



## «Evaluación ambiental y biológica»

### Modalidades de valoración de los riesgos para la salud de los trabajadores

La higiene industrial u ocupacional tenía originalmente, como objetivo fundamental y último, la prevención de las enfermedades profesionales potencialmente originadas por los agentes agresivos presentes en el medio laboral. Progresivamente, el grado de protección se ha ido extendiendo a evitar precozmente cualquier alteración fisiopatológica que pudiera implicar una disminución del mantenimiento de la salud del trabajador.

Para cumplir sus finalidades iniciales la higiene ocupacional desarrolló y perfeccionó una serie de metodologías operativas, adaptadas a los conocimientos científicos imperantes, que mediante la detección, cuantificación y control de los posibles agentes etiológicos de la enfermedad en la atmósfera laboral pretendía evitar la aparición de enfermedades profesionales. Esta sis-

#### Manuel Menéndez Gallego

Dr. en Ciencias

*Jefe del Departamento de Higiene Industrial del Gabinete Técnico Provincial e Instituto Territorial de Sevilla. Servicio Social de Higiene y Seguridad del Trabajo.*

#### Sebastián Chacón Blanco

Ingeniero Industrial

*Jefe de la Unidad de Estudios y Calibración. Departamento de Higiene Industrial del Gabinete Técnico Provincial e Instituto Territorial de Sevilla. Servicio Social de Higiene y Seguridad del Trabajo.*

temática de trabajo ha sido definida con la denominación de «Evaluación ambiental».

La etapa clave de esta evaluación es aquella que permite decidir sobre la existencia o inexistencia de una

situación inadmisibles para la salud, y, concretamente, consiste en la cuantificación del riesgo, a la luz de los criterios higiénicos vigentes. Esta etapa, denominada «Valoración del riesgo», implica en el caso de contaminantes químicos, el contraste o comparación, siguiendo unos criterios y requisitos preestablecidos, de la concentración del compuesto químico en la atmósfera laboral con los límites de exposición admisibles fijados por la legislación vigente o con los criterios higiénicos admitidos científicamente. De esta comparación debe surgir una decisión sobre la situación higiénica considerada, que en el caso de haber concluido en una posibilidad de riesgo para la salud del trabajador debe ser concretada en recomendaciones tendentes a eliminar o disminuir

notablemente la situación de riesgo.

De la esquemática, sucinta y apretada explicación anterior del concepto de «Evaluación ambiental» se infieren ya las dos principales fuentes de error o de limitaciones a su aplicabilidad.

Por un lado, la determinación de la concentración de un contaminante químico en la atmósfera laboral o, lo que es lo mismo, el establecimiento de la intensidad de la exposición real a que está expuesto el trabajador, entraña una serie de dificultades derivadas de la problemática inherente a las mediciones, tomas de muestras, análisis a efectuar y a las características del puesto de trabajo, y que por ser ampliamente conocidas por los profesionales higienistas no vamos a discutir detalladamente.

Por otra parte, los criterios higiénicos científicamente admitidos, normalmente los TLV propuestos por la ACGIH estadounidense, no permiten efectuar conclusiones fiables en muchas ocasiones, debido al procedimiento seguido en su fijación, así como a las limitaciones en su aplicación. Fundamentalmente, estos inconvenientes se deben a que en diversas situaciones los TLV sólo consideran a la vía respiratoria como única ruta de exposición del organismo humano. Otro inconveniente proviene de que estos valores límites exhiben su máximo rendimiento cuando se utilizan para estudiar grupos de individuos expuestos, mientras que para individuos aislados pierde su aplicabilidad en determinadas ocasiones.

Así, algunos compuestos aparecen en la lista de valores de concentración admisibles con la notación «vía dérmica». En este caso, los niveles ambientales no reflejan con un margen de seguridad aceptable la cantidad de contaminante que puede alcanzar los órganos y tejidos sobre los que actúa. De hecho, la cantidad que accede por inhalación es una parte de la que llega por ambas rutas. Además, es difícil evaluar en las pruebas de exposición realizadas con animales la concurrencia de ambas vías y, subsiguientemente, es igualmente difícil corregir los niveles de inhalación al existir siempre esta otra ruta.

Algo similar ocurre con la exposición a determinado tipo de materias particuladas en el caso de que al ser retenidos por el tracto res-



*Las concentraciones ambientales de un contaminante laboral en un puesto de trabajo no proporcionan siempre una medida viable y exacta de la cantidad de producto químico que puede alcanzar los órganos y tejidos afectados.*

piratorio superior se introduzca en el aparato digestivo y se produzca su absorción gastrointestinal. Si el coeficiente de absorción en este último caso es mayor que el de absorción pulmonar, la ruta gastrointestinal puede ser más importante toxicológicamente que la de inhalación. El valor relativo de una frente a otra depende también del tamaño de partícula. La dificultad de la evaluación de las pruebas con animales se acrecienta si existe diferencia entre los tamaños de partículas en situaciones industriales y en los test de exposición. Esto supone que las exposiciones de animales que sirven de base en gran parte para el establecimiento de los límites ambientales de concentración, pueden no predecir cuantitativamente los efectos sobre las personas expuestas.

Puede concluirse de forma clara que las concentraciones ambientales de un contaminante laboral en un puesto de trabajo no proporcionan siempre una medida fiable y exacta de la cantidad de producto químico que puede alcanzar los órganos y tejidos afectados.

Al citar anteriormente la no individualización del problema se pretende hacer referencia a que, al aplicarse y deducirse de colectivos humanos amplios, no se consideran los casos aislados que se salen de la norma general —predisposición, potenciación de efectos, etcétera—

que en determinados casos pueden ser de gran importancia.

Los valores TLV se basan en el establecimiento correcto de las denominadas «curvas dosis/respuestas», las cuales representan la relación entre las dosis requeridas —concentración x tiempo de exposición— para producir un determinado nivel de efecto fisiopatológico en distintos porcentajes de población expuesta. A partir de estas curvas se selecciona el nivel de dosis admisibles, o lo que es lo mismo, la concentración atmosférica para un tiempo de exposición determinado, que no permite la aparición de modificaciones bioquímicas, fisiológicas o psicológicas no deseadas, de las que el individuo expuesto no puede recuperarse en el período de no exposición. Al valor de la dosis elegido, o más exactamente al valor de la concentración ambiental ya que el tiempo de exposición es difícil de variar, se le aplica posteriormente un coeficiente de seguridad que pretende tener en cuenta una serie de aspectos tales como toxicidad intrínseca del contaminante químico, edad, sexo, hipersensibilidad del individuo, contribuciones secundarias, etcétera, con el fin de disponer de un margen de seguridad.

Como se ha indicado anteriormente, las concentraciones de referencia, o valores TLV, se establecen limitando una determinada incidencia de los posibles efectos toxicológicos que un xenobiótico industrial puede originar en la población laboral. El problema o la cuestión que se plantea es qué nivel de efecto debe considerarse peligroso. Existen dos puntos de vista distintos sobre la respuesta a esta cuestión.

En Estados Unidos el efecto se selecciona sobre la base de un funcionamiento correcto de los mecanismos compensadores y homeostáticos, que hacen posible que los niveles de exposición a xenobióticos superiores a cero no deriven en riesgos para la salud. Las alteraciones producidas por el tóxico absorbido son de tan escasa entidad que pueden considerarse como oscilaciones del valor medio dentro del margen normal de desviación que no redundan en un efecto tóxico indeseable, y sin que estas modificaciones den lugar, a largo plazo, a fenómenos de agotamiento del mecanismo de compensación.

En la URSS se opta por definir una línea clara entre salud y enfermedad, que coincide con la detección del cambio precoz del comportamiento fisiológico medio normal, registrado por el método más sensible, y sin tener en cuenta los mecanismos homeostáticos y compensadores. Los valores así obtenidos son lógicamente, por lo general, inferiores a los valores propuestos en los Estados Unidos. Su aplicabilidad, sin embargo, debe reportar graves problemas técnicos y tecnológicos, puesto que, además de ser menores, están establecidos como valores MAC que no deben superarse en ningún instante de la actividad laboral.

Resumiendo lo expuesto hasta aquí, puede decirse que la actividad de la higiene industrial, clásicamente, se ha concentrado en el mantenimiento de los niveles de concentración de los contaminantes químicos del medio ambiente laboral por debajo de los valores TLV propuestos, y evidentemente, como ha quedado expuesto, ello implica una serie de limitaciones complejas que no los convierten en una herramienta definitiva y universal.

De todo lo anterior se concluye que la práctica correcta de la higiene ocupacional necesita de otros criterios, que bien independiente o simultáneamente con los de la «evaluación ambiental» permitan una valoración de la exposición laboral más exacta y representativa del riesgo real de toxicidad, y que fundamentalmente presenten como ventajas adicionales la detección precoz del daño tóxico antes de que se produzca el desarrollo de un proceso patológico, y su aplicación posible a individuos aislados. La solución a este problema es obvia y directa. Es preciso acudir a evaluar el riesgo tóxico en los fluidos o tejidos biológicos de cada individuo expuesto. Surge así otra metodología operativa que se ha ido implantando rápidamente en el campo de la prevención de riesgos profesionales, y que en terminología anglosajona ha sido definida como «Biological Monitoring», y que en español se ha traducido como «Evaluación biológica».

El concepto de evaluación biológica ha sido utilizado desde hace varias décadas en la práctica clínica e incluso en toxicología clínica, si bien su introducción en el campo de la higiene industrial no se produce

*La actividad de la higiene industrial, clásicamente, se ha concentrado en el mantenimiento de los niveles de concentración de los contaminantes químicos por debajo de los valores TLV propuestos y, evidentemente, ello implica una compleja serie de limitaciones.*



hasta 1954, en cuya fecha Elkins intentó correlacionar los índices de exposición laboral, los niveles de metabolitos excretados en la orina y la toxicidad de los distintos xenobióticos. No obstante el tiempo transcurrido, el establecimiento de criterios exactos y aplicables de «Evaluación biológica» no ha sido suficientemente desarrollado, y las correlaciones postuladas por Elkins son difícilmente alcanzadas.

Antes de entrar en la discusión comparada de las ventajas e inconvenientes de la «Evaluación ambiental» y de la «Evaluación biológica» es preciso establecer el significado y contenido de esta modalidad de valoración del riesgo higiénico. La «Evaluación biológica» consiste en la medida de la exposición interna al xenobiótico industrial a través del análisis de especímenes o muestras biológicas. La Comisión de las Comunidades Europeas (CCE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Environmental Protection Agency (EPA) estadounidense han definido a la «Evaluación biológica» como «una recogida sistemática de especímenes biológicos en los que el análisis de los contaminantes es de inmediata aplicación». Obviamente, el objetivo esencial de esta modalidad de estimar la exposición laboral es el mismo que el de la «Evaluación ambiental», es decir, no sólo prevenir el inicio de la enfermedad profesional, sino detectar

precozmente las ligeras modificaciones que preceden al daño patológico. Según el Comité de expertos de la OMS, la detección precoz del deterioro de la salud consiste en «el descubrimiento de las alteraciones de los mecanismos homeostáticos y compensadores, cuando las variaciones bioquímicas, morfológicas y funcionales son todavía reversibles».

De lo anteriormente expuesto se deduce que la «Evaluación biológica» da respuesta a dos objetivos fundamentales: objetivar a través de una determinación analítica o funcional fisiológica la exposición laboral y detectar simultáneamente la alteración precoz del estado de salud del individuo. Además de estos objetivos, puede servir para otros fines, tales como la fijación de valores standard que delimitan las exposiciones aceptables de las peligrosas, ser utilizada como guía en la clínica médica en el caso de intoxicaciones de origen industrial, detectar la existencia de sujetos con anormalidades metabólicas que permitan una asignación laboral no contraproducente, comprobar la exactitud de los valores TLV propuestos para controlar la contaminación laboral, y revalidar los resultados obtenidos mediante la «Evaluación ambiental» de un puesto de trabajo.

El desarrollo de un programa de «Evaluación biológica» presenta notables dificultades como consecuencia de que se necesita una amplia y sólida información toxicológica, la cual debe comprender tanto los aspectos toxicocinéticos —las modificaciones que el organismo ejerce en el tóxico a través de los mecanismos de absorción, distribución, acumulación, biotransformación y eliminación— como los toxodinámicos mecanismos de acción del tóxico sobre el organismo responsable del efecto tóxico. Generalmente, o no se dispone de esta información, o bien ésta es inexacta o insuficiente. En otras ocasiones, nuevos compuestos químicos se introducen o utilizan en los procesos industriales sin haberlos sometido a experimentación toxicológica.

En la práctica correcta de una «Evaluación biológica» es necesario tener en cuenta un conjunto de requisitos, de los que depende la utilidad de esta modalidad de

evaluación del riesgo higiénico, que enumeramos y posteriormente aclaramos: elección del parámetro bioquímico, morfológico o funcional correcto a examinar, espécimen biológico adecuado, momento idóneo de obtener la muestra biológica, metodología analítica sensible, exacta y precisa a utilizar y fijación del valor del standard biológico de referencia.

La elección del parámetro biológico —bioquímico, morfológico o funcional— es crucial. Debe elegirse aquella alteración biológica que de forma más precoz, exacta y fiable patentice las desviaciones de grado subclínico y reversibles del efecto tóxico que se desea evitar. Intimamente ligado con este requisito está la naturaleza de la muestra o espécimen biológico más idóneo y de más fácil obtención, que ponga de manifiesto la concentración crítica celular que da lugar al efecto crítico.

Inicialmente parece deducirse que la muestra biológica más idónea es la sangre, ya que dentro de márgenes más o menos estrechos el efecto crítico de un xenobiótico industrial sobre el órgano o tejido crítico, depende de la cantidad del tóxico, que en forma libre portada por la sangre, alcanza y reacciona desfavorablemente con el receptor bioquímico. Al medir una concentración hemática estamos conociendo simultáneamente la cantidad de tóxico que, salvando las barreras o membranas exteriores anatómicas, se ha incorporado a la sangre, la cantidad de tóxico libre y fijado que llega al órgano crítico y, en muchas ocasiones, las concentraciones de metabolitos que el organismo está dispuesto a eliminar. Sin embargo, no podemos distinguir en la mayoría de las veces qué cantidad del tóxico absorbido se encuentra libre en la sangre y está disponible para producir el efecto dañino. Además, la extracción de una muestra de sangre, al ser una práctica cruenta, implica una serie de riesgos y de resistencias en los trabajadores, cuando incluso es necesario obtener varias muestras próximas en el tiempo. Por estas y otras razones es aconsejable y preciso acudir a muestras de orina que, aún no siendo tan directamente representativas de la acción toxodinámica, sí son mucho más fácilmente obtenibles.

También es fundamental en qué



*La «Evaluación biológica» consiste en la medida de la exposición interna al xenobiótico industrial a través del análisis de especímenes o muestras biológicas.*

momento debe procederse a recoger la muestra biológica, fundamentalmente si la determinación analítica va a consistir en la cuantificación del tóxico original o de un metabolito en algún fluido biológico. En ambos casos se precisan profundos y exactos estudios toxicocinéticos que nos indiquen las fluctuaciones en el tiempo de las distintas concentraciones hemáticas y urinarias, así como su relación con la exposición ambiental y con el efecto crítico que se pretende evitar.

Evidentemente, los métodos analíticos que han de utilizarse deben poseer en grado sumo cualidades de exactitud, precisión y fiabilidad, ya que tanto la compleja composición de las muestras biológicas manipuladas como los extremadamente bajos niveles de los analitos que deben cuantificarse, justifican y precisan métodos analíticos de las características descritas. Afortunadamente, la instrumentación analítica ha experimentado en los últimos años avances espectaculares que han permitido disponer de un amplio número de técnicas y accesorios analíticos que cumplen ampliamente estos requisitos. Intimamente relacionado con esta problemática se halla la cuestión de las personas responsables cualificadas de efectuar estas mediciones. En muchas ocasiones se imputan resultados anómalos como derivados de la inexactitud del

método analítico. Casi nunca estas inculpaciones son ciertas. Los errores, si es que son reales, provienen de una incorrecta toma y manipulación, previa al laboratorio, de la muestra biológica, de que los analistas no reúnen los conocimientos, especialización, e incluso en algunas ocasiones, la titulación académica apropiada y de que la comparación del resultado analítico con el valor standard se efectúa sobre bases falsas o por personas sin los debidos conocimientos toxicológicos.

Finalmente, y como último requisito que debe ser tenido en cuenta en los programas de «Evaluación biológica», se halla el grave problema de la correcta fijación de los valores standards biológicos, que en terminología anglosajona se han denominado «Biological Threshold Limits Values» (BTLVs) o «Biological Limits Values» (BLVs), cuya traducción directa al español da lugar a una denominación inequívoca. Puede definirse este concepto como la «expresión numérica de un parámetro biológico en relación con la incidencia de un xenobiótico sobre la salud del individuo». Su fijación está justificada cuando exista una correlación demostrable entre la exposición laboral al contaminante y los parámetros internos del organismo afectados por dicha exposición. Esta correlación exige que se produzca una correspondencia entre el BLV y el límite ambiental o TLV. La presencia del xenobiótico original, o del metabolito, pueden servir directamente para demostrar la existencia o inexistencia de una exposición laboral no deseada.

La utilización de estos valores BLVs se ha producido con un creciente interés a continuación de una comunicación de Stockinger al XVII Congreso Internacional de Salud Ocupacional celebrado en 1972 en Buenos Aires, y su aplicabilidad no tiene por que circunscribirse a una muestra biológica concreta, sino que pueden usarse simultáneamente varios tipos de especímenes biológicos, siendo los más utilizados sangre, orina y aire exhalado.

La fijación de los valores BLVs debe efectuarse siguiendo estrechamente una metodología científica para su establecimiento, y que brevemente puede resumirse en el conocimiento de las denominadas

relaciones «dosis-efecto» y «dosis-respuesta». Una relación «dosis-efecto» consiste en la expresión de las interrelaciones entre los valores numéricos del parámetro biológico medido —dosis absorbida— y el grado de afectación ejercido en el efecto tóxico implicado. Si la interrelación se efectúa entre los valores de la dosis tóxica y los porcentajes de individuos que presentan un mismo efecto tóxico, obtenemos las relaciones «dosis-respuestas».

Previamente a la ejecución de estas investigaciones toxicológicas, se necesita efectuar estudios toxicocinéticos, analíticos, epidemiológicos en poblaciones no expuestas, farmacodinámicos, fisiopatológicos y epidemiológicos en colectivos de trabajadores laboralmente expuestos, con el fin de elegir el parámetro biológico idóneo, fijar el valor exacto del BLV correspondiente y las muestras y especímenes óptimos a recoger, así como el momento más conveniente y representativo para su obtención.

Los valores BLVs, no obstante su definición apuntada anteriormente, no deben usarse como límites o finas líneas divisorias entre el estado fisiológico normal y el patológico. Ello es consecuencia de que ambos estados son difícilmente delimitados por la objetivación de un sólo parámetro. La utilización de varios indicadores biológicos, que minimiza este problema, no siempre es posible, y además hay que tener en cuenta las diferencias interindividuales que existen, incluso, entre colectivos de trabajadores con características sociológicas y hábitos alimentarios muy parecidos.

Existe actualmente una tendencia bastante generalizada, y por supuesto de manifiesta utilidad, que consiste en definir distintos valores de un mismo parámetro biológico, los cuales se correlacionan con diferentes estadios del proceso toxicológico. Así puede hablarse de valor BLV normal de una sustancia química componente natural del fluido, tejido o excreta biológico, valor BLV de absorción o impregnación permisible, valor BLV de absorción excesiva, e incluso, de valor BLV de intervención médica.

Antes de concluir este artículo, y de manifestar nuestras opiniones particulares y subjetivas, estimamos conveniente relacionar brevemente

*Existe actualmente una tendencia bastante generalizada, y, por supuesto, de manifiesta utilidad que consiste en definir distintos valores de un mismo parámetro biológico.*



las ventajas y limitaciones que presenta una «Evaluación biológica», según Zielhuis:

— Permite conocer la exposición total del organismo como consecuencia de la absorción del xenobiótico a través de las distintas rutas posibles —aire, alimentos, hábitos, medicamentos, etcétera—, así como la contribución tanto de la exposición laboral como extralaboral.

— Considera las características antropométricas y la actividad física del individuo. Sobre esta importante cuestión, cabe indicar que Fernández y colaboradores han propuesto justificadamente modificar los TLVs en función de la carga física laboral.

— Pone de manifiesto las diferencias de susceptibilidad individual o colectivas —sexo, edad, etcétera.

— Individualiza el riesgo a que cada individuo está sometido en su puesto de trabajo.

— Efectúa con mayor exactitud la integración entre el tiempo de exposición y la concentración ambiental.

— Permite conocer no sólo el grado de absorción o de exposición, sino también el grado de deterioro de la salud.

— Requiere menores complicaciones instrumentales de muestreo, de tiempo y de personal cualificado que efectúe el muestreo.

— Presenta menor variabilidad en los resultados analíticos, cuando la vida media biológica del tóxico es

larga, que la obtenida en valoraciones ambientales.

Lógicamente, también existen inconvenientes y limitaciones en la «Evaluación biológica», que deben ser conocidos y tenidos siempre en cuenta durante la realización de estas valoraciones. Zielhuis los concreta en los siguientes:

— Utiliza como elemento de muestreo a un ser humano.

— Origina en los individuos que se están utilizando para la evaluación, sentimientos de estimarse usados por la empresa y, además, ansiedad hasta conocer el diagnóstico.

— Escaso número de parámetros fiables reconocidos y admitidos como tales.

— Difícil aplicabilidad para aquellos productos que no son absorbidos por los fluidos internos del organismo humano.

— Necesidad de que el tóxico que se pretende valorar posea una vida media biológica suficiente, que permita su evaluación significativa y fiable.

— Caducidad de las muestras y especímenes biológicos y posibilidad frecuente de su contaminación en las manipulaciones previas a la determinación analítica.

— Dificultad en realizar una interpretación correcta del resultado analítico, en relación con el momento de la toma de muestras.

Como se aprecia fácilmente de lo anteriormente expuesto, la «Evaluación biológica» no es la solución definitiva a la problemática de la valoración de las exposiciones laborales, y aún queda mucho camino que andar y dificultosas y tediosas investigaciones toxicológicas que realizar. No obstante, cada higienista, en particular, y las distintas organizaciones que efectúan programas de evaluación deben iniciar o proseguir, siempre que técnicamente les sea factible, programas sistemáticos de «Evaluación biológica».

Lo anterior no quiere decir que se vayan abandonando las «Evaluaciones ambientales». Nuestra opinión particular es que, en la actualidad y durante bastantes años, es imprescindible y muy necesario efectuar simultáneamente programas de «Evaluación ambiental» y «Evaluación biológica» y, siempre que sea posible, realizar en paralelo reconocimientos médicos específicos de los

trabajadores implicados en los distintos sistemas de evaluación. Así se podrá disponer al cabo de unos años, y quedarán como historias laborales tremendamente útiles para el futuro, de un conjunto de datos ambientales, biológicos y médicos que, además de certificar el grado de exposición y las posibles afectaciones reales de la salud de los individuos, permitirán ir comprobando sistemáticamente la validez tanto de los TLVs establecidos como de los BLVs que se vayan proponiendo.

Como conclusión podríamos afirmar, de acuerdo con las tendencias científicas, que la valoración de los riesgos profesionales por exposición a sustancias químicas está desplazándose acusada y continuamente de la higiene ocupacional, entendiéndose por tal la detección, evaluación y control de los agentes contaminantes del medio laboral, a la toxicología industrial, admitiendo como contenido de esta ciencia el estudio de los efectos fisiopatológicos producidos en los individuos que han estado expuestos a sustancias tóxicas durante el curso de su actividad laboral. ■

#### BIBLIOGRAFIA

- DROZ, P. O., y FERNANDEZ, J. G.: «Effect of Physical Workload on Retention and Metabolism of Inhaled Organic Solvents. A Comparative Theoretical Approach and its Applications with Regards to Exposure Monitoring». *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 38, 231-246, 1977.
- HATCH, T. F.: «Criteria for Hazardous Exposure Limits». *Arch. Environ. Health*, 27, 231-235, 1973.
- KEENAN, R. G.: «Chemical Aspects of Environmental Health». *Occup. Health Rev.*, 18, 1-8, 1966.
- LAUWERYS, R.: «Biological Criteria for Selected Industrial Toxic Chemicals: A Review». *Scand. J. Work Environ. Health*, 1, 139-172, 1975.
- LINCH, A. L.: «Biological Monitoring for Industrial Chemical Exposure Control». *Cleveland*. CRC Press, 1974.
- NELSON, K. W.: «The Place of Biological Measurements in Standard-Setting Concepts». *J. Occup. Med.*, 15, 439-440, 1973.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: «Detección precoz del deterioro de la salud debido a la exposición profesional. Informe de un grupo de expertos de la OMS». *Tech. Rep. Ser.*, n.º 571, Ginebra, 1975.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: «Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals. Part I». *Environmental Health Criteria* 6, Ginebra, 1978.
- PIOTROWSKI, J. K.: «Exposure Tests for Organic Compounds in Industrial Toxicology». U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Center for Disease Control. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, 1977.
- WARITZ, R. S.: «Biological Indicators of Chemical Dosage and Burden». En *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. Vol. III. *Theory and Rationale of Industrial Hygiene Practice*. Cralley, L. V., y Cralley, L. J. Nueva York. John Wiley and Sons, 1979.
- WINEK, CH. L.: «Drug and Chemical Blood Levels». *Toxicol. Annv.*, 203-228, 1974.
- WINEK, Ch. L.: «Tabulation of Therapeutic, Toxic and Lethal Concentrations of Drug and Chemicals in Blood». *Clin. Chem.*, 22, 832-836, 1976.
- ZIELHUIS, R. L.: «Second International Workshop. Permissible Levels for Occupational Exposure to Inorganic Lead». *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 39, 59-72, 1977.
- ZIELHUIS, R. L.: «Biological Monitoring». *Scand. J. Work Environ. Health*, 4, 1-18, 1978.
- ZIELHUIS, R. L., y NOTTEN, W. R. F.: «Permissible Levels for Occupational Exposure; Basic Concepts». *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 42, 269-282, 1979.