

Valores límite para cancerígenos: dos enfoques

Virginia Gálvez⁽¹⁾, Eberhard Nies⁽²⁾, M^a Encarnación Sousa⁽¹⁾, José N. Tejedor⁽¹⁾⁽³⁾

⁽¹⁾ Centro Nacional de Nuevas Tecnologías. INSHT

⁽²⁾ Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA)

⁽³⁾ Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL)

Desde finales de los años 90 se ha venido discutiendo entre la comunidad científica europea la posibilidad de fijar valores límite umbral para los compuestos cancerígenos o, al menos, para algunos de ellos. El criterio sobre si es posible hacerlo o no es distinto para las diferentes asociaciones encargadas de fijar valores límite.

La DFG (*Deutsche Forschungsgemeinschaft*) que fija los conocidos MAK (1) se reserva el derecho de no establecer ningún valor límite para las sustancias consideradas como cancerígenas. En los últimos años, sin embargo, esta institución alemana no legislativa ha propuesto un nuevo concepto para deducir valores MAK no solo para cancerígenos no genotóxicos, sino también para sustancias con efecto cancerígeno y genotóxico, cuya contribución al riesgo de causar un cáncer en trabajadores se considera nimia si se observa el MAK en el lugar de trabajo. Ya existen cuatro valores MAK de esta última categoría. Otras instituciones como la holandesa DECOS (*Dutch Expert Committee on Occupational Standards*) establecen los valores límite para compuestos cancerígenos en función de la probabilidad de desarrollar cáncer a lo largo de la vida laboral de una persona (2).

En este artículo se van a tratar dos de los procedimientos más conocidos para el establecimiento de valores límite en cancerígenos: el procedimiento adoptado por el SCOEL (*Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*) y el procedimiento del grupo AGS (*Ausschuss für Gefahrstoffe*) alemán.

PROCEDIMIENTO DEL SCOEL

SCOEL fue creado por la Comisión Europea en 1995 a partir de un grupo de científicos, conocido como SEG (*Scientific Expert Group*), para asesorar en el establecimiento de valores límite basados en datos científicos.

De acuerdo con SCOEL (3,4), en el caso de las sustancias cancerígenas es necesario distinguir entre los diferentes mecanismos de carcinogenicidad. Una sustancia cancerígena se considera ge-

notóxica cuando actúa directamente sobre el material genético y se consideran no genotóxicas aquellas que no afectan al material genético. Los cancerígenos no genotóxicos se caracterizan por tener una relación dosis-respuesta convencional (con un punto de inflexión, llamado umbral), a partir de la cual es posible el establecimiento de un NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) para la inducción de tumores (figura 1). La corrección de este NOAEL mediante un factor de incertidumbre o de seguridad permitiría derivar un nivel de exposición permisible, al cual la incidencia de efectos cancerígenos no fuese significativa. Es decir, para los cancerígenos no genotóxicos sería posible establecer un valor límite basado en efectos sobre la salud.

En el caso de un cancerígeno genotóxico, es necesario hacer otra distinción. En los cancerígenos que reaccionan con



el ADN, como es el caso de las sustancias alquilantes, la relación dosis-respuesta no permite el establecimiento de un NOAEL y por tanto no es posible establecer un valor límite basado en efectos sobre la salud.

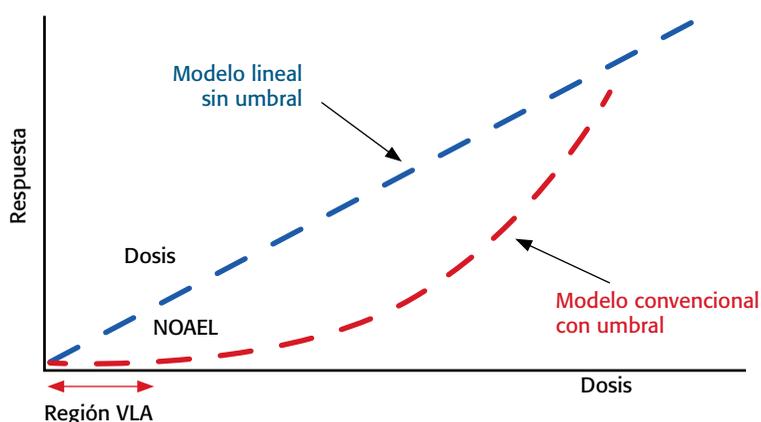
Pero SCOEL opina que puede haber dos situaciones en las que es posible establecer un valor límite basado en efectos sobre la salud. Esto sucede:

- cuando los efectos se dan únicamente a nivel cromosómico con ausencia de mutagenicidad, como es el caso de las sustancias cuyos efectos cancerígenos afectasen al número de cromosomas (aneugenicidad) o a la ruptura de cromosomas (clastogenicidad) solamente a dosis elevadas, dosis de toxicidad generalizada. En estos casos, SCOEL cree que también es posible establecer un umbral;
- cuando, para que el efecto genotóxico sea significativo, es necesario que previamente haya ocurrido daño en un tejido o se haya producido aumento de la proliferación celular. En estos casos parece razonable la posibilidad del establecimiento de un "umbral práctico".

Para las sustancias que actúen de acuerdo con estos mecanismos de carcinogenicidad, es posible, por tanto, establecer un valor límite basado también en efectos sobre la salud.

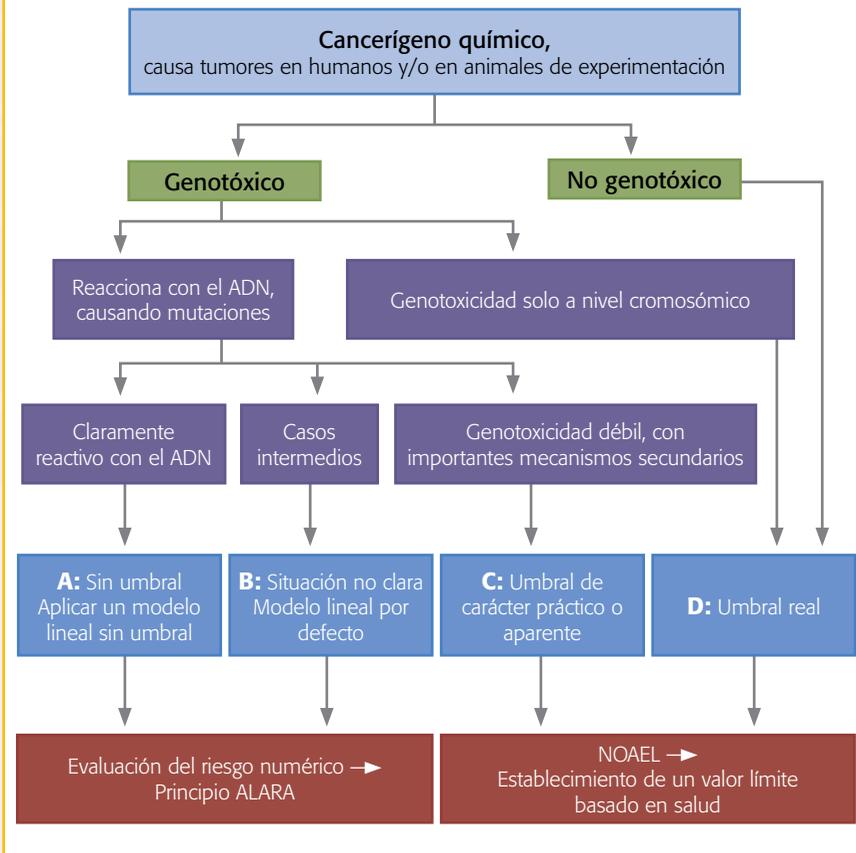
Esta opinión no es privativa de SCOEL, sino que es compartida por otros autores o instituciones, aunque es posible encontrar otra forma de denominar a los valores límite distinta de la propuesta por SCOEL (3). Así, por ejemplo, la denominación "práctico" (3,4,5) sería equivalente a la de "aparente" (6).

■ Figura 1 ■ Relaciones dosis-respuesta



NOAEL = No Observed Adverse Effect Level
(Nivel sin efecto adverso observado)

Figura 2 Grupos de compuestos cancerígenos, de acuerdo con SCOEL



De acuerdo con lo anterior, SCOEL ha definido cuatro grupos de compuestos cancerígenos (3,4,7) (figura 2):

A.- Cancerígenos genotóxicos sin umbral, para los que parece apropiada la relación dosis-efecto LNT (*linear non-threshold*) o, en español LSU (4) (lineal sin umbral). Para este tipo de compuestos, para los que no es posible establecer un valor límite basado en efectos sobre la salud, se recomienda que el nivel ambiental se mantenga tan bajo como sea técnicamente posible. Atendiendo a la nomenclatura anglosajona, esto se conoce como el principio ALARA (*as low as reasonably achievable*). Ejemplos de este tipo de cancerígenos serían el cloruro de vinilo y el 1,3-butadieno para los que SCOEL ha calculado la

incidencia del riesgo de aumento de mortalidad o del riesgo de contraer angiosarcoma para distintas concentraciones ambientales de 1,3-butadieno (8) o de cloruro de vinilo (9), respectivamente.

B.- Cancerígenos genotóxicos para los que actualmente no es posible establecer científicamente un umbral. En estos casos se puede asumir por defecto la relación dosis-efecto anterior, LSU, basándose en la incertidumbre científica. Ejemplos de este grupo serían el acrilonitrilo o la acrilamida.

C.- Cancerígenos genotóxicos con un umbral práctico, basado en estudios sobre mecanismos o toxicocinética. Para estos compuestos es posible establecer un valor límite basado en

efectos sobre la salud, derivado a partir de un NOAEL. Como ejemplo se pueden citar el tricloroetileno o el cromato de plomo.

D.- Cancerígenos no genotóxicos y que no reaccionan con el ADN. Para estos compuestos es posible establecer claramente un NOAEL.

SCOEL establece valores límites basados en la salud para los cancerígenos de los grupos C y D, mientras que para los de los grupos A y B calcula la incidencia del riesgo en aquellos casos en que se dispone de suficiente información para hacerlo.

Para justificar el establecimiento de un valor límite basado en efectos sobre la salud para un compuesto genotóxico (mediante el cálculo de un umbral práctico) es muy importante poder diferenciar los cancerígenos del grupo B de los del grupo C. Un argumento para pertenecer al grupo C sería que previamente se diese proliferación celular o daño crónico en tejidos en el lugar donde con posterioridad se formarían los tumores. Otro argumento sería cuando la diferencia entre especies fuese importante, de tal modo que el riesgo de cáncer en humanos en condiciones reales de exposición fuese insignificante porque, por ejemplo, la incidencia de ese tipo de cáncer en humanos no fuese significativa, aunque el compuesto fuese capaz de producir tumores en animales de experimentación. A continuación se van a exponer dos ejemplos tomados de la bibliografía (3) para ilustrar lo anterior.

Tricloroetileno

El tricloroetileno produce carcinomas en las células renales en trabajadores expuestos durante varios años a elevadas concentraciones pico. Una condición previa para el desarrollo de tumores

es la nefrotoxicidad. SCOEL propuso un OEL para 8 horas de 10 ppm, para evitar la nefrotoxicidad y, de esta forma, evitar la nefrocarcinogenicidad. El tricloroetileno pertenecería, pues, a la categoría C de cancerígenos (3,10).

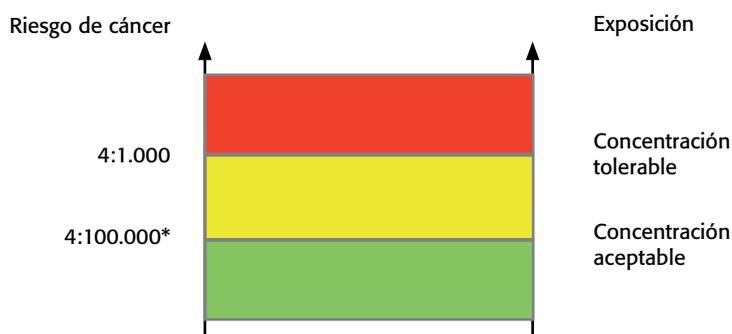
Acrilamida

Se ha observado experimentalmente que la acrilamida es capaz de producir cáncer en varios órganos (tumores en el cerebro de ratas, en las glándulas mamarias y en la túnica vaginal de los testículos). Aunque hay argumentos a favor de la existencia de un umbral para carcinogenicidad, la variedad de órganos diana y de los posibles mecanismos implicados hace muy difícil su establecimiento, por lo que SCOEL ha preferido considerar la acrilamida como un cancerígeno grupo B para el que no se puede fijar un valor límite basado en efectos sobre la salud que proteja de la carcinogenicidad. Sin embargo, en este caso sí es posible establecer un valor para prevenir la neurotoxicidad (3,11).

“CONCEPTO SEMÁFORO” ALEMÁN

En Alemania a finales del año 2004, con la publicación de la ordenanza sobre sustancias peligrosas (*Gefahrstoffverordnung – GefStoffV*), se introdujo un nuevo concepto para el establecimiento de límites de exposición profesional. Esta ordenanza sólo permite establecer límites basados en la salud, es decir, aquellos a los que los trabajadores pueden estar expuestos, sin que se produzca un deterioro de su salud, durante toda su vida laboral. Estos límites se pueden establecer para las sustancias que tengan umbral (o lo que es lo mismo una concentración a la cual no se produce efecto). Todas las sustancias para las cuales no se pudieron estable-

Figura 3 ■ Límites de riesgo propuestos en el “concepto semáforo”



*4:100.000 como valor intermedio durante un período de transición hasta 2018

cer niveles toxicológicos de acción con cierta fiabilidad fueron retiradas de las listas de valores límite. Esto afectó a las sustancias de las que no se disponía de datos toxicológicos o médicos suficientes y a la mayoría de los cancerígenos.



Hasta esa fecha existían en Alemania los denominados valores de orientación técnica, más conocidos como TRK, para los cancerígenos de origen laboral. Los TRK eran los límites de exposición técnica para aquellas sustancias, como, por ejemplo, los cancerígenos, para las que

no se podía establecer un valor límite basado en criterios de salud. Representaba la mínima concentración posible que se podía alcanzar con los medios tecnológicos que existían en ese momento.

Estos valores quedaron derogados con la entrada en vigor de la Ordenanza revisada de sustancias peligrosas. El Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales alemán encargó al comité asesor de sustancias peligrosas (*Ausschuss für Gefahrstoffe, AGS*) la tarea de desarrollar un criterio para la deducción de los valores límite para sustancias cancerígenas en función del riesgo. Inspirado en el modelo holandés, el grupo de AGS propuso un nuevo concepto de riesgo para las sustancias cancerígenas dividido en tres zonas: alta, media y baja, y lo equiparó con los colores del semáforo, rojo, amarillo y verde, por lo que recibe el nombre de “concepto semáforo”.

El límite entre el riesgo alto (zona roja) y el riesgo medio (zona amarilla) se denomina “nivel tolerable”. Este nivel determina la concentración de una sustancia con un riesgo residual 4:1.000. Es decir que, estadísticamente, la enfermedad afectaría a cuatro de cada 1000 trabajadores suponiendo una exposición de ocho horas diarias a esa concentración a lo largo de una

Tabla 1 ■ Valores límite de algunos compuestos cancerígenos

AGENTE QUÍMICO	SCOEL	Concepto "SEMÁFORO"		España
	OEL-TWA	Aceptable 4:10.000	Tolerable 4:1.000	VLA-ED
Acilamida (1)	cancerígeno grupo B	0,07 mg/m ³ (2)	0,7 mg/m ³ (3)	0,03 mg/m ³
Acilonitrilo	-	0,12 ppm	1,2 ppm	2 ppm
Amianto (1)	-	0,01 fibra/cm ³	0,1 fibra/cm ³	0,1 fibra/cm ³
Benceno	< 1 ppm	60 ppb	0,6 ppm	1 ppm
1,3-Butadieno	(4)	0,2 ppm	2 ppm	2 ppm
Epilclorhidrina	cancerígeno grupo A	0,6 ppm	(3)	0,5 ppm
4,4'-Metilendianilina	cancerígeno grupo A	0,07 mg/m ³	0,7 mg/m ³ (2)	0,82 mg/m ³
Óxido de etileno	cancerígeno grupo B	0,1 ppm	1 ppm	1 ppm
Tricloroetileno	10 ppm	6 ppm	11 ppm	10 ppm

Notas:

- (1) agente químico para el que existía TRK alemán
- (2) es posible bajar de este valor aplicando tecnología
- (3) es posible derivar un umbral para un efecto de naturaleza no neoplásica
- (4) para este compuesto, SCOEL ha publicado una relación entre la concentración ambiental y el riesgo de aumento de la mortalidad

vida laboral de 40 años. La zona entre el riesgo medio (zona amarilla) y el riesgo bajo (nivel verde) se denomina "riesgo aceptable" y corresponde a un riesgo residual de 4:100.000, es decir, cuatro de cada 100000 trabajadores podrían desarrollar la enfermedad según los datos estadísticos. Se acordó un valor de 4:10.000 como valor intermedio a adoptar durante un período de transición, que termina en el año 2018 como muy tarde (figura 3).

La propuesta del grupo fue aprobada por AGS en 2007. Se definieron un con-

junto de medidas de control administrativas, técnicas, organizativas, médicas y de sustitución para cada uno de los niveles (alto, intermedio y bajo).

En caso de superar el nivel de riesgo tolerable, el empresario deberá informar a la autoridad competente y deberá establecer un plan para reducir el nivel de riesgo al nivel intermedio en un plazo máximo de tres años. Si el plan de acción establecido no prevé una reducción del nivel de exposición al nivel intermedio en el plazo establecido, el empresario deberá solicitar una exención a la

autoridad competente. Pero la autoridad puede declarar ilegal la exposición a determinadas sustancias, así como actividades de alto riesgo y procesos de trabajo específicos si no se puede alcanzar una reducción sustancial del riesgo. Independientemente del nivel de exposición a una sustancia cancerígena y del nivel de riesgo de sufrir algún efecto cancerígeno, el empresario está obligado a utilizar solamente la menor cantidad posible de la sustancia.

Simultáneamente a la formulación de estas recomendaciones, el AGS ha publicado un documento de orientación en donde se describe una metodología estándar para la cuantificación de las cifras de riesgo de cáncer basadas en experimentos con animales y/o datos epidemiológicos (12). Este documento es susceptible de mejora según vayan avanzando los conocimientos científicos. Representa un acuerdo sobre los modelos de exposición de riesgo, la extrapolación a riesgos bajos y el escenario de exposición asumido. No incluye consideraciones de tipo económico como coste-beneficio.

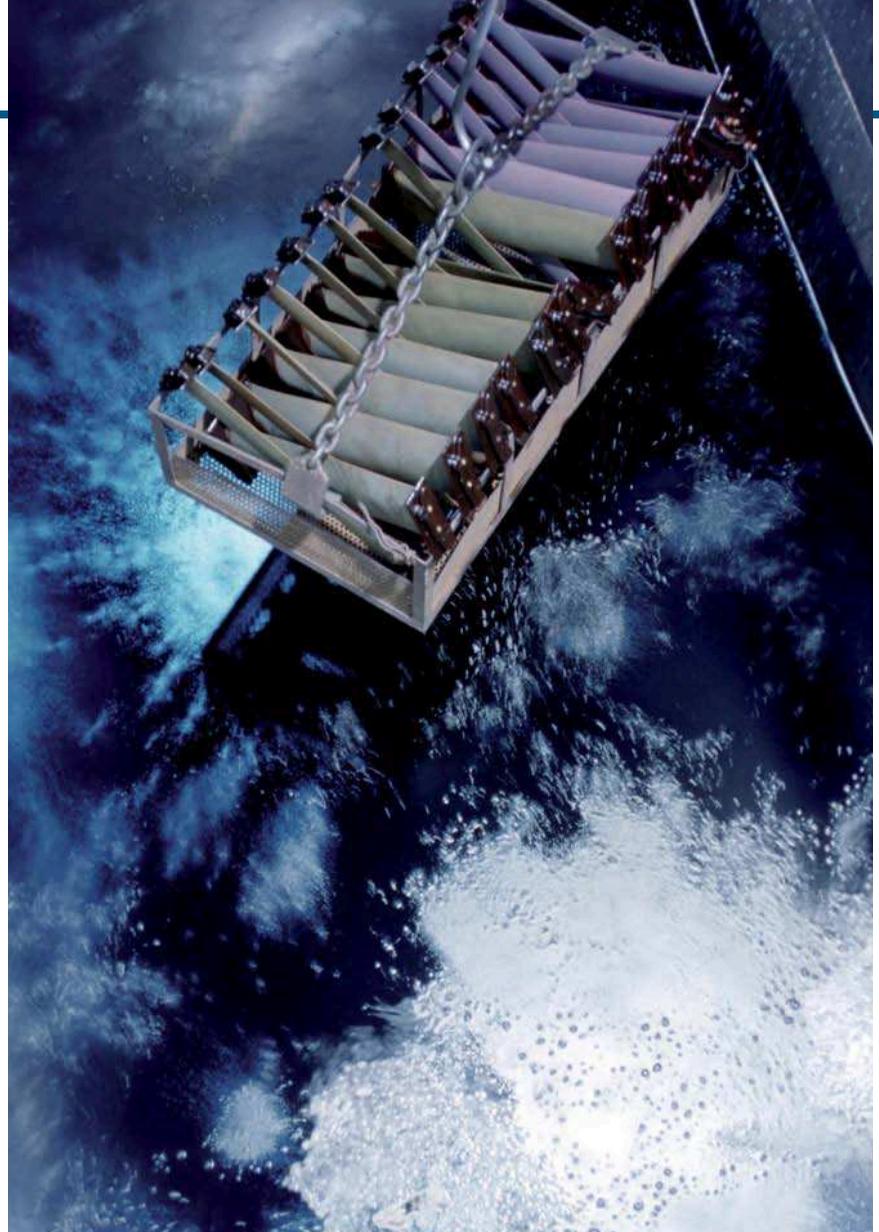
Bajo los términos de este documento, los datos en humanos deben ser prioritarios si se considera adecuado tenerlos en cuenta para la cuantificación del riesgo. Los modelos de riesgo basados en estudios con animales deben ser cotejados con datos en humanos procedentes de la información epidemiológica disponible. Si se dispone de datos tumorales de varias especies animales, se dará preferencia a aquellas especies o cepas que sean más sensibles. En los casos en los que aparezcan tumores en distintos órganos de los animales, se cuantificarán por separado y se compararán entre sí. En muchos casos, la cuantificación del riesgo está basada en la localización del tumor con el menor T25, es decir, la dosis o concentración que conlleva la apa-

Se definieron un conjunto de medidas de control administrativas, técnicas, organizativas, médicas y de sustitución para cada uno de los niveles: alto, intermedio y bajo

rición de síntomas cancerígenos en el 25% de los animales sujetos a estudio. No se tendrá en cuenta la localización de tumores en animales si no se han observado en seres humanos.

El punto de partida (PDP) para los cálculos posteriores de la evaluación de riesgo deberá estar, o bien en el nivel de exposición para el que existen datos epidemiológicos o estudios en animales sobre los efectos cancerígenos, o bien lo más cerca posible del mismo. Si se dispone de datos suficientemente fiables, el PDP obtenido se puede tomar como concentración de referencia o dosis de referencia.

Como se ha comentado en la primera parte de este artículo, el análisis toxicológico del modo de acción de los carcinógenos requiere un especial cuidado, ya que la forma de la curva dosis-respuesta y el resultado del riesgo por exposición pueden variar dependiendo del mecanismo de inducción de cada cancerígeno. En los casos en los que el modo de acción se conoce y no hay un umbral definido para la carcinogenicidad o cuando el umbral no se puede calcular con los datos de que se dispone, habría que calcular qué tendencia sigue la curva dosis-respuesta en la zona de riesgo más bajo. Por defecto, se realiza una extrapolación lineal. Si se dispone de suficiente información, se puede aplicar un ajuste matemático de curva, preferiblemente según la metodología "Benchmark Dose" de la EPA (*Environmental Protection Agency*) estadounidense (13). En casos excepcionales, cuando se puede demostrar que el modo de acción es característico de una sustancia no genotóxica y se puede calcular un nivel umbral mediante una relación dosis-respuesta, se establecerá un límite de exposición profesional que protege contra cualquier efecto de la salud.



Una descripción general del concepto alemán, así como las medidas de control y de la correspondiente guía para la cuantificación de las cifras de riesgo de cáncer fueron publicados por el Ministerio Federal Alemán de Trabajo y Asuntos Sociales ("Anuncio 910: Cifras de riesgo y relación entre riesgo y exposición en las actividades relacionadas con sustancias peligrosas carcinógenas") y están disponibles en inglés (14).

Algunos de los cancerígenos que se están estudiando y las concentraciones correspondientes al nivel aceptable y tolerable se resumen en la tabla 1, junto con los valores límite en España (15).

En la actualidad este modelo no es obligatorio en Alemania, se encuentra en una fase experimental que puede durar varios años. Durante este tiempo

los límites de riesgo y las concentraciones respectivas de las sustancias en el ambiente laboral no serán de obligado cumplimiento. Las bases legales definitivas se establecerán en el año 2015 cuando se revise la Ordenanza alemana sobre sustancias peligrosas. Mientras tanto estos niveles pueden ser tenidos en cuenta para las evaluaciones de riesgo.

La experiencia inicial muestra que las concentraciones de exposición en el trabajo sobre la base de riesgos de cáncer "tolerable" y "aceptable" pueden estar muy por debajo de los antiguos valores técnicos (TRK) que se han suprimido en Alemania. En otras palabras: puede que los valores límite calculados no sean factibles a corto plazo con medidas técnicas. Además, las relativamente bajas concentraciones de "aceptación"



en muchos casos obligan a los técnicos de análisis a mejorar considerablemente sus límites de cuantificación con el fin de garantizar un control apropiado de las condiciones ambientales.

Los valores propuestos por AGS para tricloroetileno y acrilamida se basan en las siguientes consideraciones:

Tricloroetileno

A diferencia de SCOEL, la conclusión de la AGS es que, por el momento, no puede asociarse un umbral claro para los efectos neoplásicos producidos por el tricloroetileno, ya que se observó genotoxicidad en los riñones. Se considera, por tanto, que el riesgo es continuo y no se puede proponer ningún valor límite "seguro" (14,16). Partiendo de un PDP de 75 ppm (correspondiente a un riesgo del 5% de tumor renal en humanos) se puede trazar una curva dosis-respuesta con un punto de inflexión en 6 ppm, por debajo del cual no se espera ninguna citotoxicidad en los riñones. En otras palabras: por encima de 6 ppm, la curva dosis-respuesta presenta una pendiente mayor que por debajo de ese punto de inflexión, ya que se supone que la

citotoxicidad aumenta el efecto de los metabolitos genotóxicos. Las cifras resultantes son una concentración "tolerable" (riesgo de 4:1.000) de 11 ppm y otra "aceptable" de 6 ppm (4:10.000) o 0,6 ppm (4:100.000).

Quando no hay un umbral definido para la carcinogenicidad o este no se puede calcular, habría que determinar qué tendencia sigue la curva dosis-respuesta en la zona de riesgo más bajo

Acrilamida

Al no conocerse completamente el modo de acción, se llevó a cabo una extrapolación lineal sobre la base de los datos de tumores mamarios en ratas (17). El punto de partida se calculó según la metodología "Benchmark Dose". Así se obtuvo una concentración de 0,7 mg/m³ correspondiente al riesgo "tolerable" (4:1.000) a lo largo de toda la vida laboral y 0,07 (4:10.000) o 0,007 mg/m³ (4:100.000) para un nivel de riesgo "aceptable". En este caso particular, sin embargo, hay que hacer dos consideraciones al fijar los límites de exposición profesional:

- con el fin de lograr una protección adecuada de los trabajadores no se debe sobrepasar 0,15 mg/m³, umbral para los efectos neurotóxicos no neoplásicos de acrilamida, aunque este valor está por debajo del riesgo "tolerable" de cáncer;
- por otra parte, el antiguo TRK, que data de 1991, establecía que ya entonces se podían alcanzar, utilizando la mejor tecnología posible, concentraciones de 0,06 mg/m³ (para el manejo de acrilamida sólida) o de

0,03 mg/m³ (para cualquier otro proceso). Ni que decir tiene que las autoridades alemanas no aprobarían un retroceso de una situación higiénica que representaba el "state of the art" tecnológico más de dos décadas atrás. El antiguo TRK se consideraría como el límite "tolerable" al regular la acrilamida.

CONCLUSIONES

En este artículo se plantean dos enfoques diferentes para evaluar la exposición laboral a compuestos cancerígenos.

Estos dos enfoques presentan varias analogías, pero también algunas diferencias marcadas. Ambos conceptos se caracterizan por una combinación de conocimientos científicos y supuestos pragmáticos. En Holanda o en Polonia también se han propuesto enfoques basados en el riesgo de cáncer, y actualmente existe un debate en curso acerca de la inclusión de consideraciones de coste-beneficio para la evaluación de dicho riesgo.

El hecho de que existan varios procedimientos diferentes para controlar

la exposición laboral a compuestos cancerígenos, incluso en un ámbito geográficamente pequeño como es el europeo, no debe considerarse un obstáculo, sino más bien como una oportunidad de reforzar los intentos para garantizar una adecuada protección de los trabajadores. A medio plazo, sin embargo, se hace necesario un esfuerzo para conseguir una mayor convergencia. Un intercambio vital de experiencias es un requisito previo para lograr el objetivo de una estrategia europea que sea ampliamente aceptada y normalizada. ●

Bibliografía

- 1.- DFG (2012) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2012. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 48.
- 2.- Health Council of the Netherlands (HCN), 1995, Calculating Cancer Risk Due to Occupational Exposure to Genotoxic Carcinogens, Report No. 1995/06WGD, HCN, The Hague.
- 3.- Bolt HM (2008). The concept of practical thresholds in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens by the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) of the European Union. *Genes and Environment* 30 (4):114-119.
- 4.- González E (2008). Perspectivas en el establecimiento de los límites de exposición profesional para los carcinógenos. *Seguridad y Salud en el Trabajo* (2008) nº 50:20-26
- 5.- Bolt HM, Huici-Montagud A (2008). Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol.* 82(1):61-64.
- 6.- Kirsch-Volders M, Aardema M, Elhajouji A (2000). Concepts of threshold in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res.* 464 (1):3-11.
- 7.- SCOEL (2009). Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits Key Documentation (version 6).
- 8.- SCOEL/SUM/75. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk assessment for 1,3-butadiene. February 2007
- 9.- SCOEL/SUM/109. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk assessment for Vinyl Chloride. November 2004
- 10.- SCOEL/SUM/142. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Trichloroethylene. April 2009
- 11.- SCOEL/SUM/139. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acrylamide. September 2011
- 12.- German Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA). Guide for the quantification of cancer risk figures after exposure to carcinogenic hazardous substances for establishing limit values at the workplace. 2008 <http://www.baua.de/en/Publications/Expert-Papers/Gd34.html>
- 13.- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Benchmark Dose Technical Guidance. June 2012. <http://www.epa.gov/raf/publications/benchmarkdose.htm>
- 14.- German Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA). Risk figures and exposure-risk relationships in activities involving carcinogenic hazardous substances (Announcement 910). June 2008. http://www.baua.de/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/TRGS/Announcement-910_content.html
- 15.- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España 2013.
- 16.- German Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA). Exposure-risk relationship for trichloroethylene in BekGS 910. Sine anno. http://www.baua.de/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/TRGS/pdf/910/910-trichloroethylene.pdf?__blob=publicationFile&v=216.
- 17.- German Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA). Begründung zur Exposition-Risiko-Beziehung für Acrylamid in BekGS 910. Sine anno <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-910.html>