15,63	0,93
Eslovaquia	1	2	EUR	3,27	60,66	0,73	1,67	6,79	18,40	5,22

^a Tasas por 100.000 personas-año, estandarizadas por la población estándar mundial

^b Mortalidad en cada país según la clasificación de la OMS

- 1: Muy baja mortalidad en niños y muy baja mortalidad en adultos
- 2: Baja mortalidad en niños y baja mortalidad en adultos
- 3: Baja mortalidad en niños y alta mortalidad en adultos
- 4: Alta mortalidad en niños y alta mortalidad en adultos
- 5: Muy alta mortalidad en niños y muy alta mortalidad en adultos

^c Región según clasificación de la OMS

- AFR: África
- AMR: Américas
- EMR: Este Mediterráneo
- EUR: Europa
- SEAR: Sudeste de Asia
- WPR: Pacífico Oeste

Tabla 29. Tres primeras causas de carga de enfermedad en los países con restricciones al uso de cloro.

	Publicaciones	Mortalidad ^a	Región ^b	Causas de carga de enfermedad por grupos de enfermedades					
				Neuropsi- quiátricas	Cardiovas- culares	Neoplasias malignas	Infecciosas y parasitarias	Enfermedad isquémica del corazón	Accidentes
Estados Unidos	1.257	1	EUR	1	2	3			
Japón	505	1	WPR	1	3	2			
Alemania	250	1	EUR	1	2	3			
Canadá	155	1	EUR	1	2	3			
Reino Unido	142	1	AMR	1	2	3			
España	126	1	EUR	1	2	3			
Francia	120	1	EUR	1	2	3			
Suecia	104	1	AMR	1	2	3			
Finlandia	87	1	EUR	1	2	3			
Italia	84	1	EUR	1	2	3			
Holanda	77	1	EUR	1	2	3			
Bélgica	62	1	EUR	1	2	3			
Rusia	59	3	EUR	2	1				3
Australia	47	1	WPR	1	3	2			
Brasil	27	2	EUR	1	3		2		
India	24	4	EUR	3	2		1		
Suiza	20	1	EUR	1	2	3			
México	18	2	WPR	1	3		2		
República checa	18	1	EUR	1	2	3			
Austria	16	1	EUR	1	2	3			
Dinamarca	16	1	AMR	1	2	3			
Noruega	13	1	AMR	1	2	3			
Grecia	10	1	EUR	1	2	3			
Argentina	4	2	AMR	1	3		2		
Singapur	2	1	EUR	1	3	2			
Eslovaquia	1	2	SEAR	2	1			3	

^a Mortalidad en cada país según la clasificación de la OMS

- 1: Muy baja mortalidad en niños y muy baja mortalidad en
- 2: Baja mortalidad en niños y baja mortalidad en adultos
- 3: Baja mortalidad en niños y alta mortalidad en adultos
- 4: Alta mortalidad en niños y alta mortalidad en adultos
- 5: Muy alta mortalidad en niños y muy alta mortalidad en adultos

^b Región según clasificación de la OMS

- AFR: África
- AMR: Américas
- EMR: Este Mediterráneo
- EUR: Europa
- SEAR: Sudeste de Asia
- WPR: Pacífico Oeste

Dentro de los países de la Región Europea, que es en la región en la que se encuentran un mayor número de países con empresas con restricciones de cloro, los hay pertenecientes a los dos primeros estratos de mortalidad, es decir:

muy baja mortalidad en niños y muy baja mortalidad en adultos, y baja mortalidad en niños y baja mortalidad en adultos. Las enfermedades que causan mayor carga de enfermedad entre los más desarrollados, los de la primera categoría de mortalidad, son las del Grupo II, y las categorías responsables de esta carga de enfermedad son: Enfermedades neuropsiquiátricas, Enfermedades cardiovasculares y Neoplasias malignas. En los que pertenecen al segundo estrato de mortalidad, que se corresponden con los países pertenecientes a la extinta Unión Soviética, las tres enfermedades que por orden de importancia causan más mortalidad son: Enfermedades cardiovasculares, Enfermedades neuropsiquiátricas y Enfermedad isquémica del corazón. Hay tres países que pertenecen al tercer estrato de mortalidad de la OMS en esta región, y a diferencia de las anteriores la tercera causa de carga de enfermedad la producen los accidentes.

Lo mismo ocurre en los países de la Región de las Américas, los hay pertenecientes al estrato primero y al segundo de mortalidad. Los del primer estrato tienen una distribución de carga de enfermedad similar a los de su mismo estrato en la Región Europea, son países con un desarrollo industrial y económico similar. Sin embargo los países de esta región pertenecientes al segundo estrato, entre los cuales se encuentra México y Chile, tienen como segunda causa de enfermedad las Enfermedades infecciosas y parasitarias, como primera causa siguen siendo las neuropsiquiátricas y como tercera causa las cardiovasculares.

Esta última distribución de carga de enfermedad, del segundo estrato de la región americana se repite en los países con producción científica sobre el tema que pertenecen a la Región del Este del Mediterráneo: Libia, Kuwait e Irán. Un único país en esta Región se encuentra en el cuarto estrato de mortalidad: con alta mortalidad en niños y alta mortalidad en adultos, que es Egipto, y las

enfermedades que más carga de enfermedad producen son: las infecciosas, las neuropsiquiátricas y las condiciones perinatales.

En la Región africana en la que hay tres países productores de artículos, uno de ellos perteneciente al cuarto estrato: Nigeria y los otros 2, al quinto estrato de mortalidad, y sus enfermedades correspondientes son: las infecciosas y parasitarias, la malaria y el VIH/SIDA, y las infecciosas y parasitarias el VIH/SIDA y la malaria, respectivamente.

Los países pertenecientes a la Región del sudeste de Asia, pertenecen a los estratos primero y segundo, pero sus enfermedades no son exactamente iguales a las de la región europea. Las enfermedades que producen más carga en los países del primer estrato son: las neuropsiquiátricas, las neoplasias malignas y las enfermedades cardiovasculares, y en el segundo estrato, en lugar de las neoplasias en segundo lugar se encuentran los accidentes.

Pertenecientes a la región del sudeste asiático, Tailandia y la India, pertenecen al segundo y al cuarto estrato, siendo las enfermedades principales en Tailandia: las infecciosas y parasitarias, las neuropsiquiátricas y las cardiovasculares y en la India cambian el orden de las dos últimas.

Se describen a continuación, las subcategorías que incluyen las categorías citadas anteriormente que causan la carga de enfermedad en estos países.

La categoría de enfermedades infecciosas y parasitarias, subcategoría del Grupo I incluye las siguientes enfermedades: Tuberculosis, ETS, SIDA, Diarreas, Enfermedades inmunoprevenibles, Meningitis bacterianas, Hepatitis B y C, y otras.

Dentro del Grupo II se encuentra como categoría los Tumores malignos que incluyen como subcategorías el de: Boca, Orofaringe, Esófago, Estómago, Colón/Recto, Hígado, Páncreas, Laringe, Bronquios y pulmón, Melanoma, otros Tumores de piel, Mama, Cuello Uterino, Cuerpo del útero, Ovario, Próstata, Vejiga, Linfoma, Mieloma, Leucemia, Encéfalo, Riñón, Vesícula, Hueso y cartílagos, Tiroides, Otros tumores malignos.

También dentro del Grupo II se encuentran como categoría las enfermedades neuropsiquiátricas, que incluyen como subcategorías: la depresión unipolar, Transtornos bipolares, Esquizofrenia, Epilepsia, Alcoholismo, Demencia, Parkinson, Esclerosis múltiple, Adicción a drogas, Trastorno de estrés postraumático, Trastornos obsesivos-compulsivos, Ataques de pánico, Enfermedad de la neurona motora, Otras neuropsiquiátricas.

Otra de las categorías del Grupo II es el de las enfermedades cardiovasculares, cuyas subcategorías incluyen: Cardiopatía reumática, Cardiopatía isquémica, Enfermedad cerebrovascular, Enfermedades inflamatorias del corazón, Cardiopatía hipertensiva, Otras cardiovasculares.

Y por último las categorías del Grupo III: Accidentes No intencionales: Accidentes de circulación, Envenenamiento accidental, Caídas, Accidentes de trabajo, Fuego, Ahogamiento, Otros accidentes.

DISCUSIÓN

Sobre la producción de artículos

La evolución cronológica de la literatura acerca de las dioxinas adopta una imagen que se comporta según los postulados científicos de Price (Figuras 1-3), sobre el crecimiento exponencial de la literatura. Señala Price en su teoría que la forma real de crecimiento de la ciencia corresponde a una curva logística a la que se ajusta el crecimiento, tanto demográfico como de otros fenómenos naturales.¹⁰

En este estudio observamos que la producción científica sobre dioxinas, según los datos de *PubMed*, sigue aumentando de año en año. No ocurre lo mismo en el estudio obtenido en la base de datos del Índice Médico Español (IME). Sin embargo el hecho de ser un estudio limitado a un período de tiempo corto no permite que se puedan extraer conclusiones definitivas.

El hecho de encontrar artículos en español en *PubMed (Medline)* indica que la base de datos IME, no recoge toda la publicación española o al menos no está actualizada, que parece lo más real. Y esto puede estar en relación con los criterios de evaluación de organismos e instituciones públicas de considerar superior cualquier artículo que se publique en el extranjero. De ahí, que los autores tiendan a dirigir a revistas extranjeras su producción y a las nacionales lo que aquellas rechazan, provocando con ello que la literatura española sea de segunda fila. Y otra cuestión importante sobre la base de datos española es que no es de libre acceso, hay que pagar por acceder a su información y esto condiciona al autor a la hora de decidir a dónde envía sus publicaciones, buscando, como es de suponer, ser leído. Esto hace que la literatura española no se use y en ciencia, lo que no se usa no existe.

En los 42 años de análisis se aprecia cómo la literatura sobre dioxinas sigue creciendo desde sus orígenes. Los determinantes de este crecimiento pueden estar en el interés que para la seguridad alimentaria de la población ofrecen estos compuestos,¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ pero probablemente, estén más en relación con la propia autonomía de crecimiento de la lógica científica o con la tendencia creciente de la base de datos en sí misma, es decir, *PubMed*, que crece día a día, año tras año, en prácticamente todas las áreas científicas. De hecho al observar el crecimiento anual de esta base de datos desde principios de los 60, inicio de este estudio, podemos ver el gran paralelismo existente (Figura 4).

Como ya se comentó en la introducción, las dioxinas son compuestos clorados que están muy presentes en nuestra sociedad, dada la ubicuidad de la industria del cloro.¹ Las incineradoras, que son las grandes productoras de dioxinas, lejos de eliminarse se siguen instalando, pese a los accidentes que han ocasionado pero modernizándose, pues las actuales están sometidas a una legislación bastante estricta.^{2,48-56} La responsabilidad de grandes contaminaciones ambientales y la fuerte legislación a la que están sometidas desencadena una creciente producción de trabajos científicos para eliminar estos problemas. Esto ocurre en los países altamente industrializados, que mantienen sus límites dentro de lo legislado, sin embargo muchas de estas firmas producen y operan en países en desarrollo, donde el coste por la contaminación ambiental es menor.⁴⁸⁻⁵⁶ Es decir, la literatura científica crece al ritmo de la contaminación causada por los accidentes industriales y por las exigencias tras la alarma social creada por estos compuestos. A partir de 1976 se dispara la producción de forma importante, en respuesta al accidente de Seveso, el más grande de la historia.^{2,33,108} (Figura 3)

En los últimos 7 años (1997-2003) fueron publicados el 40 % de todos los artículos sobre dioxinas, el mismo porcentaje que durante los primeros 30 años

de literatura sobre el tema, desde 1962. Se observa una tendencia creciente de estas publicaciones y no parece que la tendencia vaya a cambiar por el momento. Similar tendencia se observa en el resto de las áreas de publicación de *PubMed*.

Se puede apreciar como la evolución del número de artículos en nuestro estudio, pasa en siete años de 398 a 521 por año (Figura 5), con un pico en los años 2001 y 2002 (Figura 1), que puede ser una respuesta a la crisis por el problema de las granjas de pollos en Bélgica y demás expresiones de contaminación alimentaria.^{109,110} Los años 2001 y 2002 representan un 17,7 % cada uno del total de la literatura de este estudio, es decir casi un cuarto, 6 puntos por encima del primer año del estudio.

Distribución del número de publicaciones por países

Dado que la base de datos usada es norteamericana, parece normal que el grueso de los artículos pertenezcan autores que trabajan en EUA (Figura 6, Tabla 1).

Sin embargo, cuando se calcula el porcentaje de artículos en relación al número de habitantes del país de donde trabajan sus autores, los porcentajes cambian y también el lugar que ocupan los países (Tablas 1 y 2). Así, en EUA, pese a tener el mayor número de artículos, al tener tanta población se reduce el número de publicaciones y pasa a ocupar el cuarto lugar. En esta clasificación es Finlandia quien ocupa el primer lugar de producción.

Ocurre lo mismo cuando se calcula el porcentaje de artículos por mil médicos. No son los países más industrializados los que están a la cabeza, sino los que probablemente hayan dedicado un mayor gasto a la sanidad. Así, de nuevo Finlandia es el primer país en producción científica sobre el tema si lo

analizamos desde esta perspectiva, seguido de Suecia, país con características similares, en donde el Estado de Bienestar se instauró más precozmente que en otros países. Los EUA pasan a ocupar el sexto lugar de producción, distanciándose tanto del primer puesto cuando sólo se habla de número de publicaciones. La sanidad en los EUA es privada, eso determinará el acceso de la población y que por lo tanto el número de médicos no sea mayor que la demanda existente.

Parece importante reseñar que países que se vieron afectados recientemente con contaminaciones por estos compuestos no son los que más publican. Entre estos países, Bélgica, y Francia, con las crisis que se citaron en la introducción y que más ampliamente se describen en el Anexo 1.^{109,110}

Resulta también curioso el caso de Canadá, que ocupa en este período de 7 años de estudio el cuarto lugar en cuanto a número de artículos por población y por mil médicos y el cuarto también por número de artículos publicados, y que fue un gran productor de información acerca de estos compuestos.⁵⁷ Canadá fue uno de los países pioneros en la introducción de la incineración para eliminación de los residuos sólidos urbanos. Cuando empezaron a aparecer los primeros estudios de estos compuestos como posibles productores de cáncer se fueron eliminando y modernizando las incineradoras hasta conseguir reducir una parte importante de la contaminación.^{111,112}

Japón fue un país bastante castigado por la contaminación por estos compuestos; numerosos accidentes industriales que exponen en primera instancia a los trabajadores y posteriormente, a la población en general por la acumulación de estos compuestos en los pescados, base de su alimentación da constancia de ello.¹ Actualmente es de los países más productores en el tema, en los siete años de estudio. Pasa del segundo lugar, en valores absolutos, al

séptimo en relación a su población y al quinto en cuanto al porcentaje de artículos por mil médicos.

En relación con la distribución del número de artículos por país y por año de publicación (Tabla 1) se observa el caso de Bélgica, que tras la gran alarma en junio de 1999 aumenta considerablemente el número de publicaciones, pasando de 2 a 6 en ese mismo año, 1999, y hasta 25 en el año 2002. No ocurre lo mismo en Francia, pues tras la alarma en enero de 1998, con la contaminación de la leche, se publican 17 artículos ese año, aumentando los dos años siguientes pero posteriormente disminuye hasta el final del estudio, lo que la coloca en el séptimo lugar de producción.

De esta distribución de la producción por países se puede ver la consolidación de EUA como un productor importante, pues lejos de disminuir las publicaciones anuales, aumentan salvo en el último año del estudio, que es el de menor producción. Hay que tener en cuenta que el clasificar por lugar de trabajo del primer autor, puede infraestimar a países cuyos autores figuren en los artículos en lugares diferentes al primero.

Este sesgo a favor de EUA plantea la limitación de haber utilizado la base de datos que recoge documentos relacionados con ciencias de la salud, ya que puede que en este tema se publique también en otras áreas, dada la importancia que a todos los niveles ha suscitado en los últimos años, por ejemplo a nivel político, a nivel de la agricultura, pesca y alimentación, o ambiental. Asimismo, ONG's que se dedican a la salvaguardia del medio ambiente, como es el caso de *Greenpeace*, publican informes relevantes que no están recogidos en esta base de datos.

Pero de todas formas, también es cierto que a pesar de poder incorporar los resultados obtenidos con la consulta de otras bases de datos como *Chemical*

Abstracts, *Biological Abstracts*, etc, el sesgo seguiría existiendo por concurrir los mismos problemas. Sólo si se ampliaran con registros como el del *CNSR* francés o el *Referative Journal* ruso se podría compensar este sesgo.

Distribución del idioma de publicación

El idioma de publicación de los artículos sobre esta materia está sujeto al de la revista de publicación. Dado que la mayoría de ellas pertenecen a los EUA, al igual que la mayoría de los artículos vienen de allí, es normal que el 95,74 % de los artículos estén escritos en inglés (Tabla 3). Son quince los diferentes idiomas que figuran en esta base de datos y son 55 los países de donde se recogieron las publicaciones; es decir, más de la mitad de los países publican en inglés, y la mayoría pertenecen a la Unión Europea (Figura 6). Esto nos lleva a pensar, unido a las conclusiones obtenidas del resto de estudios bibliométricos sobre la producción científica médica mundial, que en el campo de las ciencias sanitarias se ha consolidado ya el inglés como idioma. Y en relación al uso del idioma en la base de datos que estamos utilizando los porcentajes son similares en todas las áreas de estudio.

Aunque la mayoría de las publicaciones, como se observó, pertenecen a países de habla inglesa, las que no pertenecen no usan sus lenguas en las publicaciones. De hecho, 1.607 artículos pertenecen a países de habla inglesa y 3.372 artículos están escritos en este idioma. Sin embargo, observando la evolución de las publicaciones por año según el idioma de publicación no vemos una clara diferencia, que nos permita decir que ahora se escribe en inglés pero que al principio de este período se hacía en la lengua propia de cada país.

El segundo idioma de publicación pero solamente con el 1,42 % de los artículos publicados es el japonés (Figura 9). Resulta extraño que el tercero sea

el ruso y el cuarto el chino, pues pese a ser países en donde ha avanzado con gran intensidad la industrialización, tienen una gran parte de la población todavía en condiciones desfavorecidas. No parece que sea en estos países en donde la contaminación por estas sustancias cause mayor problema.

Sólo figuran cuatro artículos en castellano, de entre los 126 artículos escritos por autores españoles que aparecen en la literatura. Esto no quiere decir que sólo se hayan escrito 4 artículos en castellano sobre el tema en estos cinco años, sino que, probablemente los artículos españoles tengan difusión por otros medios que no están recogidos en *PubMed*, revistas de ámbito únicamente español, el ámbito universitario, administrativo, etc.

Distribución de artículos en revistas (Modelo de Bradford)

Los 3.522 artículos encontrados están repartidos en 641 revistas de forma desigual; 313 revistas albergan sólo un artículo que hable de dioxinas entre los años de estudio, 1997 a 2003, y en el otro extremo una sola revista tiene 446 artículos (Tabla 5).

Ya hemos comentado cómo Bradford describió la teoría según la cual las revistas podían distribuirse en zonas concéntricas de mayor a menor contenido de artículos sobre un tema, y cómo esta decreciente cantidad de artículos por bloques de revistas seguía una regularidad expresable matemáticamente, su ley de la dispersión de la literatura científica. Este modelo implica que cuando se escriben los primeros trabajos sobre un tema, son sometidos a una pequeña selección por las revistas apropiadas. Las revistas inicialmente escogidas atraen cada vez más trabajos a medida que el tema se desarrolla, pero simultáneamente otras revistas comienzan a publicar sus primeros trabajos sobre el tema. Si el tema continúa creciendo, aparece el núcleo de revistas,

integrado por las más productivas en trabajos acerca de la materia. Cuando esto ocurre, aumenta la presión del nuevo tema sobre dichas revistas hasta que se imponen restricciones.⁶

La Constante de Bradford, que es una constante multiplicadora, aplicable al número de revistas de cada zona, va disminuyendo conforme avanzan las zonas (Tabla 12). La representación gráfica (Figuras 10 y 12) presenta una curva ascendente. Como podemos observar, este comportamiento se adapta perfectamente a lo que describió Bradford. Por tanto este estudio es una representación bastante aproximada de lo que ocurre en otros temas de las ciencias.⁶

Bradford formuló de diferente manera la representación gráfica de los datos, utilizando el logaritmo en base 10 del número de revistas y el porcentaje acumulado de artículos para ver como se comportan las publicaciones científicas a lo largo de la historia y vio como seguían una línea ascendente, que es lo que podemos observar en nuestro estudio (Figura 12).

Análisis de los autores y de las firmas

En relación al número de firmas, existen 15.443 firmas en los siete años del estudio. El número de firmas ha ido aumentando anualmente, lo que da constancia de la importancia del tema, puesto que 42 años después del primer artículo, el número de autores que escriben sobre el tema sigue creciendo.

La teoría científica explica el aumento de firmas por trabajo como un mayor apoyo económico a la investigación, así como por la necesidad de mayor colaboración al exigir mayor complejidad y multidisciplinariedad. También pueden darse otras razones para este aumento. Puede deberse a la permisividad de las revistas a la hora del número de firmas que aceptan para

publicar un trabajo, a la necesidad de publicación de todos los investigadores para mejorar el expediente, a las prácticas de complacencia por parte de los equipos científicos. Todo ello implicaría que el número máximo de autores permitido en una revista se va a completar siempre. En otras ocasiones, la jerarquía laboral impone la presencia de las firmas de los más destacados; y a veces la firma de algún investigador con prestigio puede ayudar a la publicación en ciertas revistas.

Un punto importante en cuanto a las firmas es el cociente entre el número de firmas y el número de artículos, como indicador de la magnitud del trabajo en equipo (Tablas 21 y 22). La media de firmas por trabajo a lo largo de los siete años estudiados es de 4,38, aunque la mayoría de los artículos están firmados por 3 ó 4 autores. Lo importante que hay que remarcar es que esta tendencia al trabajo en equipo ha ido aumentando en los siete años del estudio, desde 4,08 a 4,59 en el último año. Esto indica que la colaboración entre los autores se va consolidando y que el apoyo económico a la investigación es mayor.

La diferencia entre el indicador de autores por trabajo y el de número de firmas por trabajo proporciona una medida de la tendencia a la colaboración de los autores. Mientras el índice autor / trabajo es 2,52 el de firmas / trabajo es 4,38.

Análisis de la productividad de los autores

La productividad de los autores es uno de los indicadores más adecuados para caracterizar la actividad científica de una determinada especialidad médica, estimada a partir del número de artículos publicados por cada autor, así como a partir del modelo bibliométrico propuesto por Lotka para dicho análisis.

Lotka estableció como único requisito para poder demostrar que existe relación ente el número de autores que publican n artículos y el número de artículos por autor, que la bibliografía analizada fuera lo más amplia posible y cubriera un período de tiempo suficiente.¹¹³

La ecuación y la distribución gráfica muestra una situación no habitual: un defecto de autores en casi todas las categorías de productividad, más acusado en el grupo de los más productivos.

Comprobamos con los resultados obtenidos, la concordancia entre la distribución autores/trabajo que es de 2,52 y el modelo propuesto por Lotka con un $\alpha = 2$, que en nuestro estudio es un $\alpha = 2,43$ debido a la limitación del tiempo de estudio, menos de 10 años.

Con esta clasificación de autores en pequeños, medianos y grandes productores se define el Índice de Transitoriedad descrito por Price que es equivalente al porcentaje de autores con un IP de 0, un 72,66 %.

Este índice es un indicador bibliométrico importante a la hora de comparar el grado de consolidación de las diversas disciplinas científicas.¹¹⁴ En este estudio es alto, en relación con la historia de la literatura sobre estos productos. Uno de los argumentos que parece razonable es que la alarma social producida en este último período de tiempo motivó e impulsó el estudio desde todas las áreas comprometidas, y en los diversos países, lo que origina focos de estudio en universidades, laboratorios y otras instituciones, en donde se enmarcarían los autores ocasionales. Por otro lado y con más fuerza se van consolidando los grupos de colaboración como pasa en otras materias.

La representación del Modelo de Lotka (Figura 13) se ajusta a los postulados de este autor, con la consideración de haber obtenido un exponente

mayor que 2, lo cual se traduce en definitiva en que los grandes productores son deficitarios con respecto al modelo teórico.¹¹⁴

Según su productividad, también podemos clasificar a los autores según las zonas de Bradford a partir de las revistas en las que publiquen. Observamos que los autores más productivos están bastante repartidos y que todos ellos publican en las revistas de todas las zonas (Tabla19). Lejos de lo que se podría pensar, que todos ellos publicaran en la revista *Chemosphere* que compone el núcleo, el autor más productivo por ejemplo no publicó ningún artículo en la misma.

En cuanto a los de mediana productividad prefieren las revistas de las Zonas 3 y 5 disminuyendo en las siguientes zonas, no sin dejar de publicar en las anteriores, es algo que parece razonable, son medianos productores y publican cuando pueden en las revistas de más reclamo.

Los pequeños productores publican más en las revistas de la Zonas 5, 6 y 7, pero 620 de los autores que tienen sólo un artículo lo tienen en *Chemosphere*, la revista que compone el núcleo. Lo más probable es que sea en colaboración con alguno de los grandes productores. Parece razonable que la gran mayoría de los autores que sólo tienen un artículo publicado sean en revistas que sólo hayan publicado un artículo o alguno más.

Número de autores por artículo en cada país

EUA es el país con más artículos, también es el país con más autores y con más firmas por artículo; considerando que el país que figura en la base de datos es el de la editorial de la revista, muchos de los autores no norteamericanos pasarán a contabilizar como si lo fueran. El promedio de firmas por artículo de los EUA (4,06), es representativo del de todos los países (4,38).

En los países que contribuyen con pocos artículos al grueso de las publicaciones, la mayoría están firmados por un número pequeño de autores, entre uno y dos. Dado los pocos artículos de cada país es difícil extraer conclusiones definitivas.

Evolución cronológica de las firmas / trabajo en equipo

Al agrupar el número de firmas de los artículos por año de publicación se observa la tendencia de la evolución del trabajo en equipo (Figura 14).

Al principio del estudio los artículos firmados por 1 ó 2 autores eran el 25 %, disminuyendo al final del estudio a menos del 20 %. Ocurre lo contrario con aquellos trabajos firmados por 7 o más autores, que al principio del estudio eran los menos frecuentes y pasan al final del estudio a ser casi un 20 %, duplicándose.

El porcentaje de artículos firmados por 3 ó 4 autores y por 5 ó 6 autores se mantiene constante a lo largo de todo el estudio.

Como ocurre en otras disciplinas científicas, se observa la tendencia a la publicación en conjunto y sobre todo, de más de 7 autores. También puede indicar esto que se van consolidando grupos de trabajo.

La consolidación de estos grupos y las normas impuestas por las revistas en cuanto a número de firmantes o dirección que debe aparecer, dificultó la búsqueda de los lugares de trabajo de los autores más productivos. Sólo O. Pöpke entre los 10 primeros figura como único autor de un artículo y por lo tanto primero. Todos los demás figuran casi siempre en puestos intermedios o en último lugar, lo cual puede hacer pensar o dudar de la participación activa en el desarrollo del artículo.

Estudio de las citas

El factor de impacto de los autores extraído del estudio de las citas, hace pensar que autores poco prolíficos pueden destacar más incluso que los muy prolíficos, al escribir un artículo sobre el tema, de tanta importancia que sea necesario citarlo cada vez que se hable del mismo. Se puede pensar por ejemplo, en artículos de revisión o en descubrimientos que cambien los conocimientos actuales.

Sin embargo el uso de este indicador hay que hacerlo con cautela, debido a que su descripción y uso está pensado para el cálculo del factor de impacto de las revistas. De esta manera podemos caer en la tentación de interpretarlo de la misma manera, cuando no significan lo mismo. El Factor de impacto de las principales revistas puede encontrarse en la Base de Datos *Journal Citation Reports de ISI*[®], disponible en la página de internet <http://www.isiknowledge.com>.

Una de las limitaciones importantes que tiene el uso de la base de datos de *Science Citation Index-Expanded (SCI-E)*, para buscar las citas de los autores que publican sobre dioxinas, es que es una base de datos diferente a la de origen de nuestro estudio, que es *PubMed*, y que puede no recoger el mismo número de revistas en sus archivos. Y de hecho así es, *SCI-E* está compuesta de prácticamente el doble de revistas que *PubMed*, al no incluir solamente revistas de ciencias médicas, aunque este tipo de revistas es menos numerosas que en *PubMed*. Sin embargo al tratarse de un tema bastante relacionado con la salud, se puede pensar que salvo cuestiones sociales o políticas que no recogería *PubMed*, pero que tampoco lo haría *SCI-E*, al tener una base de datos propia de estos temas, no se debe estar cometiendo un error demasiado grande como para anular los resultados.

En el estudio de las citaciones de los autores más y menos prolíficos se observa que tanto a unos como a otros las citaciones son abundantes. Hay diferencia en el mayor número de autores citados entre los más y los menos productivos, pero una vez que los citan no hay diferencias claras, incluso a alguno de los pequeños productores; aquellos que en los 7 años del estudio habían publicado un único artículo; reciben más citas que algunos de los más prolíficos.

Del estudio de las citaciones y los lugares de trabajo de los autores más prolíficos, se observa la concordancia del lugar de trabajo solamente entre dos de ellos; lo cual explica que sean citados en conjunto.

Del grupo siguiente de los autores citados en conjunto, entre 50 y 100 veces, no se encontraron concordancias, pero uno de los autores no firma como primer autor en ninguno de los artículos, de ahí que no se pueda conocer la dirección del lugar de trabajo y no se pueda establecer su concordancia.

Esta es una de las limitaciones de este estudio, a través de los artículos de las revistas sólo podemos conocer el lugar de trabajo del primer firmante, y a veces ocurre que el primer firmante no es el originario del trabajo sino el más importante en el equipo.

Seglen había demostrado que a título individual había una baja correlación entre las citas que reciben los autores y las revistas donde publican asegurando que tanto los autores muy citados como los poco citados obtienen sus citas con independencia de la revista en la que publiquen. Este estudio no se ha realizado con tanta exactitud, se analizaron las citaciones a través del F.I. de las revistas que más artículos publicaron sobre el tema, y las citaciones de los autores más prolíficos, y cuáles de esos autores publicaban en la revista que

ocupa el núcleo de Bradford y cuales en las siguientes zonas. Pero de este análisis no se pueden extraer este tipo de conclusiones.⁵⁸

Control de calidad de la literatura sobre dioxinas

La calidad de los artículos no depende tanto de los autores que publican más o menos, como de lo exigente que sea la revista a la hora de la elección de los artículos a publicar. De ahí que en el análisis de los artículos entre los autores más productivos y los menos productivos no haya diferencias significativas en la comparación de proporciones. Se puede concluir que no hay evidencia significativa para decir que estos artículos sean diferentes en cuanto a la calidad, entre los artículos de los autores más y menos productivos.^(47,60-103)

Las exigencias a la hora de publicar un artículo se van haciendo cada vez más duras, para adaptarse a las normativas que expone el *CIDRM*. Cuántas más revistas se adapten a estas normas, más exigencia crearán en las que aún no lo están para poder competir en cuanto a la calidad de sus publicaciones. Si alguna revista dejara de ser exigente los artículos que no se aceptaran en otras revistas, acabarían publicados en ella.

Estudio de la morbi-mortalidad y de la carga de enfermedad en los países en los que hay alguna publicación sobre dioxinas.

En la distribución de la incidencia y de la mortalidad por los cánceres en los que hay evidencia científica de la asociación entre la exposición a dioxinas y su presencia no se aprecian diferencias claras según la distribución del número de artículos, que pudiera hacer pensar que aquellos que más publican son los que más problema tienen con la contaminación.

En lo referente a la carga de enfermedad, sin dar valores se han mostrado las tres enfermedades que producen mayor carga según la *OMS* en

cada uno de estos países. La presencia de estas enfermedades que en global podemos resumir como neuropsiquiátricas, cardiovasculares y neoplasias por este orden, parecen tener otros factores que las provocan antes que pensar en la contaminación.^{16,19,20}

Puede llamar la atención que la primera causa de enfermedad en los países desarrollados sea las enfermedades neuropsiquiátricas, la explicación se encuentra en las enfermedades que componen este epígrafe, en donde encontramos al lado de la depresión y de la esquizofrenia a todo tipo de demencias y a la enfermedad de Parkinson, muy frecuentes actualmente en la población anciana. El aumento de la esperanza de vida, acompañado del aumento de calidad de vida, favorece la prevalencia de enfermedades crónicas, a veces relacionadas con la edad.

Se está trabajando actualmente en la asociación entre la contaminación por dioxinas y la presencia de enfermedades cardiovasculares,¹⁵ pero existen tantos factores ya conocidos y muy presentes en el mundo desarrollado que tienen relación clara con esta enfermedad, que intentar demostrar que el aumento de estas enfermedades en los países que más publican se debe a los compuestos organoclorados sería totalmente erróneo.

En cuanto a la tercera y a veces segunda causa de enfermedad en estos países, los procesos cancerígenos, tenemos la limitación de que el epígrafe es demasiado amplio para pensar que el aumento en estos lugares es a expensas de los tumores que tienen relación con las dioxinas.

Por todo ello debemos concluir que hay muchos otros factores, también relacionados con la industrialización, que pueden estar provocando esta clasificación de la carga de enfermedad en estos países que publican al menos un artículo sobre dioxinas y no otras.

CONCLUSIONES

- 1.- Se confirma la primera hipótesis de que la evolución de las publicaciones científicas sobre dioxinas se ajusta a las leyes de la literatura científica, con tendencia creciente desde el primer artículo aparecido en el año 1962, ajustándose al Modelo de Price. Esta misma tendencia se observa en el período de estudio del presente trabajo, persistiendo el aumento año a año. Se consolida por tanto la autonomía del tema de las dioxinas dentro de la publicación científica.
- 2.- La base de datos española, Índice Médico Español, apenas recoge información sobre el tema, siendo dos de los tres artículos presentes en ella de fechas antiguas; el último se recoge asimismo en la base de datos de *PubMed*.
- 3.- Pese a que la base de datos utilizada, *PubMed*, recoge todo lo aparecido en *Medline* y en otras bases de datos, sólo trata ciencias biomédicas. Al considerar que las dioxinas no sólo son un problema médico sino también social que afecta a facetas de la vida política, y social, creemos que hay información importante que no se contempla en este estudio, y otra a la que no se puede acceder a través de bases de datos.
- 4.- La gran mayoría de los artículos pertenecen a autores cuyos centros de trabajo están en el país de origen de la base de datos. Esto se correlaciona con la evolución actual de la base de datos en todas las materias, y con la preponderancia del idioma de publicación de los artículos, el inglés.
- 5.- Se confirma la hipótesis de mayor número de artículos en los países más industrializados y en los que más gasto dedican a la investigación por contar con una gran infraestructura.

- 6.- Hay una revista que destaca en frecuencia con respecto a las demás, que es *Chemosphere*, con 446 artículos y que se convierte por lo tanto en el núcleo de Bradford. Confirmando la segunda hipótesis, también las 4 revistas que componen la zona 1, pertenecen al campo de la toxicología y del medio ambiente.
- 7.- Se confirma la hipótesis de la diferencia de las revistas en cuanto al número de artículos publicados, medido a través del Factor de impacto medido por JCR, que va aumentando cada año del estudio; es decir el tema de las dioxinas adquiere más importancia. Dicho factor de impacto es más frecuente entre las revistas que publican más de 12 artículos que entre las que publican uno solo; así como en las revistas que publican 12 números anuales.
- 8.- El estudio de los autores se ajusta parcialmente a la Ley de Lotka, obteniendo como es habitual un alfa mayor del de su formulación, por ser el número de grandes productores inferior al previsto en su modelo. También es inferior el número de medianos productores lo cual nos puede indicar que el tema es de tanta actualidad que muchos investigan sobre él, es decir los productores ocasionales (con un $IP=0$), pero son muy pocos los especialistas que se dediquen en concreto o en particular a este tema. Se confirma lo que ocurre en las demás disciplinas científicas, la adaptación de la productividad de los autores al modelo presentado por Lotka.
- 9.- El número tan alto de firmas, 15.443, nos indica la colaboración que hay sobre el tema a la hora de publicar. Se observa que se van consolidando los trabajos en equipo y que los artículos firmados por más de 7 autores son los que predominan al final del estudio.

- 10.- Los autores más prolíficos no figuran como primeros firmantes de los artículos, esto puede ser debido a las pautas de los equipos de colaboración, en los que habitualmente dan cabida de forma normal a todos los miembros del equipo, sobre todo al jefe, no siendo necesariamente el que más trabaje en el artículo.
- 11.- Los autores más prolíficos son más citados que los que escriben un solo artículo. Y entre ellos, hay autores a los que en conjunto los citan con más frecuencia y dos de ellos comparten lugar de trabajo. El haber realizado el estudio de las citas con una base de datos diferentes, pero la única disponible, no anula los resultados, sobre todo cuando se observa que el origen de ambas bases de datos es el mismo, ambas se ubican en los EUA y ambas utilizan unilateralmente la misma fuente para las revistas que recogen.
- 12.- Se confirma la hipótesis de que la calidad de los artículos no difiere entre los autores más o menos prolíficos, parece estar más en relación con las exigencias de las revistas a la hora de aceptar los artículos para su publicación.
- 13.- También se confirma la hipótesis de la no-relación entre la publicación de artículos sobre dioxinas en los países que lo hacen y una mayor prevalencia o incidencia de ciertos cánceres en los que sí existe evidencia epidemiológica de la relación por la contaminación por dioxinas. Parece obedecer más a la capacidad y a la potencia de las estructuras científicas de dichos países a la hora de la publicación científica que a una necesidad de explicación de padecer ciertas enfermedades.
- 14.- Las enfermedades que más carga de enfermedad producen en los países productores de literatura sobre el tema, neuropsiquiátricas, cardiovasculares

y los cánceres, probablemente se deben a la presencia de otros factores, algunos de ellos ya descritos y otros todavía en estudio, más que a la contaminación por estos compuestos, que pudiendo colaborar no pueden explicar por ellos mismos la preponderancia de estas enfermedades.

ANEXO 1: ACCIDENTES

Los accidentes causantes de contaminación por dioxinas se han sucedido a lo largo de la historia, aumentando de manera significativa a partir de 1950.

El primero de ellos ocurrió en Alemania en 1910, donde una explosión expuso a 5 trabajadores a la contaminación por clorofenoles, con afectación dérmica en dos de ellos.¹

En los Estados Unidos de América (EUA), en 1949 se produjo un envenenamiento tras un accidente industrial, debido a la formación de tetracloro-di-benzo-dioxinas (TCDD) que ocurrió tras reacción isotérmica descontrolada durante la formación de ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T). Afectó a 228 personas que se encontraban en el edificio. La clínica que presentaron consistió en cloracné, vómitos, cefaleas, dolores musculares severos, fatiga, inestabilidad e intolerancia al frío.¹

En 1953 en Hamburgo (Alemania), la BASF, industria que producía herbicidas desde 1951, causó una enorme contaminación con TCDD. Trabajaban en la producción de triclorofenol; 2,4,5-T, hexaclorociclohexano (HCH) y lindane. Se estudió, 36 años después del incidente, la salud del 97,1% de los trabajadores.¹¹⁵ Se entrevistó a personal que había estado contratado al menos tres meses consecutivos entre el 1 de enero de 1952 y el 31 de diciembre de 1984. En la planta trabajaban 1.583 personas, 1.184 hombres y 399 mujeres. Se realizó un estudio de la incidencia de cáncer mediante entrevistas médicas e informes de necropsias, y se comparó con la mortalidad por cáncer en la población general (a través del registro de mortalidad estandarizada en el Oeste de Alemania). Sin embargo los datos obtenidos no aclaraban la sospecha y se decidió por tanto usar como control un grupo de trabajadores de una industria que suministraba gas en Hamburgo, compuesto por 3.417 trabajadores. El

estudio se realizó en el mismo período y se observaron 1.220 muertes. La única diferencia entre ambas cohortes (expuestos y no expuestos) era que los trabajadores de la última industria habían ocupado su cargo al menos 10 años consecutivos, mientras que los trabajadores de la industria de herbicidas habían trabajado sólo 3 meses seguidos (al menos). Se notificaron 367 muertes entre los expuestos de la industria de herbicidas (313 hombres y 54 mujeres). Siete de éstas fueron de etiología desconocida. Neoplasias malignas fueron las causantes de 93 muertes entre los hombres y 20 entre las mujeres. Se evidenció una clara relación con el cáncer de mama, Razón de mortalidad estandarizada (SMR): 2,15. En cuanto a las neoplasias masculinas se observaron doce tipos diferentes: próstata, vejiga, suelo de la boca, laringe, colon, recto, bronquios, epiteloma espinocelular, melanoma, linfoma no Hodgkin, linfoma y síndrome mieloproliferativo. Se observó una clara relación entre la incidencia del cáncer y la cantidad de años trabajados en la empresa, así como el momento del inicio, pues a partir de 1955, se redujo el peligro, al disminuir los gases tóxicos eliminados.^{29,41,48}

Otro grave accidente fue el ocurrido en Fukuoka, Yusho, Japón, en octubre de 1968. Una fábrica encargada de la producción de transformadores eléctricos, para lo cual utilizaban policloro-bifenilos, contaminó grandes extensiones de terreno de cultivo de arroz, que fue ingerido durante 11 meses por los habitantes de la zona. Fueron reconocidas por el Estado más de 1.800 víctimas. Este es el mejor ejemplo descrito de exposición de población general al 2,3,4,7,8-PCDFs. La población estuvo expuesta a unas concentraciones de 6.9 µg/kg, muy superior a las concentraciones consideradas permisibles. Los efectos de mayor relevancia fueron las alteraciones dermatológicas, tipo cloracné, y problemas respiratorios como el asma. La población más afectada fue la infantil, y los hijos de madres expuestas durante la gestación. Se observó un déficit de

memoria en los niños entre los 7 meses y los 4 años, además de alteraciones endocrinas como déficit de hormonas tiroideas y supresión de células T. Dos décadas después de la exposición se demuestra la existencia de cáncer en relación con la exposición, y en los análisis persisten las concentraciones altas del 2,3,7,8-PCDF en sangre, debido a su escasa eliminación.¹¹⁶ Se observó un aumento de la mortalidad debida al cáncer (36 % de muertes en 1996). Se diagnosticó un importante número de carcinomas testiculares, casos de criptorquidia y alteraciones en la fertilidad (las dioxinas ocupan los receptores de los estrógenos, necesarios para la correcta maduración de los espermatozoides).

En 1979 una epidemia de cloracné afectó al centro de Taiwán (Yu-Cheng). Se relacionó de nuevo con el consumo de aceite de arroz contaminado con PCB's.¹

El accidente más nombrado en la literatura es el ocurrido el 10 de julio de 1976 en Seveso, Italia. Fue el momento de mayor exposición del ser humano a dioxinas de manera accidental (esta concentración se superó en la guerra de Vietnam, en la década de los 60). Los hechos fueron los siguientes: en la tarde del día 9, una autoclave se relleno de tetraclorobenzol, soda y etilenglicol para obtener triclorofenol. Durante su tratamiento, la temperatura que alcanza normalmente valores de 170°, ascendió a 350° C, lo cual produjo la apertura de la válvula de seguridad y se eliminó al ambiente una nube de productos tóxicos, entre ellos dioxinas (2,3,7,8-TCDD), extendiéndose por un área de 30 km en las cercanías de Milán. Dieciséis días más tarde se cierra la fábrica, declarándose responsable de dicha contaminación a una sustancia, la 2,3,7,8-TCDD, accidentalmente producida durante la síntesis del triclorofenol.¹ La planta contaba con 176 trabajadores que fueron examinados de 3 a 4 semanas después del accidente. Un trabajador presentó patología dérmica (cloracné) y en los demás aparecieron signos tales como alteraciones de enzimas hepáticas,

que no se relacionaron con la exposición en un principio, pero que en estudios posteriores sí se pudo demostrar dicha relación.

Los niños nacidos en un período cercano al accidente mostraron alteraciones dermatológicas (tipo cloracné), neuropatías periféricas e inducción de enzimas hepáticas. En los niños con cloracné se observaron concentraciones de la 2,3,7,8-TCDD en lípidos de 56 ppt (partes por trillón), mientras que en los adultos el valor para la aparición de cloracné estuvo entre 1.170-10.400 ppt.¹¹⁷ Un estudio que se extendió desde enero de 1977 a diciembre de 1986 puso de manifiesto la patología encontrada en las poblaciones afectadas en el grupo de edad entre 20 y 74 años. Para dicho estudio se hizo una clasificación de la población según la cercanía de su vivienda a la industria en tres grupos.

En el grupo A, que era la población más cercana al área contaminada y que por lo tanto, fue evacuada inmediatamente, se estudió a 724 personas. El valor de TCDD en suelo alcanzaba los 15,5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Se observaron 14 casos de cáncer, siete en mujeres y siete en hombres. Ninguno de estos 14 casos había padecido cloracné.

El grupo B lo componía la población de un área de más de 10 km de distancia, y fueron claramente los más afectados, pese a que en el primer momento no se temió por su salud. Se estudiaron 4.824 personas. El nivel de TCDD en suelo alcanzó los 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Aparecieron 112 casos de cáncer: 36 en mujeres y 76 en varones. En este grupo es donde sí prevaleció la patología cancerígena, y dentro de ellos el sarcoma de partes blandas fue el tumor más frecuente, aunque muchos estudios citan el carcinoma hepático como el primero dentro de la población masculina y el de vesícula y tracto biliar en la población femenina. Se observó un aumento con respecto a la población general de las neoplasias hematológicas, excluyendo el mieloma múltiple. Continúan los

estudios en esta población y en la segunda década tras el accidente se mantiene la idea de que es la que presenta el mayor número de casos de cáncer y otras patologías (también se ha observado que hay un aumento de la mortalidad por problemas cardiovasculares con respecto a la mortalidad nacional).¹⁵

Se diferenció otro área, la *R*, que incluía la población que vivía en un radio de más de 20 km de la industria (31.647 personas), en la que se observaron concentraciones de TCDD que no alcanzaban los 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. En mujeres se detectó un aumento del sarcoma de partes blandas (2 casos, RR: 1,5) no tan llamativo como en el grupo B, y tres casos de carcinomas parenquimatosos. Aparecieron dos casos de carcinoma nasal y un aumento de sarcoma de partes blandas en los varones, pero una disminución de los valores esperados de cáncer hepático.

Un nuevo estudio, realizado en el grupo de edad de entre 0 y 19 años y con una recogida de información que abarcaba al 99 % de la población expuesta, observó un aumento de patología tiroidea (adenoma folicular o carcinoma folicular), tomando como referencia la población general. Se citó también la aparición de cáncer de estómago y dos casos aislados de carcinoma de ovario. Un estudio exhaustivo de la mortalidad en este grupo de edad, en 19.637 casos, observó que los niños que se habían alejado del lugar en el momento del accidente, presentaron un número mayor de accidentes y de cánceres en general del que se había esperado. Se incluían en el estudio las neoplasias malignas y los tumores benignos de hígado, vejiga, y sistema nervioso central. Se encontraron 38 casos de muerte por anomalías congénitas en la población más afectada. Sólo en un grupo de 186 personas se presencié cloracné, y fueron los que no presentaron cáncer en las siguientes etapas. Se observaron 5 muertes por leucemia^{33,118}

La ONG Greenpeace alertó, en marzo de 1997, de un caso de cáncer de estómago desarrollado en una mujer de 52 años tras el accidente de Seveso. Se le recogieron muestras de sangre donde se analizaron las concentraciones de dioxinas, obteniéndose unas concentraciones muy elevadas pese al tiempo transcurrido^{33,119}

En Sevilla, España, en 1982 una familia consumió aceite contaminado con PCDD/PCDF. Dicho aceite fue almacenado en unos recipientes de plástico que previamente habían contenido hexaclorobenceno y policlorobenceno. La clínica, mantenida durante un año común a toda la familia, consistió en cloracné generalizado, hiperpigmentación, edema de párpados, vómitos, y problemas renales. La madre parió un niño que presentó convulsiones hasta que se retiró la lactancia materna, y presentó a la larga un problema de crecimiento.²

Otro accidente que alertó a la población fue el de una contaminación de la alimentación de un colegio en Chicago: el pollo que ingerían contenía concentraciones de dioxinas mucho mayores de las permitidas en los Estados Unidos en 1997.¹²⁰

En junio de 1999 la contaminación de 980 granjas de aves y reses belgas mantiene en alerta a la comunidad internacional y a los gobiernos implicados en el accidente. Los hechos fueron los siguientes: en enero se detecta una contaminación aislada por dioxina en unos piensos para alimentación de ganado (pollos, cerdos, etc.) en una granja del norte del país. En la investigación se reconoce la contaminación de los animales alimentados con esos piensos y la extensión al resto de granjas a través de los piensos. El origen partía de una empresa que procesaba grasas para piensos y lo que había ocurrido es que las habían reutilizado; otra versión dice que los tanques de suministro de las grasas estaban contaminados con PCBs.^{109,110} La alerta y eliminación de los productos

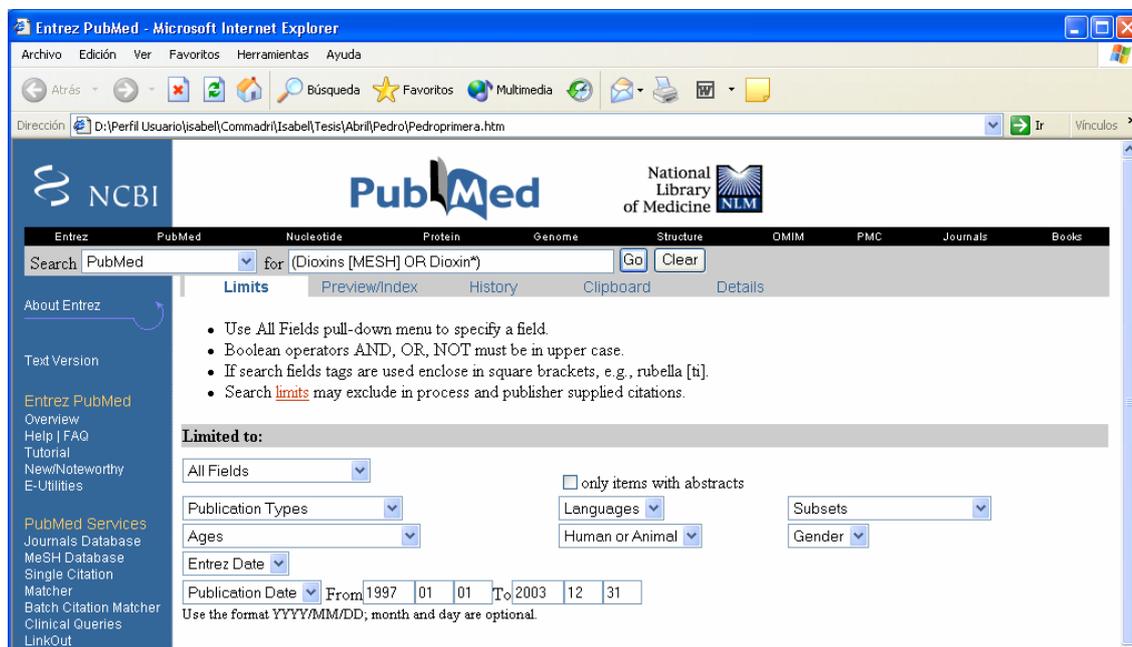
contaminados para consumo humano por parte del Ministerio de Sanidad no llega hasta finales de mayo. Y a principios de junio se dictan medidas cautelares para la eliminación de productos que pudieran estar contaminados, estudiados también por el Comité Científico de la Comisión Europea.

Hay que destacar, no como accidente sino como incidente intencionado, la exposición a la que se vieron sometidos los vietnamitas y que también afectó a los militares americanos en la Guerra del Vietnam. El producto implicado es el *Agente Naranja*, que es una mezcla de ácido 2,4-diclorofenoxiacético y ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (agente naranja). Entre 1960 y 1965 la contaminación fue mínima, pero a partir de entonces fue aumentando progresivamente y en total, la superficie contaminada fue de 1.680.320 hectáreas. Se midieron las concentraciones de TCDD en leche materna y en distintos alimentos, como por ejemplo, el pescado en el Sur del Vietnam, y se utilizó la leche materna de población general de los EUA como control, demostrándose las altas concentraciones de dicho compuesto en la leche de madres vietnamitas. Se encontraron altas concentraciones de TCDD en todos los alimentos ingeridos por estas poblaciones en los años siguientes. Asimismo, se han descrito alteraciones morfológicas y genéticas, como abortos espontáneos, alteraciones en la fertilidad o malformaciones fetales que persisten hoy en día.

En los soldados de las fuerzas aéreas norteamericanas, la USAF (United States Air Force) se realiza un estudio epidemiológico en 1979, sin evidencia clara de la relación entre los efectos que presentaban y su participación en la propagación de dicho herbicida. Otros estudios se realizaron después de éste, similares y con similares resultados. Sin embargo, se publicó un estudio en 1997 que pone de manifiesto el incremento en la incidencia de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de la insulina. Se estudiaba en ellos a las familias de los participantes en la Guerra.^{1,118,121}

ANEXO 2: CREACIÓN DE BASES DE DATOS EN REFERENCE MANAGER

1.- Se ha realizado una búsqueda en *PubMed*, con los siguientes datos:



Entrez PubMed - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Dirección D:\Perfil Usuario\isabel\Commadri\Isabel\Tesis\Abril\Pedro\Pedroprimera.htm

NCBI PubMed National Library of Medicine NLM

Entrez PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search PubMed for (Dioxins [MESH] OR Dioxin*) Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

- Use All Fields pull-down menu to specify a field.
- Boolean operators AND, OR, NOT must be in upper case.
- If search fields tags are used enclose in square brackets, e.g., rubella [ti].
- Search [limits](#) may exclude in process and publisher supplied citations.

Limited to:

All Fields only items with abstracts

Publication Types Languages Subsets

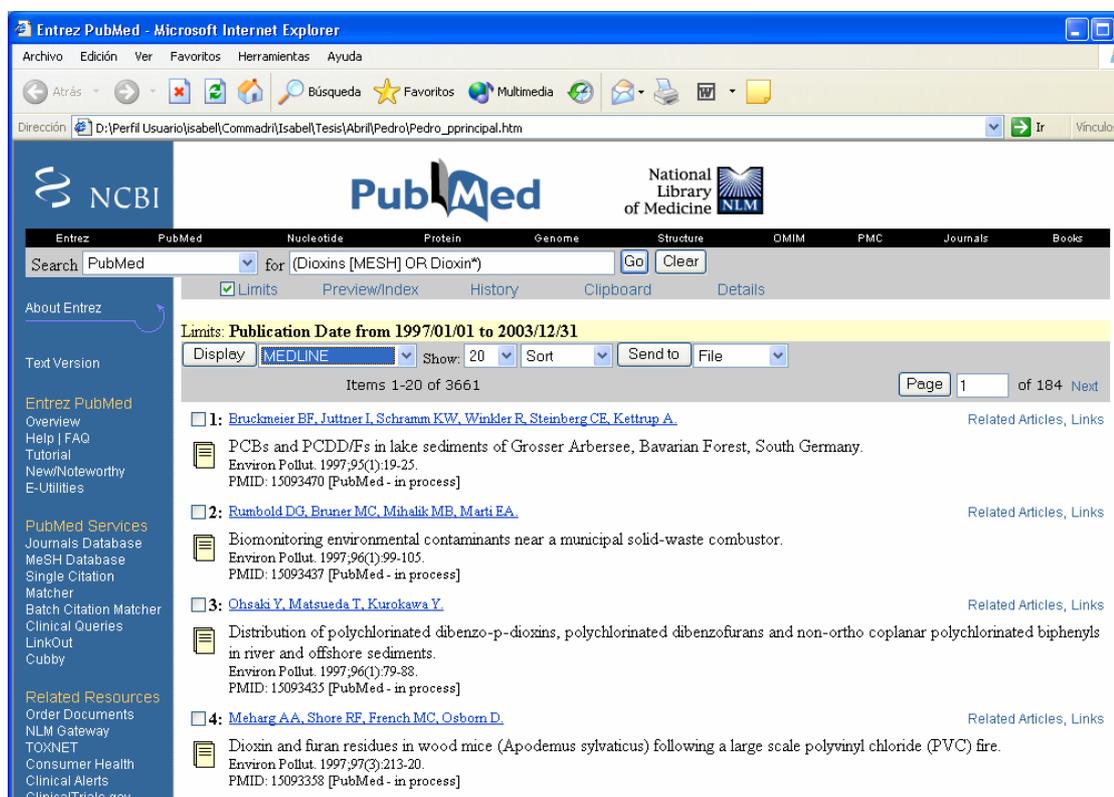
Ages Human or Animal Gender

Entrez Date

Publication Date From 1997 01 01 To 2003 12 31

Use the format YYYY/MM/DD; month and day are optional.

El resultado de la búsqueda que fue el siguiente:



Entrez PubMed - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Dirección D:\Perfil Usuario\isabel\Commadri\Isabel\Tesis\Abril\Pedro\Pedro_principal.htm

NCBI PubMed National Library of Medicine NLM

Entrez PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search PubMed for (Dioxins [MESH] OR Dioxin*) Go Clear

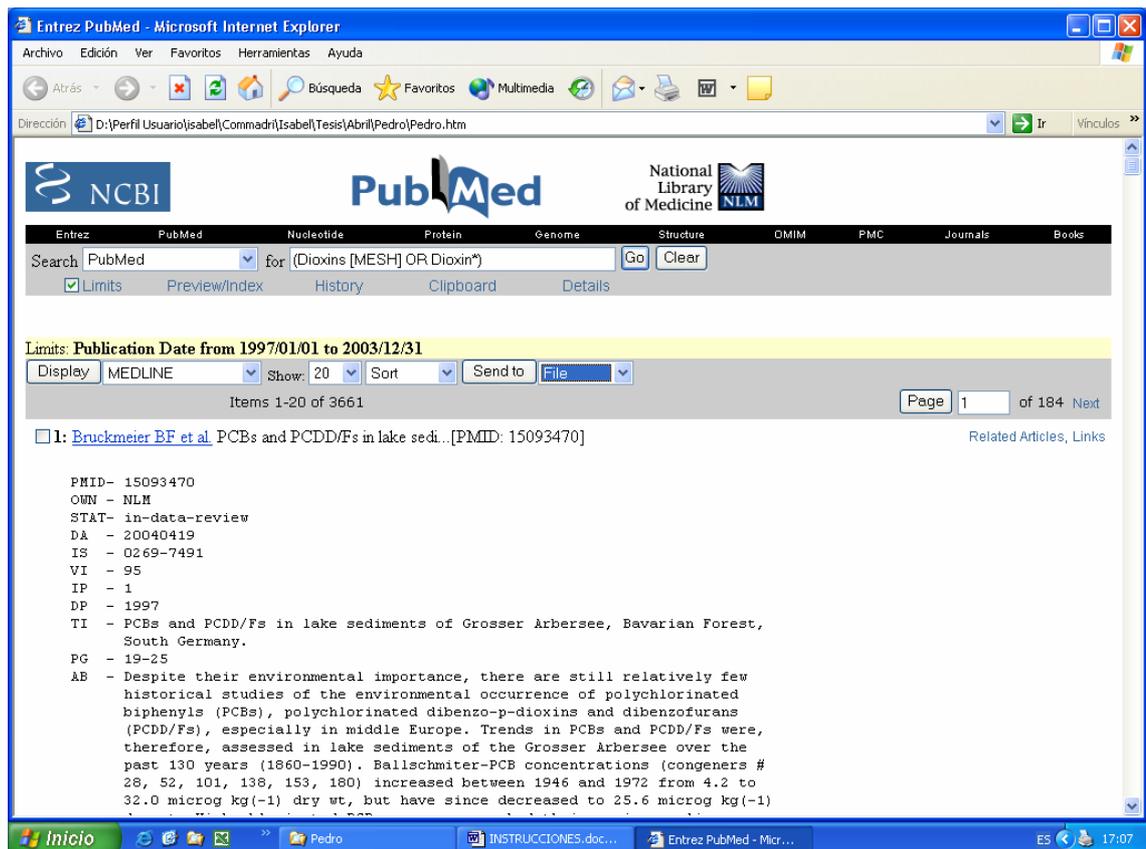
Limits Preview/Index History Clipboard Details

Limits: Publication Date from 1997/01/01 to 2003/12/31

Display MEDLINE Show: 20 Sort Send to File

Items 1-20 of 3661 Page 1 of 184 Next

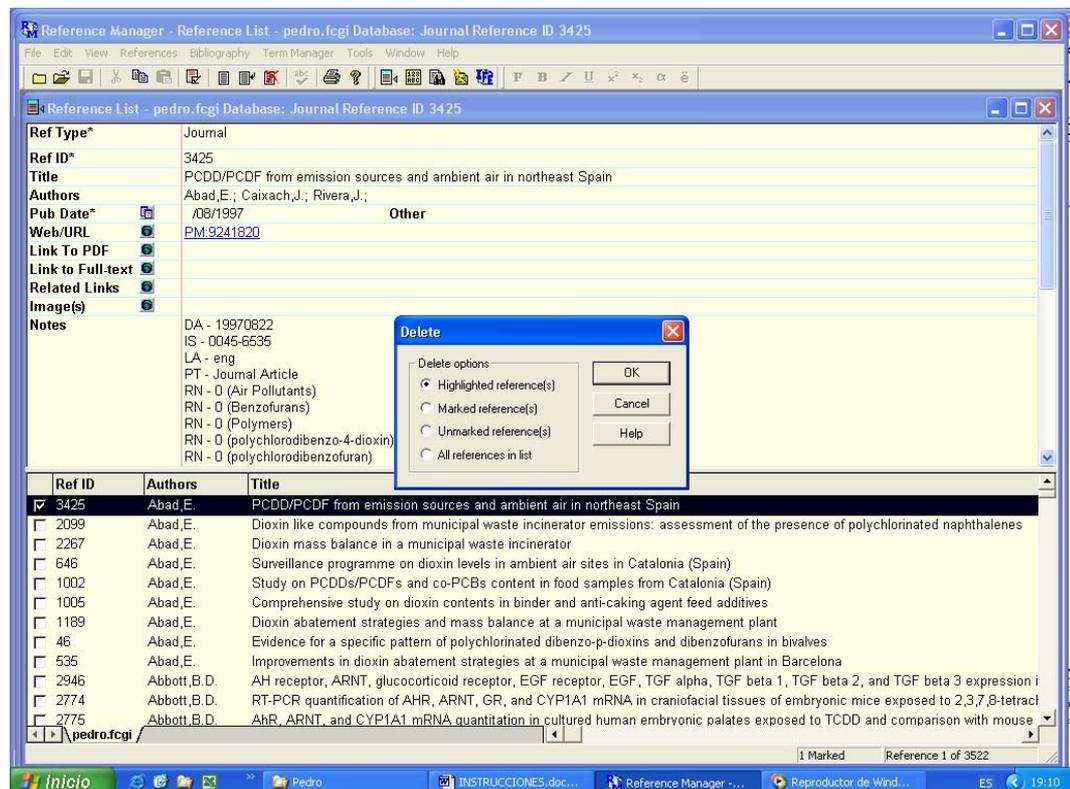
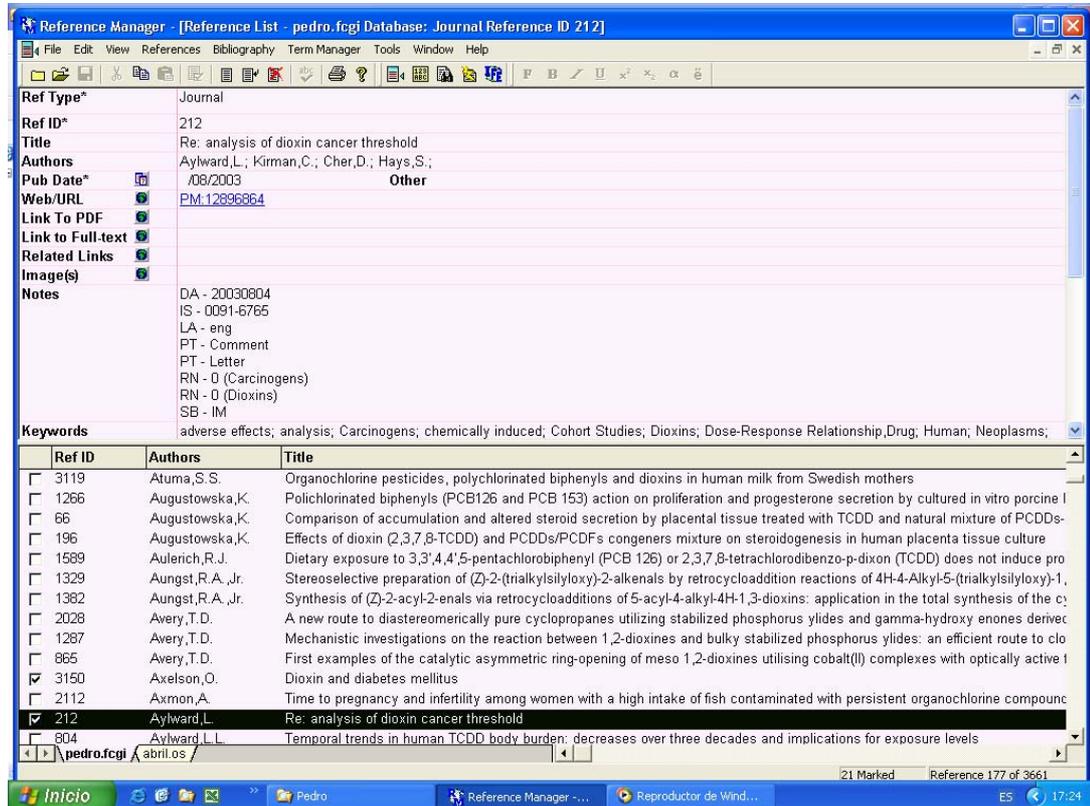
- 1: [Bruckmeier BF, Juttner I, Schramm KW, Winkler R, Steinberg CE, Kettner A.](#) Related Articles, Links
PCBs and PCDD/Fs in lake sediments of Grosser Arbersee, Bavarian Forest, South Germany.
Environ Pollut. 1997;95(1):19-25.
PMID: 15093470 [PubMed - in process]
- 2: [Rumbold DG, Bruner MC, Mihalsik MB, Marti EA.](#) Related Articles, Links
Biomonitoring environmental contaminants near a municipal solid-waste combustor.
Environ Pollut. 1997;96(1):99-105.
PMID: 15093437 [PubMed - in process]
- 3: [Ohsaki Y, Matsueda T, Kurokawa Y.](#) Related Articles, Links
Distribution of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and non-ortho coplanar polychlorinated biphenyls in river and offshore sediments.
Environ Pollut. 1997;96(1):79-88.
PMID: 15093435 [PubMed - in process]
- 4: [Meharg AA, Shore RF, French MC, Osborn D.](#) Related Articles, Links
Dioxin and furan residues in wood mice (*Apodemus sylvaticus*) following a large scale polyvinyl chloride (PVC) fire.
Environ Pollut. 1997;97(3):213-20.
PMID: 15093358 [PubMed - in process]



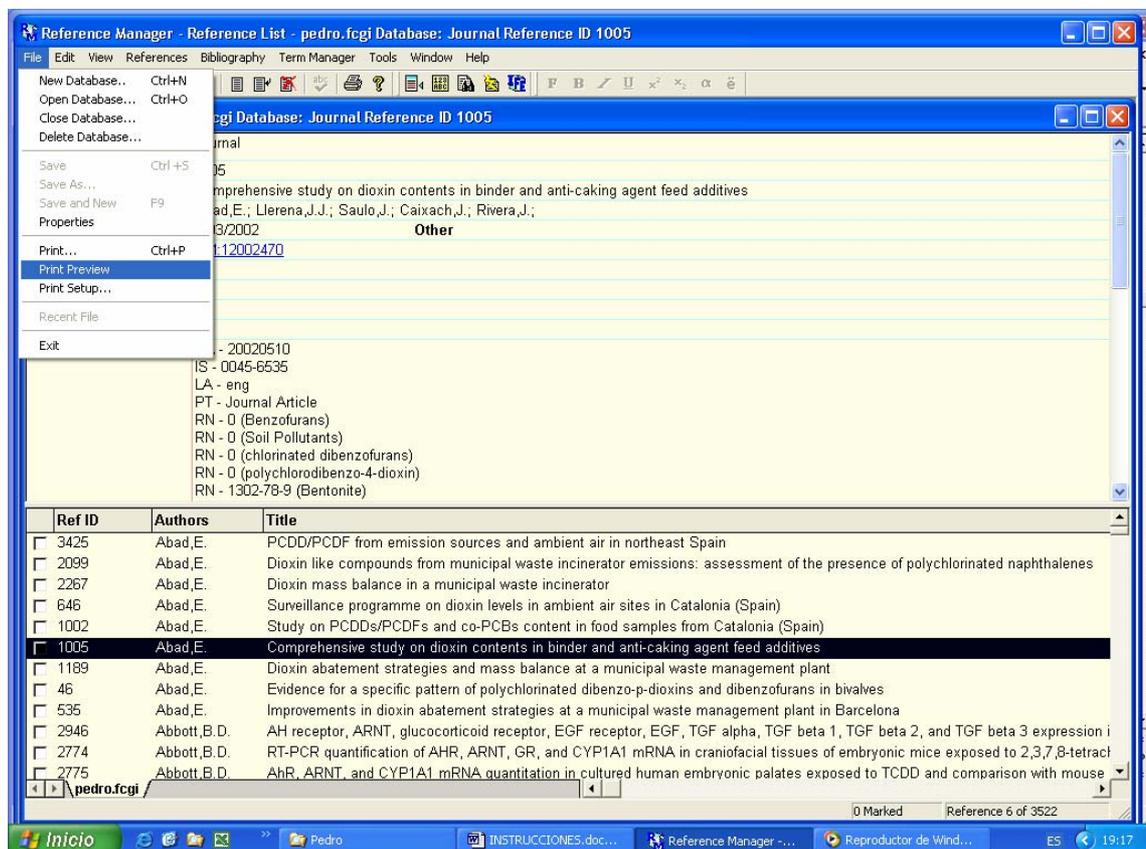
2.- Se encontraron 3.661 artículos. Se abre el programa *Reference Manager 10* y en FILE: NEW DATABASE se crea una base de datos que se puede llamar *Dioxinas*. Tiene extensión .rtf. Las base de datos de *Reference Manager* no hace falta guardarlas, se cierran y se guardan solas. El programa crea dos bases iguales que necesita, una con extensión .rmd y otra .rmx.

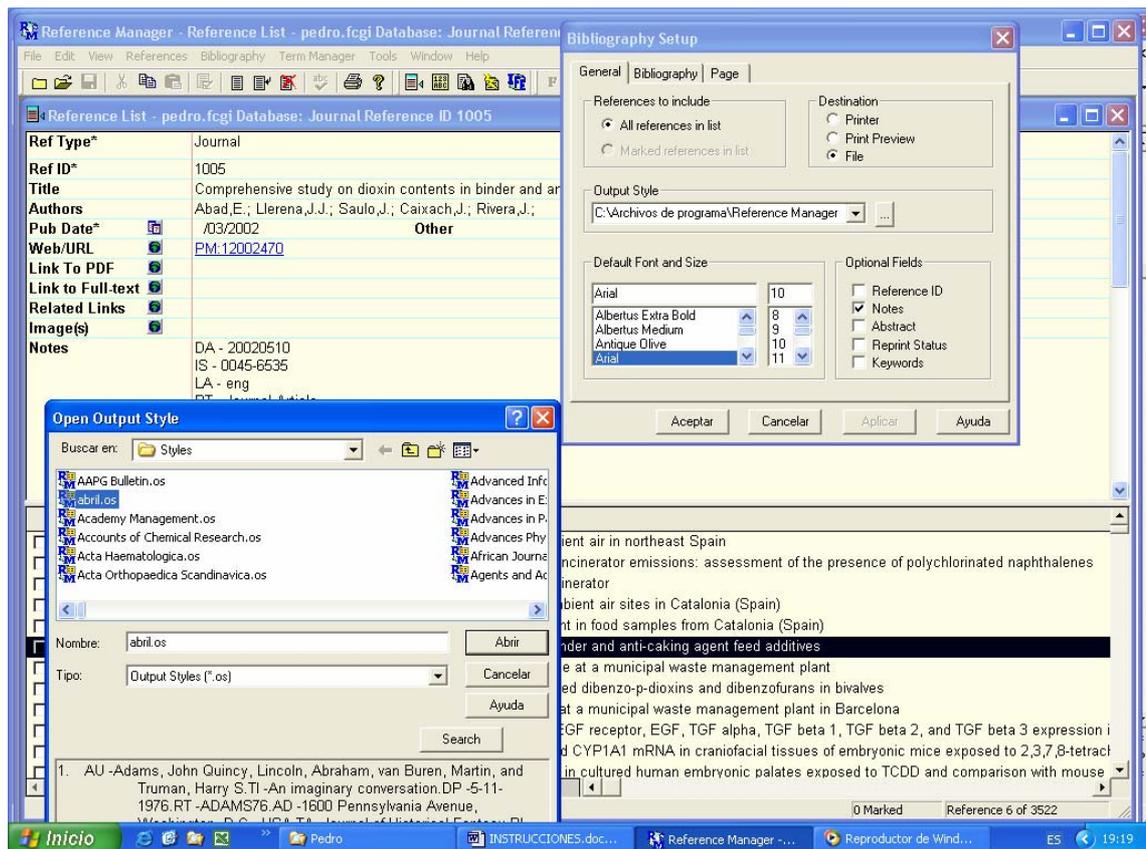
3.- Se abre la base de datos en el icono de *Reference Manager* que se llama *Dioxinas.rmd* o *Dioxinas.rmx*; se puede abrir con cualquiera. Una vez abierta se expande la ventana superior hasta que se vea en el cuadro de NOTES, el texto de PT. De lo que se trata es de revisar uno a uno todas las referencias de la base de datos de RM con los 3.661 artículos e ir marcando con una "x" en el cuadrado de la izquierda de la mitad inferior de la pantalla los que no son PT: JOURNAL ARTICLE, sino que son: Letter o News o Editorial o Comnets, etc. Se pueden borrar, según necesidad o no, los que no tienen autor. Si se pincha en el cuadrado de la ventana inferior de RM donde pone AUTORS se ordenan por

orden alfabético y al principio se hallan los que no tienen autores. Una vez marcados todos, sobre uno marcado se le da a suprimir y eliminan todos los marcados. Con este proceso se obtuvo una base de datos con 3.522 artículos.



4.- Para guardarlo en un formato que sea accesible, lo que se hace es que se guarda en FILE: PRINT PREVIEW. Es importante prestar atención a las opciones de DESTINATION: se ha de marcar la última, la de FILE, y con un OUTPUT STYLE que se selecciona de entre los que da el menú. Al darle a aceptar genera durante unos segundos una bibliografía y solicita información acerca del lugar dónde guardarla, hay que tener cuidado pues por defecto la guarda en los STYLES de *Reference Manager*. Hay que buscar la carpeta indicada: *Dioxinas* y seleccionar guardar, en el mismo lugar. Se guardan en un archivo rtf.





5.- Se necesita crear cada una de las bases de datos de trabajo que son 7 y sus respectivos OUPUT STYLES son:

AUTORES: ANY AUTOR

TÍTULO: ANY TITLE

FECHA DE PUBLICACIÓN: PUB DATE

TÍTULO DE LA REVISTA: PERIODICAL

PAÍS DE LA REVISTA:

DIRECCIÓN DEL AUTOR DEL ARTÍCULO: ADRESS

TIPO DE ARTÍCULO: no hace falta hacerla porque se acaban de seleccionar los que son "Journal Article".

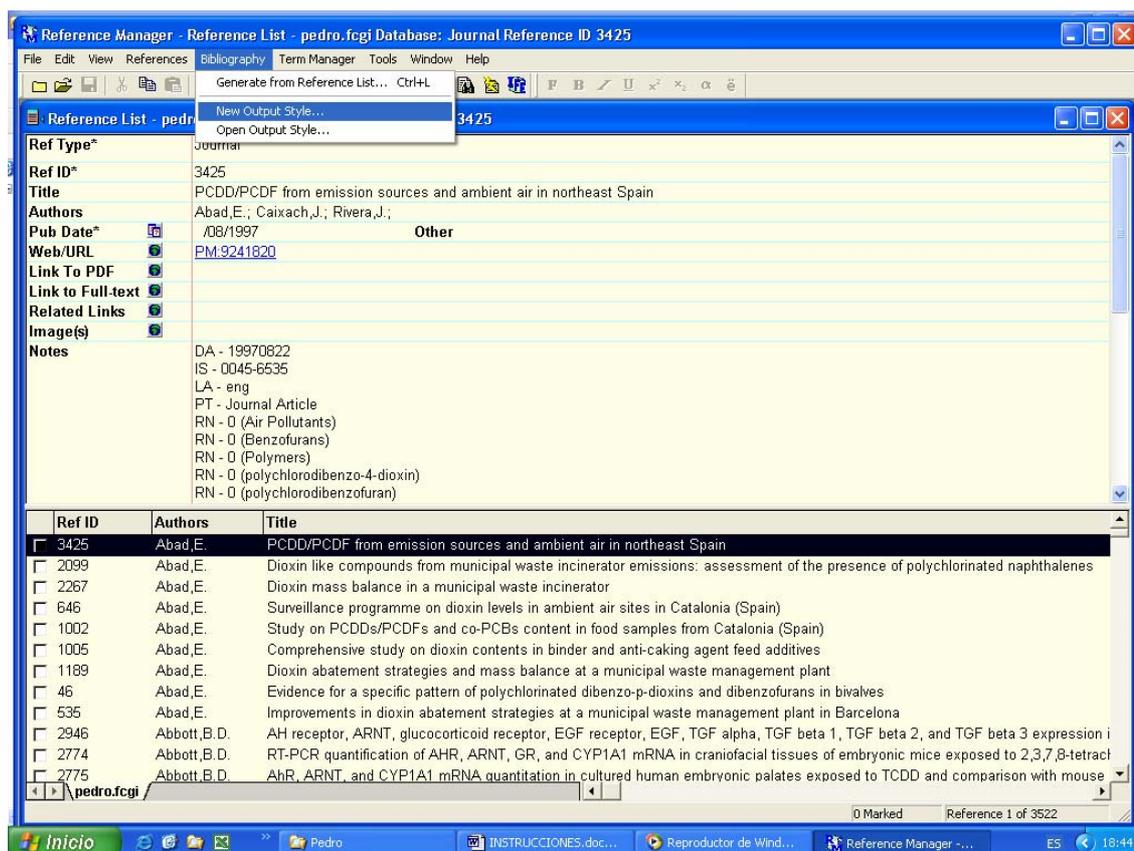
NÚMERO DE ARTÍCULO: no hace falta hacerlo, si se pone cuidado y se lleva una sistemática igual todo el proceso, porque cada vez que se genera una bibliografía el propio programa los ordena poniéndole un número que es el

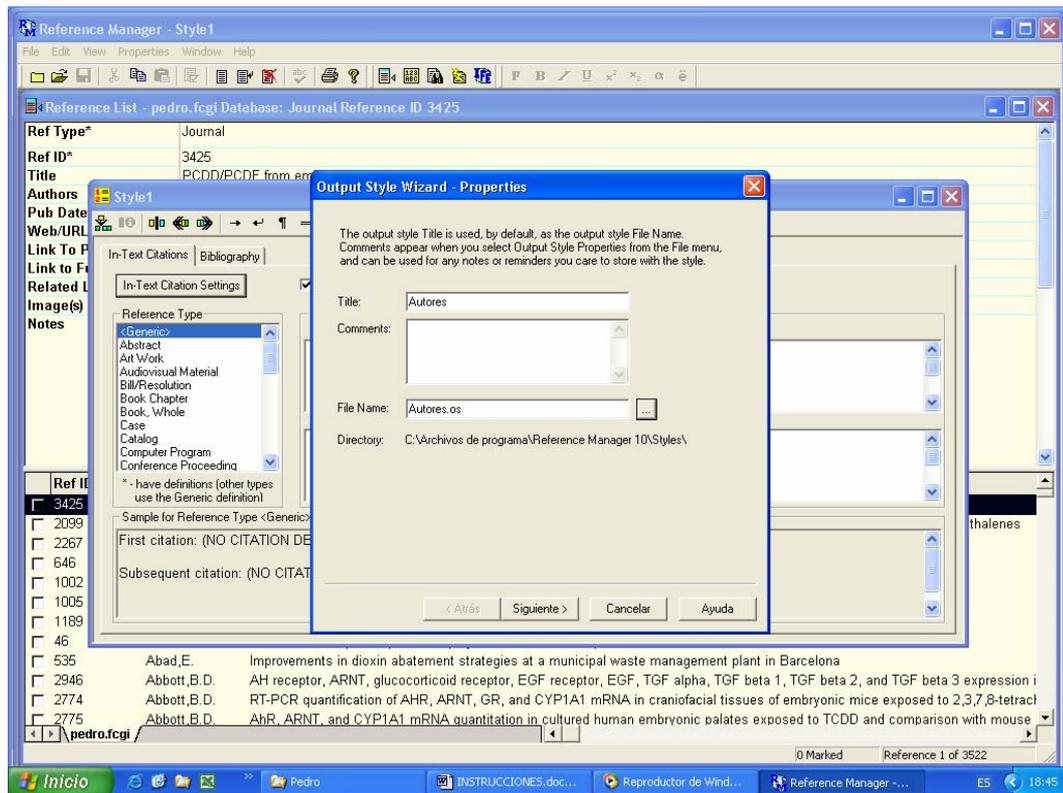
mismo en cada base de datos diferente. También existe la posibilidad de pedirle a *Reference Manager* que genere un campo de referencia que nos sirva posteriormente para unir las bases.

IDIOMA: esta base de datos no se puede hacer directamente como las anteriores, hay que extraerla del campo NOTES y luego en un programa estadístico eliminar los campos que no se necesite.

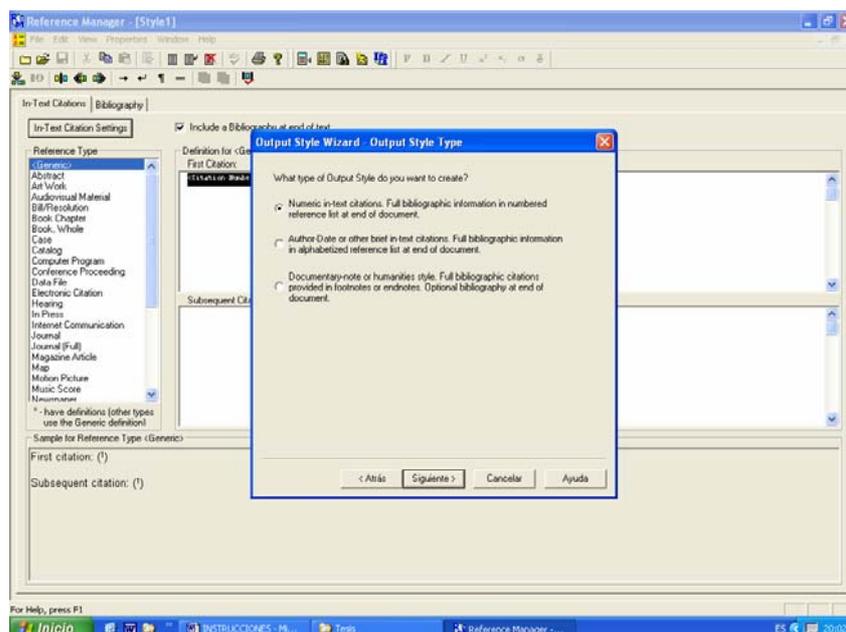
6.- Ejemplo para crear una base de datos: base de datos de AUTORES:

En *Reference Manager*, en BIBLIOGRAPHY se debe de seleccionar NEW OUPUT STYLE, y darle el nombre. Ir pasando las pantallas pulsando el botón *Siguiente*, de esta forma:

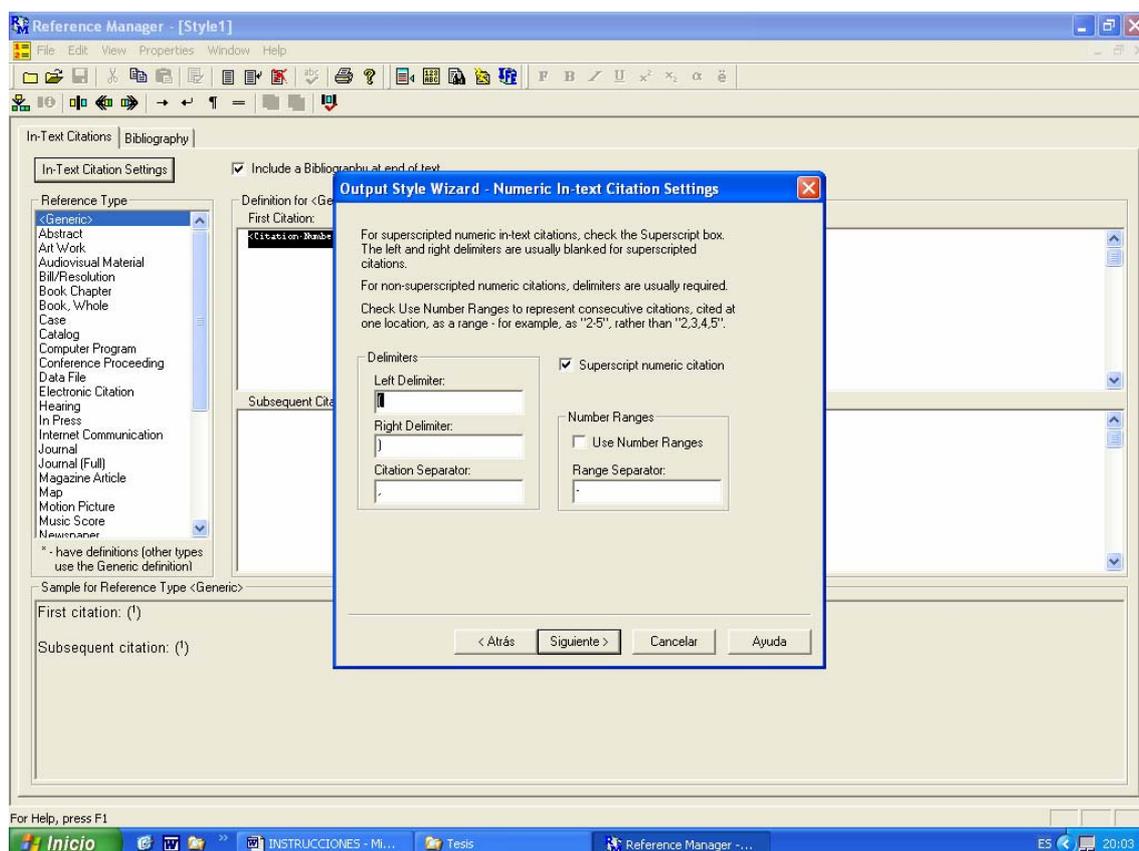




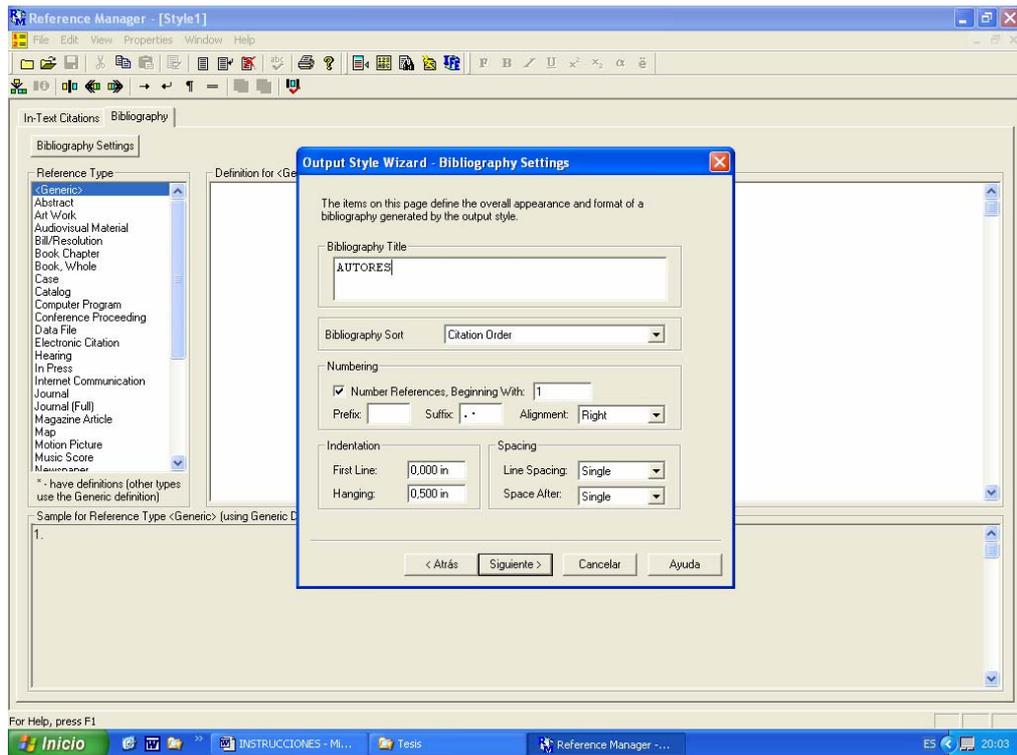
Una vez que se le pone el nombre, se pulsa el botón *Siguiente* y él mismo pone en el campo de debajo de FILE NAME: el mismo nombre que acabamos de darle. Por defecto le da la extensión “.os”. Se pulsa el botón *Siguiente* y la pantalla que aparece es:



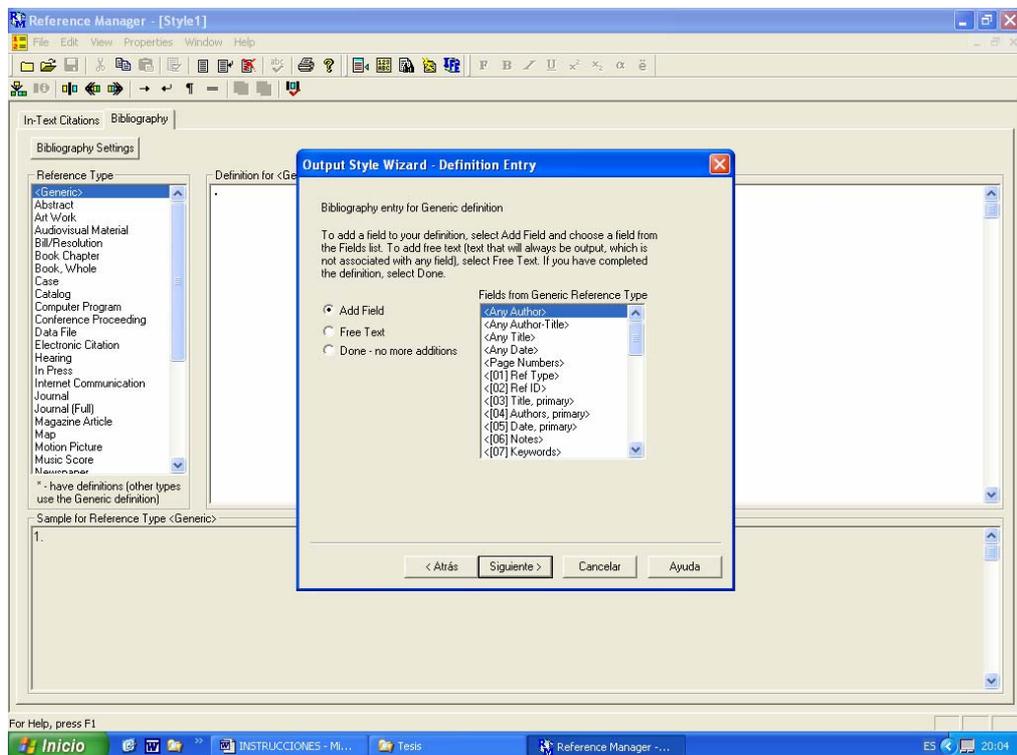
En la pantalla anterior se pulsa el botón *Siguiente* y aparece esta pantalla en la que se ofrece elegir entre muchas posibilidades. Se puede aceptar las que por defecto ofrece el programa y se pulsa el botón *Siguiente*.



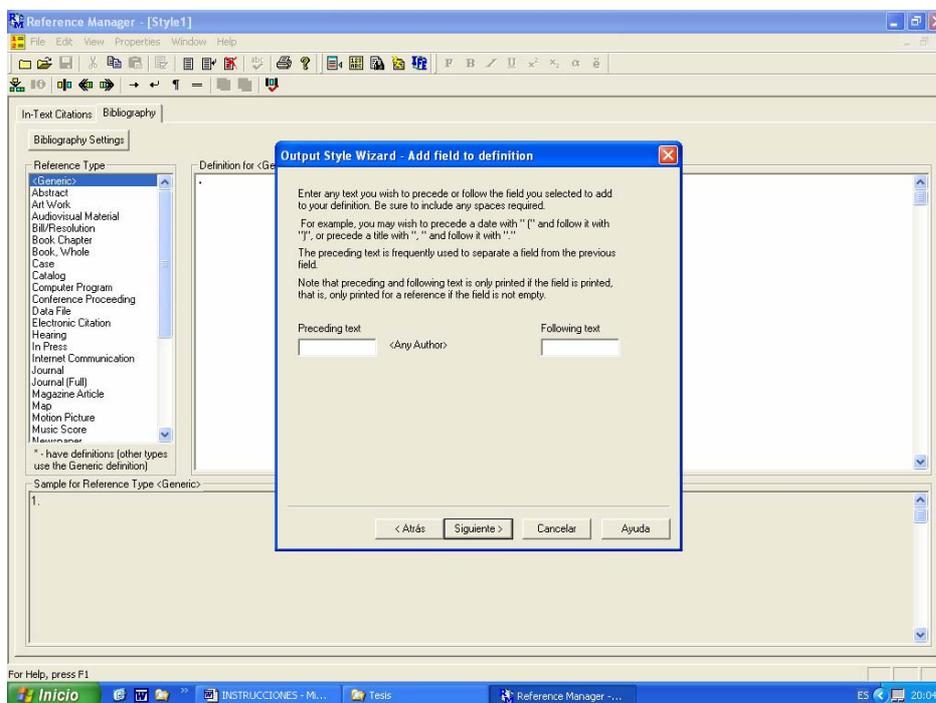
Aparece esta pantalla en la que se puede escribir el título que se desee que aparezca cuando abra la base de datos de los autores. Y se pulsa el botón *Siguiente*.



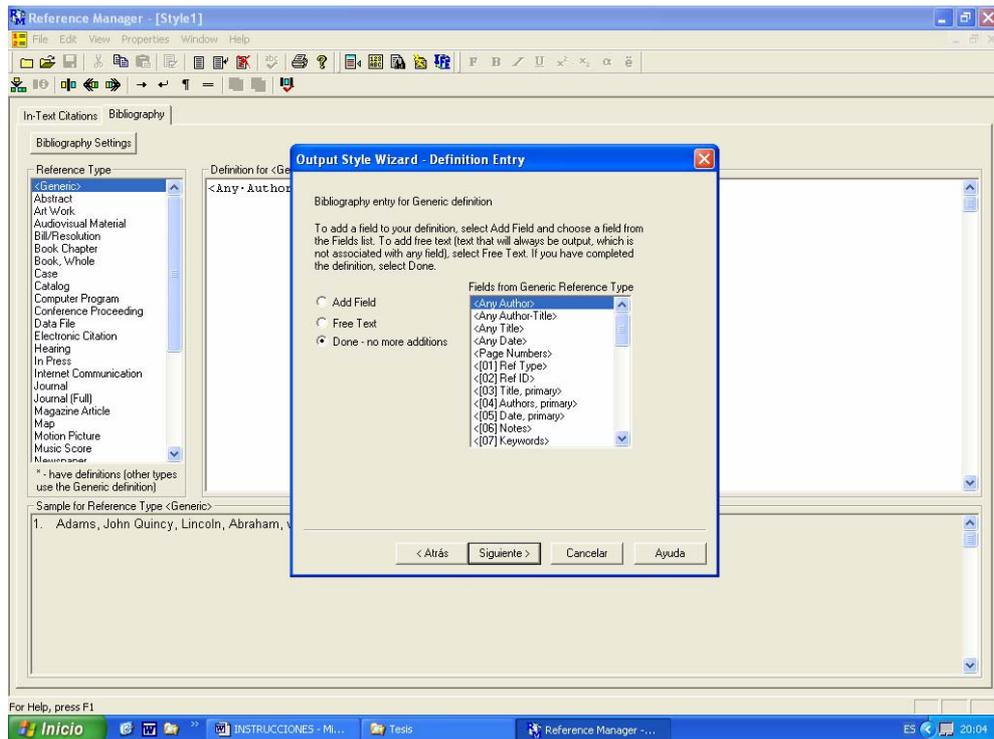
De esta nueva pantalla el campo que se quiera que aparezca, como es una base de datos sólo de autores, se elegirá el que pone ANY AUTOR: se pulsa el botón *Siguiente*.



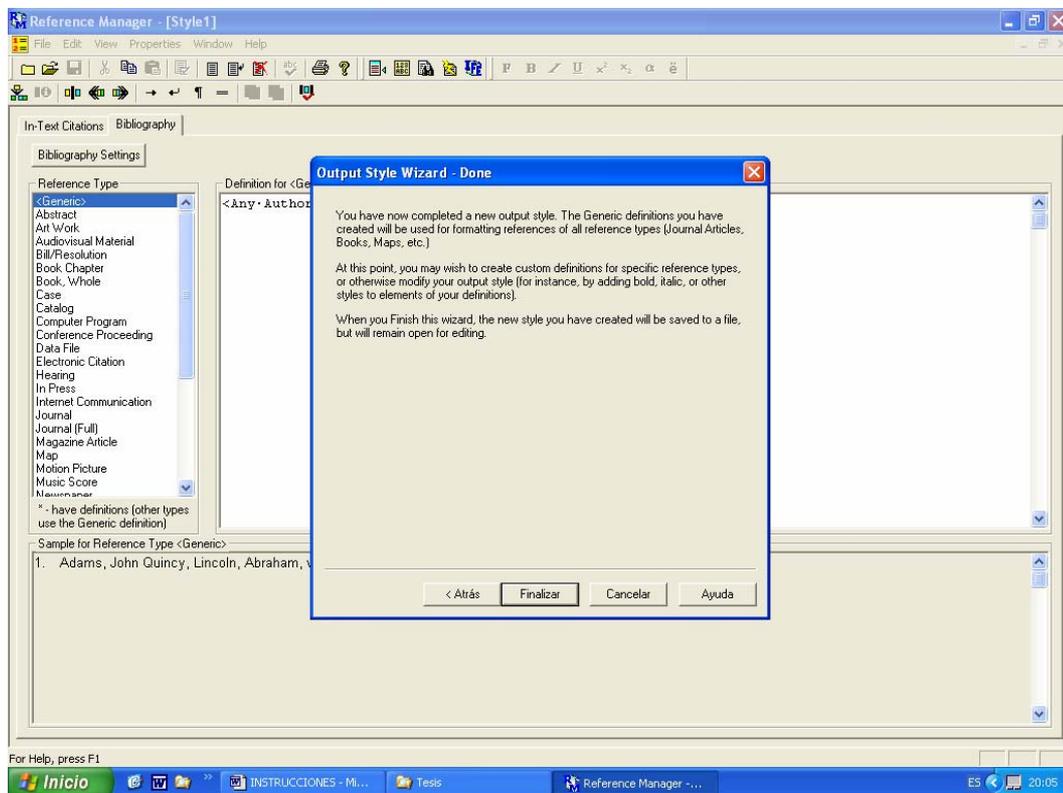
En la pantalla siguiente se puede seleccionar algún signo o símbolo que se quiera que aparezca antes o después de los nombres de los autores, pero como en la salida ya están numerados, se puede dejar en blanco y se pulsa el botón *Siguiente*.



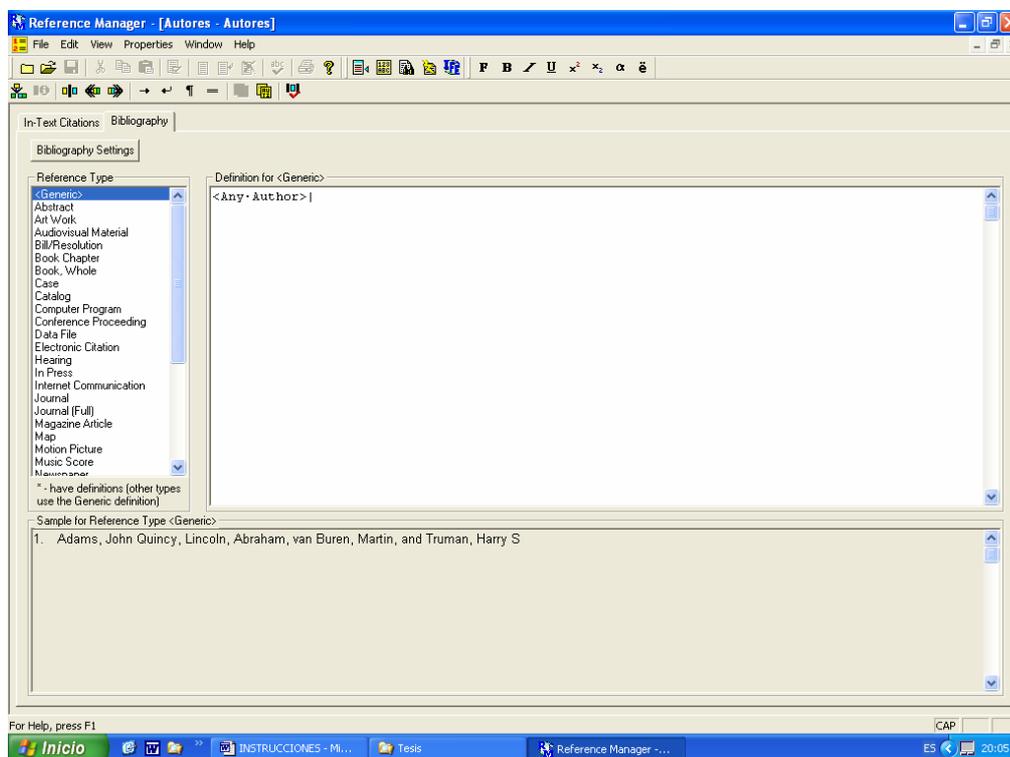
En esta página hay que marcar entre las opciones que aparecen a la derecha la que pone: DONE NO MORE ADDITIONS. Se pulsa el botón *Siguiente*.



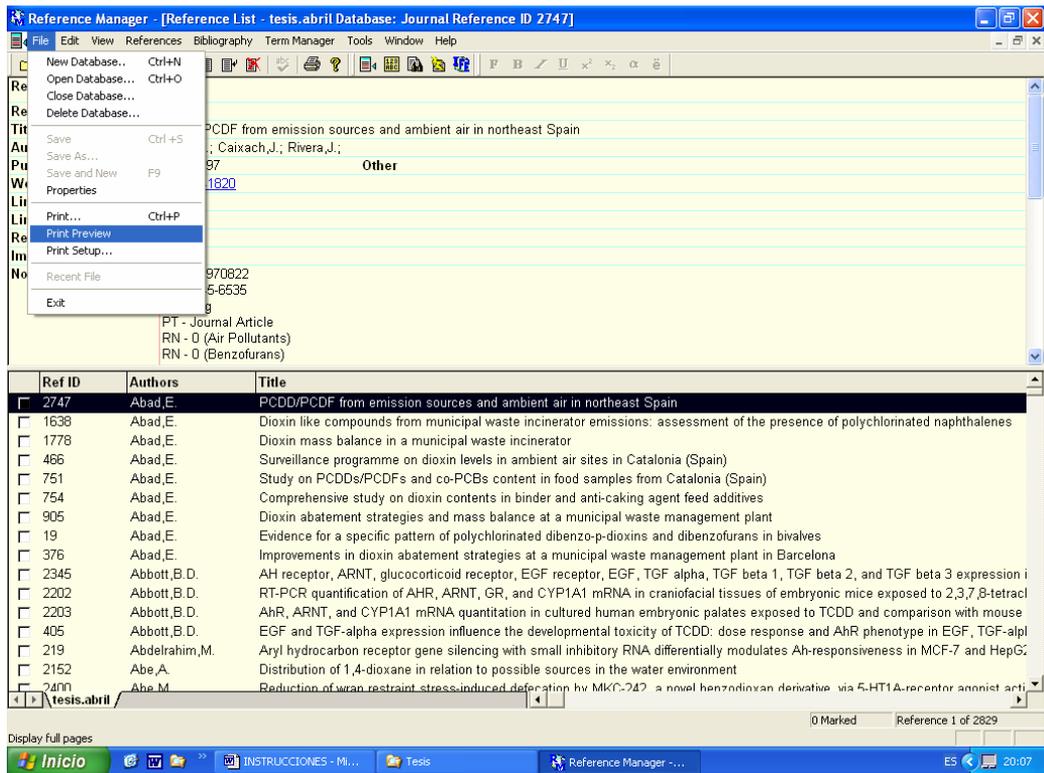
Y ésta es la última pantalla de creación de base de datos. Se selecciona *Finalizar*.



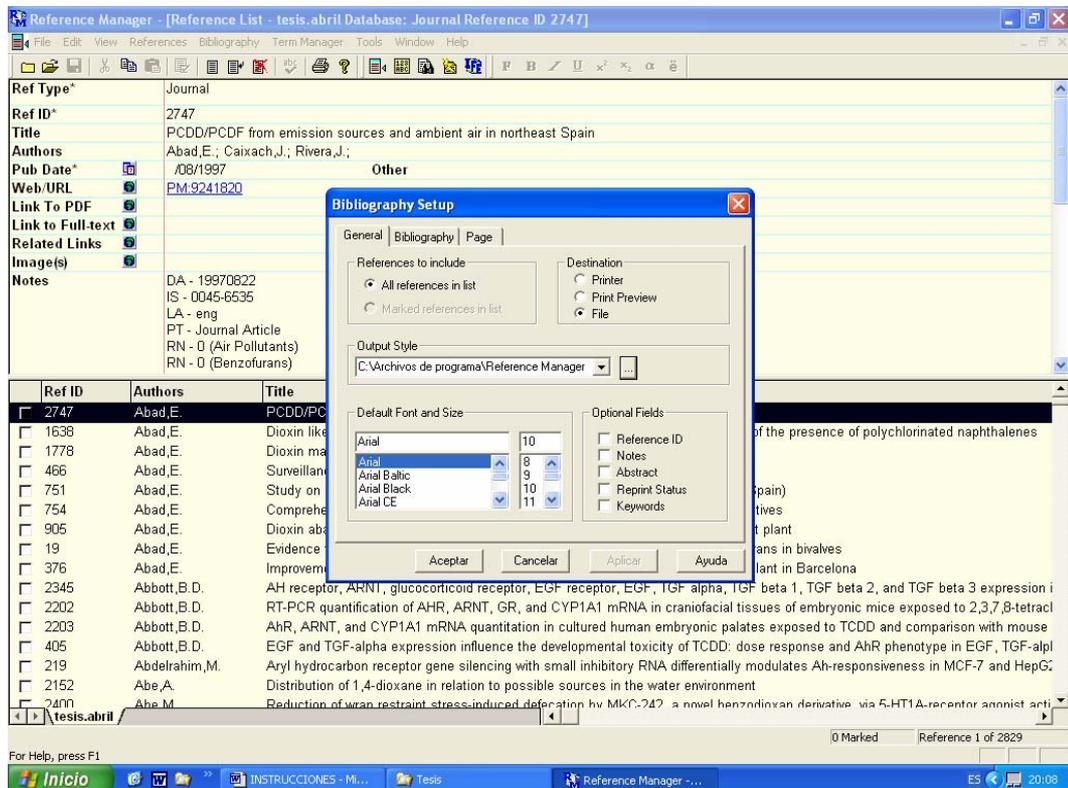
Aparece esta pantalla que indica que se creó la base de datos y se cierra en la “x” de color negro debajo de la “X” roja de cerrar el programa. No hace falta guardarla, al cerrarla se guarda sola en el NEW OUPUT STYE de AUTORES.



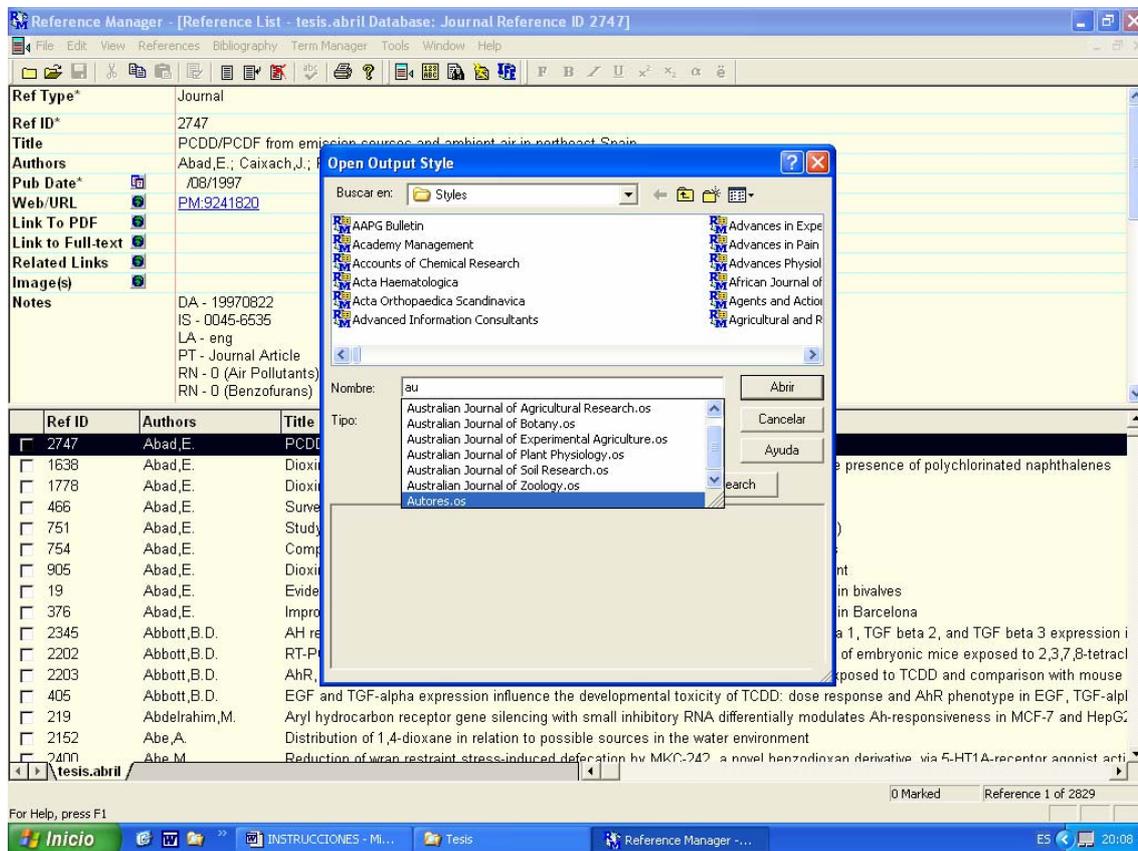
Se vuelve a la pantalla original de la base de datos y en FILE se ha de seleccionar PRINT PREVIEW, como FILE.



En las opciones de DESTINATION ha de seleccionarse la última, la de FILE.

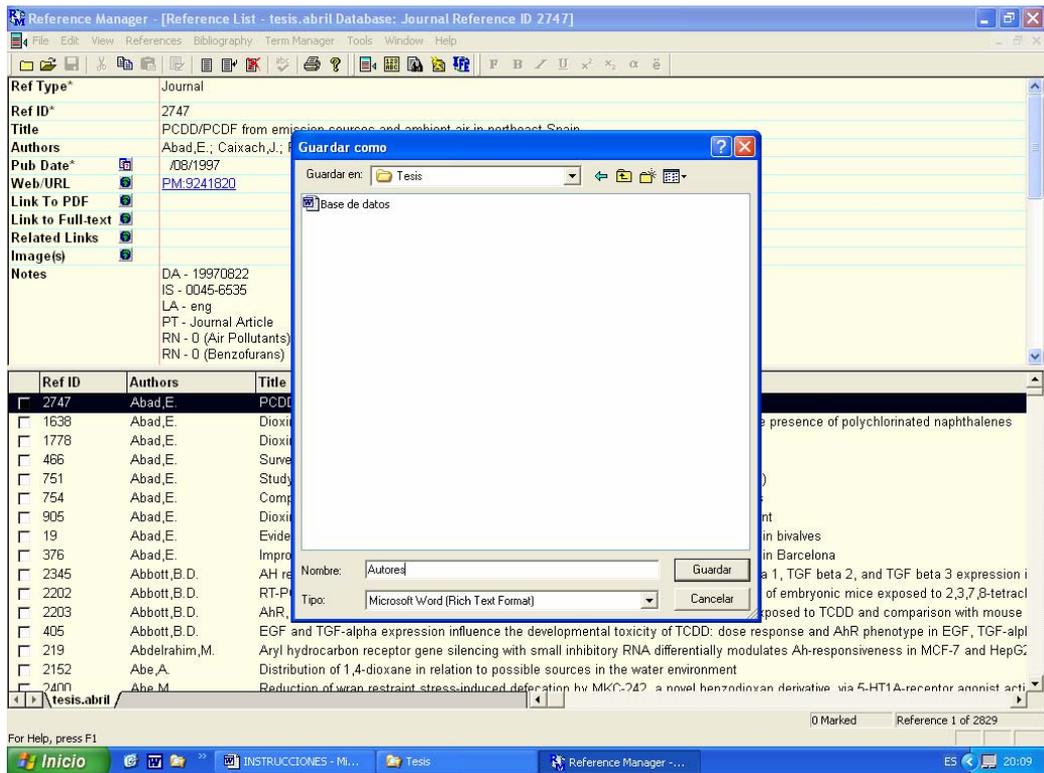


Y en la opción de OUTPUT STYLE, hay que buscar la que se acaba de crear de autores, y abrirla y luego pulsar el botón *Abrir*.

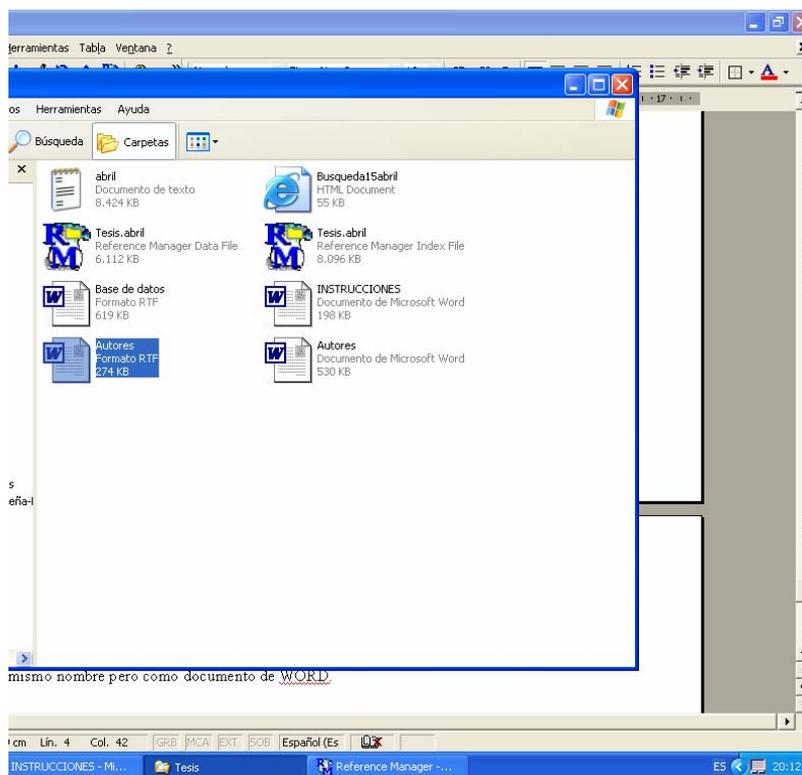


Y para finalizar, guardar la base de datos. Por defecto el programa la guarda las bases en STYLES. Una sugerencia es ponerle el mismo nombre que le estamos dando desde el principio: AUTORES, y guardarla en el mismo sitio que la original como un archivo .rftf.

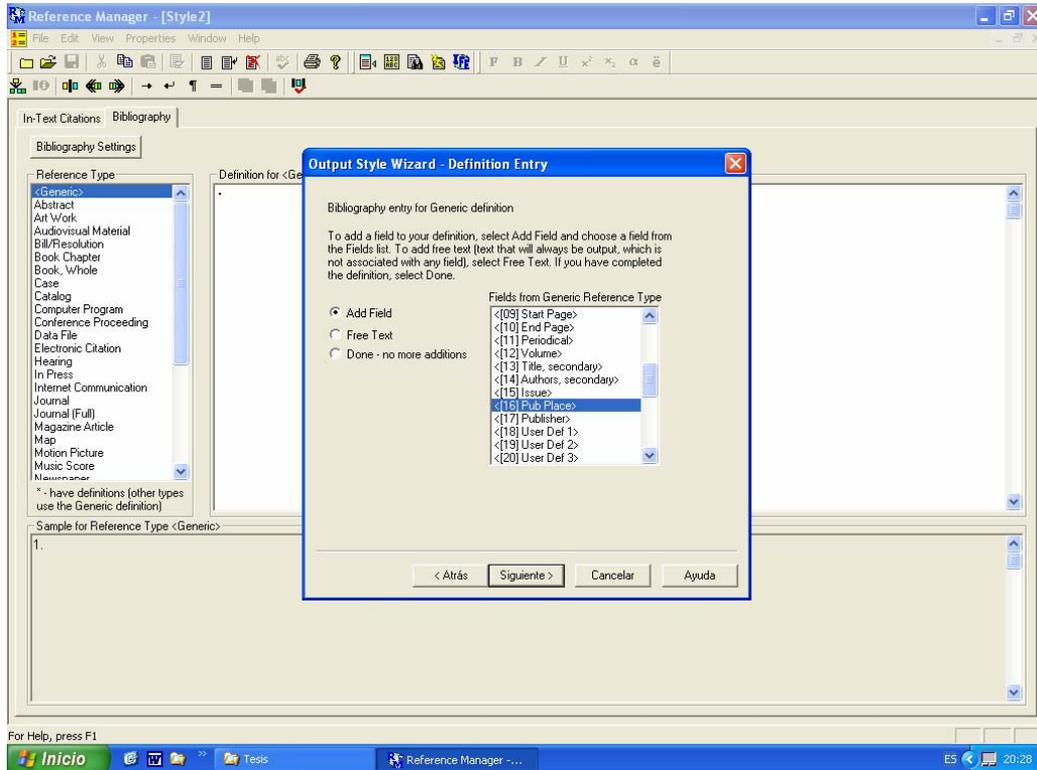
Para poder trabajar con ella, debe guardarse como archivo .txt o .doc; para ello se abre y se guarda con el mismo nombre en el mismo lugar, pero con otra extensión.



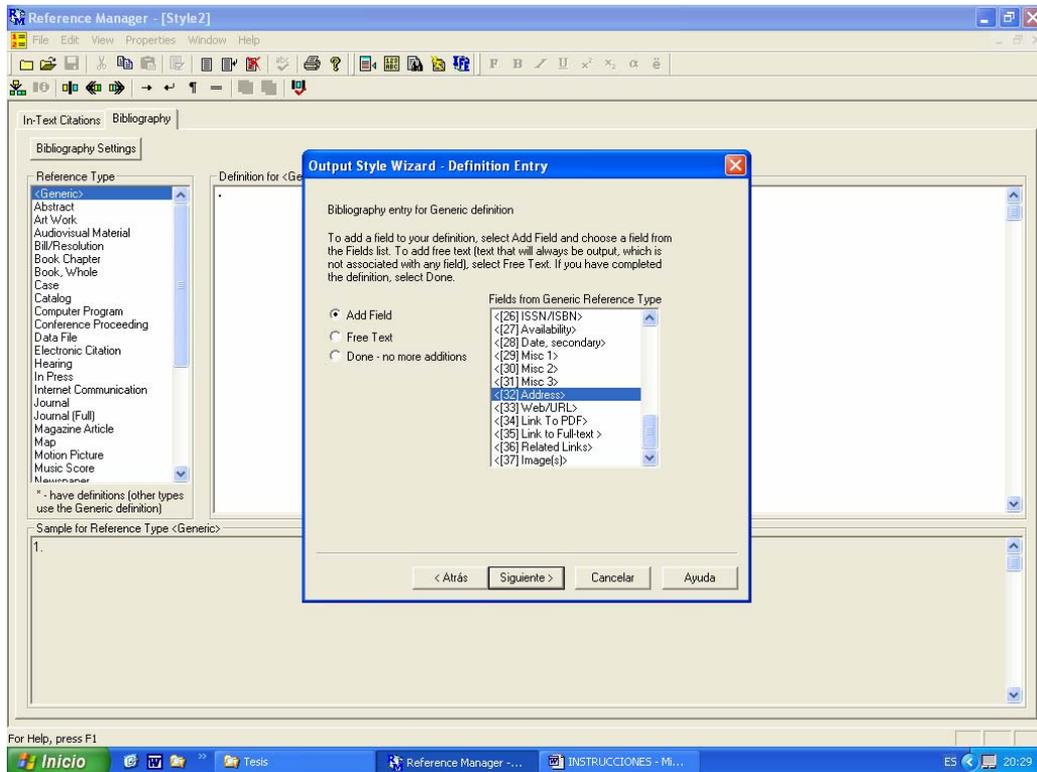
Después de guardarla, aparecerá una pantalla en la que está escrito GENERATING BIBLIOGRAPHY, que lo que hace es que genera la base de datos de autores y la guarda con la extensión .rtf.



Y al finalizar con la de autores, hay que hacer una nueva base con cada una de las que se necesite trabajar, alguna de las indicaciones están debajo.



Para la dirección del primer autor, por ejemplo, habría de elegirse:



BIBLIOGRAFÍA

1. Dioxinas y Furanos. Problemática ambiental y metodología analítica. Madrid: Ministerio de Obras Públicas, Transportes y Medio Ambiente, 1996.
2. WHO. Polychlorinated Dibenzo-*para*-dioxins and Dibenzofurans. Environmental Health Criteria 88. Geneva: World Health Organization, 1989.
3. Health assessment document for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds. Vol 1-3. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental assessment, Office of Research and Development, August 1994. (publication nº EPA/600/BP-92/001, a,b, and c).
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Polychlorinated dibenzo-*para*-dioxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1997; 69: 33-343.
5. Chambre des Représentants de Belgique. Enquête parlementaire sur l'organisation de la production de viande, de produits laitiers et d'œufs en Belgique et sur les responsabilités politiques dans le cadre de la crise de la dioxine. 2000. DOC 50 0018/007.
6. Marset P. Calidad y eficacia de la investigación médica en España. *Med Esp* 1972; 68: 216-225.
7. López Piñero JM, Terrada ML. Veinte años de investigación bibliométrica en el Instituto de estudios documentales e históricos sobre la ciencia. Valencia: Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia, Cuadernos de Documentación e informática Biomédica nº VII, 1993.
8. Bernal JD. The Social Function of Science. London: The M.I.T. Press, 1967.

9. Price DJS. Little Science, Big Science. New York: Columbia university Press, 1963.
10. López Piñero JM. El análisis estadístico y sociométrico de la literatura científica. Valencia: Centro de Documentación e Informática médica de la Facultad de Medicina, 1972.
11. Bradford S. Documentation. London: Corsbu Lockwood, 1948.
12. Vickery BC. Bradford's Law of Scattering. *J Doc* 1948; 4: 198-203.
13. Lotka AJ. The frequency distribution of scientific productivity. *J Washington Acad Sciences* 1926; 16: 217-223.
14. Raisig LM. Mathematical evaluation of the scientific serial. *Science* 1960; 131: 1417-1419.
15. Kogevinas M, Janer G. Dioxinas y salud. *Med Clin (Barc)* 2000;115: 740-748.
16. Pereira J, Cañón J Álvarez E, Gènova R. La medida de la magnitud de los problemas de salud en el ámbito internacional: los estudios de carga de enfermedad. *Rev Adm San* 2001; 19(V): 441-484.
17. Sanders BS. Measuring community health levels. *Am J Public Health* 1964; 54: 1063-1070.
18. Sullivan DF. A single index of mortality and morbidity. *HSMHA health reports* 1971; 86: 347-354.
19. Murray CJ, López A. The Global Burden of disease. Boston: Harvard University Press, 1996.

20. World Health Organisation. The World Health Report 2001. Health Systems: Improving Performance. World Health Organisation, 2001.
21. Kedderis LB, Mills JJ, Andersen ME, Birnbaum LS. A physiologically based pharmacokinetic model for 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD) in the rat: tissue distribution and CYP1A induction. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 121: 87-98.
22. Pirkle JL, Wolfe WH, Patterson DG, Needham LL, Michalek JE, Miner JC, et al. Estimates of the half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Vietnam Veterans of Operation Ranch Hand. *J Toxicol Environ Health* 1989; 27: 165-171.
23. Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, Pirkle JL, Caudill SP, Patterson DG Jr, et al. Determinants of TCDD half-life in veterans of operation ranch hand. *J Toxicol Environ Health* 1994; 41: 481-488.
24. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997 vol 69.
25. Lucier GW. Human are a sensitive species to some of the biochemical effects of structural analogs of dioxin. *Environ Toxicol Chem* 1991; 10: 727-735.
26. WHO-ECEH/IPCS. Consultation on assessment of the health risk of dioxins; re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI): executive Summary. *Food Additives and Contaminants* 2000; 17: 223-240.
27. Mennear JH, Lee CC. Polybrominated Dibenzop-Dioxins and Dibenzofurans: Literature review and Health Assessment. *Environ Health Perspect* 1994; 102, Suppl I: 265-274.

28. Thiess A. M, Frentzel-Beyme R, Link R, Mortality study of persons exposed to dioxin in a trichlorophenol-process accident that occurred in the BASF AG on 17 November 1953. *American Journal of Industrial Medicine* 1982; 3: 173-189.
29. Zober MA, Ott MG, Pöpke O, Senft K, Germann C. Morbidity study of extruder personnel with potential exposure to brominated dioxins and furans. I Results of blood monitoring and immunological tests. *B J Ind Med* 1992; 49: 532-544.
30. Dwernychuk LW, Cau HD, Hatfield Ct, Boivin TG, Hung TM, Dung PT, Thai ND. Dioxin reservoirs in southern Viet-Nam—a legacy of Agent Orange. *Chemosphere* 2002; 47:117-137.
31. Schechter A, Ryan JJ, Masuda Y, Brandt-Rauf P, Constable J, Hoang DC, Le CD, Hoang TQ, Nguyen TN, Pham HP. Chlorinated and Brominated Dioxins and Dibenzofurans in Human Tissue Following Exposure. *Environ Health Perspect.* 1994;102:135-147.
32. Landi MT, Needham L, Lucier G, Mocarelli P, Bertazzi PA, Caporaso N. Concentrations of dioxins 20 years after Seveso. *Lancet* 1997; 349: 1811.
33. Bertazzi A, Pesatori AC, Consonni D, Tironi A, Landi MT, Zocchetti C. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin. *Epidemiology* 1993; 4: 398-404.
34. Rodríguez-Pichardo A, Camacho F, Rappe C, Hansson M, Smith AG, Greig JB. Chloracne caused by indigestión of olive oil contaminated with PCDDs and PCDFs. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10:311-322.

35. Bertazzi PA, Zochetti C, Riboldi L, Pesatori A, Radice L, Latocca R. Cancer mortality of an Italian cohort of workers in man-made glass-fiber-production. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12, Suppl 1P: 65-71.
36. Boffeta P, Saracci R, Andersen A, Bertazzi PA, Chang-Claude J, Ferro G, Fletcher AC, Frentzel-Beyme R, Gardner MJ, Olsen JH. Lung cancer mortality among workers in the European production of man-made mineral fibers—a poisson regression analysis. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 279-286.
37. Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenoles and dioxin: two nested case-control. *Epidemiology* 1995; 6: 396-402.
38. Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft-Tissue Sarcoma and Non-Hodgkin's Lymphoma Clusters around a Municipal Solid Waste Incinerator with High Dioxin Emission Levels. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 13-19.
39. Tarkowski S, Yrjänheikki E. WHO coordinated intercountry studies on levels of PCDDs and PCDFs in human milk. *Chemosphere* 1989; 19: 995-1000.
40. Van Birgelen AP. Hexachlorobenzene as a possible major contributor to the dioxin activity of human milk. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 683-688.
41. Elliot P, Hills M, Beresford J, Kleinschmidt, Jolley D, Pattenden S, Rodrigues L, Westlake A, Rose G. Incidence of cancers of the larynx and lung near incinerators of waste solvents and oils in Great Britain. *Lancet* 1992; 339: 854-858.

42. Birmingham B, Thorpe B, Frank R, Clement R, Tosing H, Fleming G, Wheeler J, Ripley BD, Ryan JJ. Dietary intake of PCDD and PCDF from food in Ontario, Canada. *Chemosphere* 1989; 19: 507-512.
43. Eitzter BD. Polychlorinated Dibenzo-P-Dioxins and Dibenzofurans in raw milk samples from farms located near a new resource recovery incinerator. *Chemosphere* 1995; 30: 1237-1248.
44. Ramos L, Eljarrat E, Hernández LM, Alonso L, Rivera J, González MJ. Levels of PCDFs in farm cow's milk located near potential contaminant sources in Asturias (Spain). Comparison with levels found in control, rural farms and commercial pasteurized cows' milks. *Chemosphere* 1997; 35: 2167-2179.
45. González CA, Kogevinas M, Huici A, Gaeda E, Ladona M, Bosch A, Bleda MJ. Blood levels of polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in the general population of a Spanish Mediterranean city. *Chemosphere* 1998; 36:419-426.
46. Pluim HJ, Boersma ER, Kramer I, Olie K, van der Slikke JW, Koppe JG. Influence of short-term dietary measures on dioxin concentrations in human milk. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 968-971.
47. Pöpke, O. PCDD/PCDF: human background data for Germany, a 10-year experience. *Environ Health Perspect* 1998; 106 (Suppl 2): 723-731.
48. Directiva 89/429/CEE del Consejo, de 21 de junio de 1989, relativa a la reducción de la contaminación atmosférica procedente de instalaciones existentes de incineración de residuos municipales.

49. Directiva 89/369/CEE del Consejo, de 8 de junio de 1989, relativa a la prevención de la contaminación atmosférica procedente de nuevas instalaciones de incineración de residuos municipales.
50. Directiva 94/67/CE del Consejo, de 16 de diciembre de 1994, relativa a la incineración de residuos peligrosos.
51. Directiva 2000/76/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de diciembre de 2000, relativa a la incineración de residuos.
52. Directiva 75/442/CEE del Consejo, de 15 de julio de 1975, relativa a los residuos.
53. Directiva 91/689/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1991, relativa a los residuos peligrosos.
54. Reglamento (CEE) nº259/93 del Consejo, de 1 de febrero de 1993, relativo a la vigilancia y al control de los traslados de residuos en el interior, a la entrada y a la salida de la Comunidad Europea.
55. Directiva 1999/31/CE del Consejo, de 16 de abril de 1999, relativa al vertido de residuos.
56. Directiva 75/439/CEE del Consejo, de 16 de junio de 1975, relativa a la gestión de aceites usados.
57. Indicadores socioeconómicos de los países y territorios del Mundo. Anuario El País. Madrid: Editorial El País, 2004, 46-54.
58. Cami J. Impactología: diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1997; 109:515-524,

59. Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas. Requisitos de Uniformidad para los manuscritos enviados a revistas biomédicas y de ciencias de la salud. <http://www.doyma.es/requisitosuniformes2003>.
60. Litvak VV, Korshunova OA, Saikovich EG. Synthesis and S(N)Ar reactions of new dioxins and predioxins. *Chemosphere* 2001; 43:493-495.
61. Klinge CM, Bowers JL, Kulakosky PC, Kamboj KK, Swanson HI. The aryl hydrocarbon receptor (AHR)/AHR nuclear translocator (ARNT) heterodimer interacts with naturally occurring estrogen response elements. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 157: 105-119.
62. Procopio M, Lahm A, Tramontano A, Bonati L, Pitea D. A model for recognition of polychlorinated dibenzo-p-dioxins by the aryl hydrocarbon receptor. *Eur J Biochem* 2002; 269: 13-18.
63. Liu F, Nesbitt T, Drezner MK, Friedman PA, Gesek FA. Proximal nephron Na⁺/H⁺ exchange is regulated by alpha 1A- and alpha 1B-adrenergic receptor subtypes. *Mol Pharmacol* 1997; 52: 1010-1018.
64. Neumann HG, Vamvakas S, Thielmann HW, Gelbke HP, Filser JG, Reute U, Greim H, Kappus H, Norpoth KH, Wardenbach P, Wichmann HE. Changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. Section III of the German List of MAK and BAT Values. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 566-574.
65. Kumar MB, Ramadoss P, Reen RK, Vanden Heuvel JP, Perdew GH. The Q-rich subdomain of the human Ah receptor transactivation domain is required for dioxin-mediated transcriptional activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 42302-42310.

66. Pelcova D, Fenclova Z, Preiss J, Prochazka B, Spacil J, Dubska Z, Okrouhlik B, Lukas E, Urban P. Lipid metabolism and neuropsychological follow-up study of workers exposed to 2,3,7,8- tetrachlordibenzo- p-dioxin. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75 (Suppl): S60-S66.
67. Helm PA, Bidleman TF, Stern GA, Koczanski K. Polychlorinated naphthalenes and coplanar polychlorinated biphenyls in beluga whale (*Delphinapterus leucas*) and ringed seal (*Phoca hispida*) from the eastern Canadian Arctic. *Environ Pollut* 2002; 119: 69-78.
68. Zaccaro C, Sweitzer S, Pipino S, Gorman N, Sinclair PR, Sinclair JF, Nebert DW, De Matteis F. Role of cytochrome P450 1A2 in bilirubin degradation Studies in Cyp1a2 (-/-) mutant mice. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 843-849.
69. Chang-Chien GP, Lee WS, Tsai JL, Jen SH. Liquid crystalline polysiloxane polymer as stationary phase in gas chromatography capillary column for the separation of dioxin/furan compounds. *J Chromatogr A* 2001; 935: 97-105.
70. Nam P, Kapila S, Liu Q, Tumiatti W, Porciani A, Flanigan V. Solvent extraction and tandem dechlorination for decontamination of soil. *Chemosphere* 2001; 43: 485-491.
71. Hansson MC, Wittzell H, Persson K, von Schantz T. Characterization of two distinct aryl hydrocarbon receptor (AhR2) genes in Atlantic salmon (*Salmo salar*) and evidence for multiple AhR2 gene lineages in salmonid fish. *Gene* 2003; 303: 197-206.
72. Carvan III MJ, Sonntag DM, Cmar CB, Cook RS, Curran MA, Miller GL. Oxidative stress in zebrafish cells: potential utility of transgenic zebrafish as a deployable sentinel for site hazard ranking. *Sci Total Environ* 2001; 274: 183-196.

73. Geyer HJ, Schramm KW, Feicht EA, Behechti A, Steinberg C, Bruggemann R, Poiger H, Henkelmann B, Kettrup A. Half-lives of tetra-, penta-, hexa-, hepta-, and octachlorodibenzo-p-dioxin in rats, monkeys, and humans--a critical review. *Chemosphere* 2002; 48: 631-644.
74. Lam TBT, Kadoya K, Iiyama K. Bonding of hydroxycinnamic acids to lignin: ferulic and p-coumaric acids are predominantly linked at the benzyl position of lignin, not the beta-position, in grass cell walls. *Phytochemistry* 2001; 57: 987-992.
75. Andreasen EA, Tanguay RL, Peterson RE, Heideman W. Identification of a critical amino acid in the aryl hydrocarbon receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 13210-13218.
76. Giesy JP, Kannan K. Dioxin-like and non-dioxin-like toxic effects of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 1998; 28: 511-569.
77. van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld AT, Brunstrom B, Cook P, Feeley M, Giesy JP, Hanberg A, Hasegawa R, Kennedy SW, Kubiak T, Larsen JC, van Leeuwen FX, Liem AK, Nolt C, Peterson RE, Poellinger L, Safe S, Schrenk D, Tillitt D, Tysklind M, Younes M, Waern F, Zacharewski T. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 775-792.
78. Schramm KW. Hair: a matrix for non-invasive biomonitoring of organic chemicals in mammals. *Bull Environ Contam Toxicol* 1997; 59: 396-402.
79. Schwirzer SM, Hofmaier AM, Kettrup A, Nerdinger PE, Schramm KW, Thoma H, Wegenke M, Wiebel FJ. Establishment of a simple cleanup procedure and bioassay for determining 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin toxicity

- equivalents of environmental samples. *Ecotoxicol Environ Saf* 1998; 44: 77-82.
80. Ishimura R, Ohsako S, Miyabara Y, Sakaue M, Kawakami T, Aoki Y, Yonemoto J, Tohyama C. Increased glycogen content and glucose transporter 3 mRNA level in the placenta of Holtzman rats after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 178: 161-171.
81. Rivera J, Eljarrat E, Espadaler I, Martrat MG, and Caixach J. Determination of PCDF/PCDD in sludges from a drinking water treatment plant influence of chlorination treatment. *Chemosphere* 1997; 34: 989-997.
82. Domingo JL, Schuhmacher M, Granero S, Llobet JM. PCDDs and PCDFs in food samples from Catalonia, Spain. An assessment of dietary intake. *Chemosphere* 1999; 38: 3517-3528.
83. Hahn ME, Karchner SI, Shapiro MA, Perera SA. Molecular evolution of two vertebrate aryl hydrocarbon (dioxin) receptors (AHR1 and AHR2) and the PAS family. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 13743-13748.
84. Vartiainen T, Saarikoski S, Jaakkola JJ, Tuomisto J. PCDD, PCDF, and PCB concentrations in human milk from two areas in Finland. *Chemosphere* 1997; 34: 2571-2583.
85. Denison MS, Phelan D, Winter GM, Ziccardi MH. Carbaryl, a carbamate insecticide, is a ligand for the hepatic Ah (dioxin) receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 152: 406-414.

86. Brouwer A, Ahlborg UG, van Leeuwen FX, Feeley MM. Report of the WHO working group on the assessment of health risks for human infants from exposure to PCDDs, PCDFs and PCBs. *Chemosphere* 1998; 37: 1627-1643.
87. Ikegwuonu FI, Jefcoate CR. Evidence for the involvement of the fatty acid and peroxisomal beta-oxidation pathways in the inhibition by dehydroepiandrosterone (DHEA) and induction by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and benz(a)anthracene (BA) of cytochrome P4501B1 (CYP1B1) in mouse embryo fibroblasts (C3H10T1/2 cells). *Mol Cell Biochem* 1999; 198: 89-100.
88. Pohjanvirta R, Wong JM, L, W, Harper PA, Tuomisto J, Okey AB. Point mutation in intron sequence causes altered carboxyl-terminal structure in the aryl hydrocarbon receptor of the most 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-resistant rat strain. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 86-93.
89. Abad E, Adrados MA, Caixach J, Fabrellas B, Rivera J. Dioxin mass balance in a municipal waste incinerator. *Chemosphere* 2000; 40: 1143-1147.
90. Hirakawa T, Minegishi T, Abe K, Kishi H, Inoue K, Ibuki Y, Miyamoto K. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the expression of follicle-stimulating hormone receptors during cell differentiation in cultured granulosa cells. *Endocrinology* 2000; 141: 1470-1476.
91. Sirimanne SR, Patterson Jr DG, Ma L, Justice Jr JB. Application of cloud-point extraction-reversed-phase high-performance liquid chromatography. A preliminary study of the extraction and quantification of vitamins A and E in human serum and whole blood. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 716: 129-137.

92. Walker NJ, Miller BD, Kohn MC, Lucier GW, Tritscher AM. Differences in kinetics of induction and reversibility of TCDD-induced changes in cell proliferation and CYP1A1 expression in female Sprague-Dawley rat liver. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1427-1435.
93. Alcock RE, Behnisch PA, Jones KC, Hagenmaier H. Dioxin-like PCBs in the environment-human exposure and the significance of sources. *Chemosphere* 1998; 37: 1457-1472.
94. Choi JY, Oughton JA, Kerkvliet NI. Functional alterations in CD11b(+)Gr-1(+) cells in mice injected with allogeneic tumor cells and treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 553-570.
95. Behnisch PA, Hosoe K, Sakai S. Bioanalytical screening methods for dioxins and dioxin-like compounds a review of bioassay/biomarker technology. *Environ Int* 2001; 27: 495-519.
96. Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson Jr DG, Bonzini M, Pesatori AC, Caporaso N, Landi MT. Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 1169-1173.
97. Needham LL, Wang RY. Analytic considerations for measuring environmental chemicals in breast milk. *J Toxicol Environ Health A* 2002; 65: 1893-1908.
98. Matsumura F. On the significance of the role of cellular stress response reactions in the toxic actions of dioxin. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 527-540.

99. Bayarri S, Baldassarri LT, Lacovella N, Ferrara F, Di Domenico A. PCDDs, PCDFs, PCBs and DDE in edible marine species from the Adriatic Sea. *Chemosphere* 2001; 43: 601-610.
100. Shetty PV, Bhagwat BY, Chan WK. P23 enhances the formation of the aryl hydrocarbon receptor-DNA complex. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 941-948.
101. Saegerman C, Berkvens D, Boelaert F, Speybroeck N, Van Vlaenderen I, Lomba M, Ermens A, Biront P, Broeckaert F, De Cock A, Mohimont L, Demont S, De Poorter G, Torfs B, Robijns JM, Monfort V, Vermeersch JP, Lengele L, Bernard A. Detection of polychlorinated biphenyls and dioxins in Belgian cattle and estimation of the maximal potential exposure in humans through diets of bovine origin. *J Toxicol Environ Health A* 2002; 65: 1289-1305.
102. Shibano M, Yamamoto Y, Horinouchi T, Tanaka Y, Koike K. Pharmacological characterization of alpha1-adrenoceptor in mouse iliac artery. *Eur J Pharmacol* 2002; 456: 77-79.
103. Kim Y, Lee SY, Kim M, Kim SD. The survey of PCDDs and PCDFs in the ambient air of the urban and industrial sites in Korea, 1998-99. *Chemosphere* 2001; 43: 501-506.
104. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press, 2001.
105. Schecter A, Quynh HT, Pavuk M, Pöpke O, Malisch R, Constable JD. Food as a source of dioxin exposure in the residents of Bien Hoa City, Vietnam. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 781-788.

106. Parzefall W. Risk assessment of dioxin contamination in human food. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1185-1189.
107. Eljarrat E, Monjonell A, Caixach J, Rivera J. Toxic potency of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated biphenyls in food samples from Catalonia (Spain). *J Agric Food Chem* 2002; 50: 1161-1167.
108. Pesarori A, Consonni D, Tironi A, Zocchetti C, Fini A, Bertazzi A. Cancer in a young population in a dioxin-contaminated area. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1010-1013.
109. Covaci A, Ryan JJ, Schepens P. Patterns of PCBs and PCDD/PCDFs in chicken and pork fat following a Belgian food contamination incident. *Chemosphere*. 2002; 47: 207-217.
110. Bernard A, Broeckaert F, De Poorter G, De Cock A, Hermans C, Saegerman C, Houins G. The Belgian PCB/dioxin incident: analysis of the food chain contamination and health risk evaluation. *Environ Res*. 2002; 88: 1-18.
111. Gilman A, Newhook R. An updated of the Exposure of Canadians to Dioxins and Furans. *Chemosphere* 1991; 23: 1661-1667.
112. Birmingham B, Gilman A, Grant D, Salminen J, Boddington M, Thorpe B, Wile I, Toft P, Armstrong V. PCDD/PCDF Multimedia exposure analysis for the Canadian population, detailed exposure estimation. *Chemosphere* 1989; 19: 637-642.
113. Price DJS. Hacia una ciencia de la ciencia. Estudio preliminar y traducción de José María López Piñero. Ed Ariel. 1973.

114. Lozano J, Sáez JM. La productividad de los autores nacionales de Rehabilitación: análisis bibliométrico de la revista Rehabilitación (Madr) en el período 1967-1995. *Rehabilitación (Madr)* 1993; 33: 21-24.
115. Manz A, Berger J, Dwyer JH, Flesch-Janys D, Nagel S, Waltsgott H. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991; 338: 959-964.
116. Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Nakagawa R. Concentrations of PCDFs and coplanar PCBs in blood of 83 patients with Yusho. *Hukuoka acta medica* 1997; 88: 169-176.
117. Ideo G, Bellati G, Bellobuono A, Bisanti I. Urinary D-glucaric acid excretion in the Seveso area, polluted by tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD): five years of experience. *Environ Health Perspect* 1985; 60: 151-157.
118. Laporte JR. Multinationals and Health: Reflections on the Seveso catastrophe. *Int J Health Serv* 1978; 8: 619-633.
119. Greenpeace. Seveso: woman dying of cancer presents dramatic concentration of dioxin in her stomach 1997. <http://archive.greenpeace.org/majordomo/index-press-releases/1997/msg00241.html>.
120. Cray CH. Greenpeace. US Toxics Campaign. 1997. http://www.chem.unep.ch/pops/POPs_Inc/press_releases/pops_treaty.htm
121. Schecter A, Fürst P, Fürst C, Pöpke O, Ball M, Ryan JJ, Cau HD, Dai LC, Quynh HT, Cuong HQ, Phuong NTN, Phiet PH, Beim A, Constable J, Startin J, Samedy M, Seng YK. Chlorinated dioxins and dibenzofurans in human

tissue from general populations: a selective review. *Environ Health Perspect*
1994; 102: 159-171.