

EVALUACIÓN DEL RIESGO TÓXICO



**ATENCIÓN
RIESGO TÓXICO**

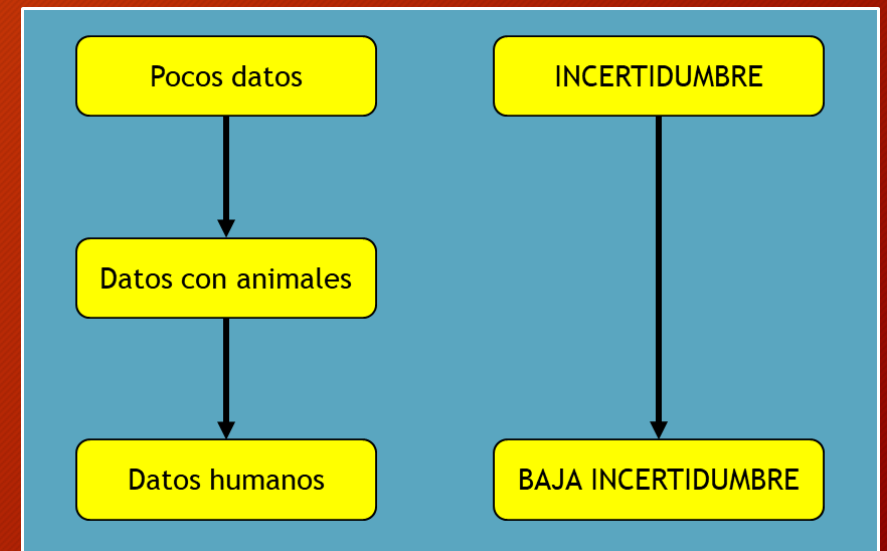
**Toxicología
2020**

Evaluación del riesgo tóxico



Proceso científico de identificar y evaluar los riesgos adversos asociados con una sustancia peligrosa, actividad, estilo de vida o fenómeno natural que puede afectar negativamente al ambiente y/o al ser humano

- A medida que aumentan los datos conseguidos tanto en observaciones con animales como en humanos, se progresa desde la completa incertidumbre hasta incertidumbre cada vez menor.



Conceptos relacionados con la evaluación del riesgo

- **PELIGRO (hazard)**: indica el potencial (posibilidad) de una sustancia química para producir efectos adversos en condiciones apropiadas. Es una expresión *cuantitativa*.

La peligrosidad de una sustancia no informa ni sobre la probabilidad de inducción de efecto bajo unas determinadas condiciones de exposición, ni sobre la posibilidad de que dichas condiciones se produzcan.

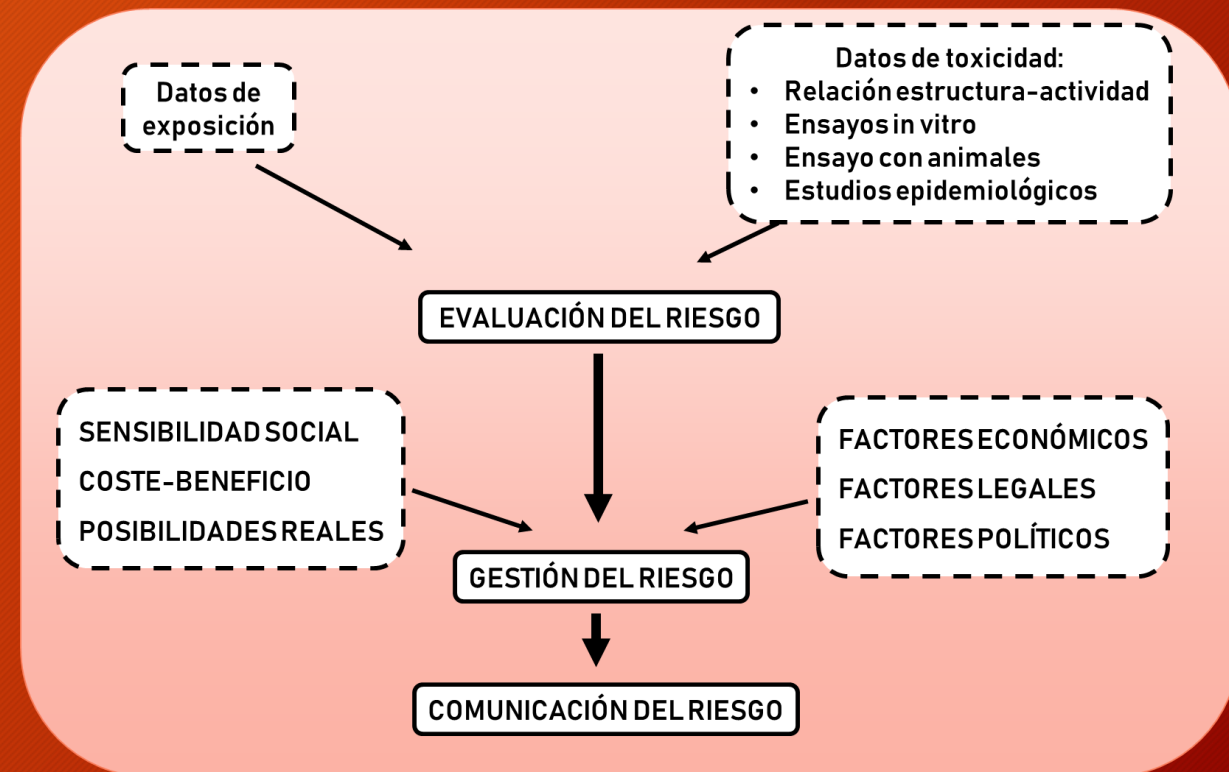
- **RIESGO (risk)**: incidencia de un efecto adverso definido bajo unos determinados niveles de exposición (dosis). Es un expresión *cuantitativa*.

El riesgo se determina mediante la relación dosis-respuesta y se refiere a riesgo para el ser humano. Informa tanto sobre la probabilidad de inducción de un efecto bajo determinadas condiciones de exposición como sobre la posibilidad de dichas condiciones de exposición se produzcan.



Fases del proceso implicado en la caracterización de los riesgos tóxicos.

- Consta de 3 fases: evaluación de riesgos, gestión de riesgos y comunicación de riesgos.
- 1. Gestión de riesgo: proceso de toma de decisiones políticas. Tiene en cuenta los resultados de la evaluación y preocupación social, intereses económicos, limitaciones legales, binomio coste-beneficio, etc.
- La decisión final, es elaborar una legislación y establecimiento de medidas de control



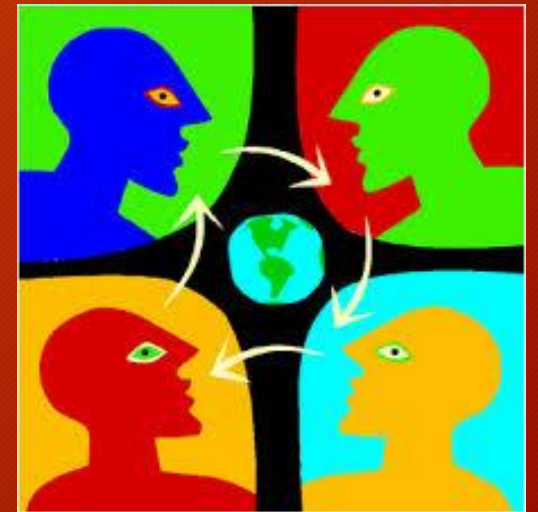
GESTIÓN DE RIESGO



COMPONENTES: LEGISLACIÓN Y CONTROL

Fases del proceso implicado en la caracterización de los riesgos tóxicos.

2. Comunicación de riesgo: proceso por el cual la información sobre la evaluación y la gestión del riesgo se hace comprensible para los distintos colectivos sociales: legisladores, jueces, trabajadores, amas de casa, ecologistas, etc.



Fase I: Evaluación del riesgo tóxico

La evaluación puede plantearse según los puntos de vista

Estados Unidos



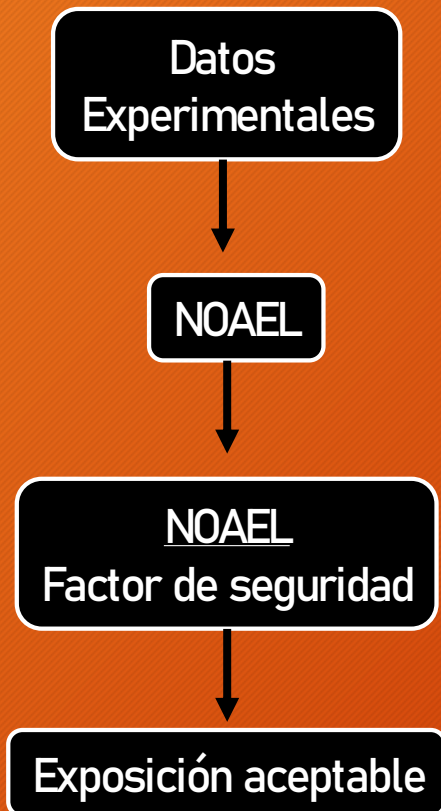
Unión Europea

National Research Council: *“Caracterización científica y sistemática de los posibles efectos adversos para la salud, que se pueden producir como consecuencia de la exposición humana a agentes o situaciones peligrosas”*

Estrategias de evaluación de riesgos para la salud humana

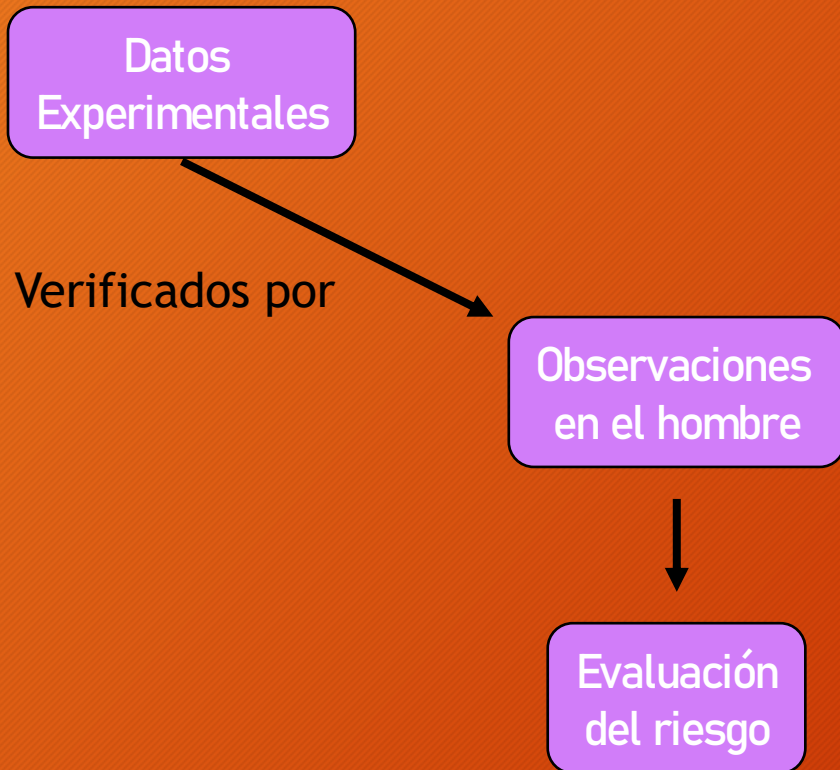
ESTRATEGIA A

- Basada en experiencias con animales.
- Se utiliza en el estudio de aditivos alimentarios, contaminantes alimentarios.
- Se emplea para la toma de medidas preventivas para disminuir el riesgo al máximo.



Estrategias de evaluación de riesgos para la salud humana

ESTRATEGIA B



- Basada en experiencias con humanos.
- No se hacen extrapolaciones.
- Los datos corresponden a medicamentos, son limitados y solo se evalúa el riesgo en el ámbito terapéutico.



¿Qué es una evaluación de riesgo?

- Recopilación de información sobre los efectos tóxicos de una sustancia química.
- Evaluación de información para determinar el posible riesgo asociado con la exposición.



Proceso de evaluación de riesgo

Identificación del peligro: determinación de los efectos adversos que una sustancia química determinada puede causar.

Evaluación de la exposición: determinación de las concentraciones/dosis a las cuales las poblaciones humanas están expuestas.

Evaluación de la dosis (concentración)-respuesta (efecto): determinación de la relación entre la dosis, o nivel de exposición a una sustancia, y la incidencia y severidad de los efectos resultantes.

Caracterización del riesgo: integración de todos los datos conseguidos en las etapas anteriores para estimar la incidencia y severidad de los efectos adversos que probablemente se pueden dar en una población debido a la exposición a una sustancia



Proceso de evaluación de riesgo

FASES DEL ANÁLISIS DEL RIESGO TÓXICO

1. EVALUACIÓN DEL RIESGO:

Identificación de los peligros



Evaluación dosis-respuesta:

NOAEL Nivel sin efecto adverso observado

Evaluación de la exposición.

Fuente, transporte, población receptora, punto y vía de exposición

IDE Ingesta diaria estimada o
PEC Concentración ambiental prevista

Caracterización del riesgo: opciones:

- Margen de seguridad (MOS): Si $IDE > NOAEL$ hay riesgo

- Extrapolación: entre especies y de altas a bajas dosis

IDA: $NOAEL / FS$ Ingesta diaria admisible, Factor de seguridad

Compuestos sin umbral $R = q \times dosis$

2. GESTIÓN DEL RIESGO → Niveles Guía: LMR, CMP, VLA

3. COMUNICACIÓN

4. CONTROL DEL RIESGO



Figura 11.3. Fases del riesgo tóxico.

Proceso de evaluación de riesgo

- Etapa previa en la cual se decide que sustancia o mezcla de sustancias se van a estudiar.
- Los aspectos tóxicos y parámetros de toxicidad en los que se va a centrar el estudio.
- Se resuelve a instancias políticas de manera pragmática.

Exposición humana		
Toxicidad	Alta	Baja
Alta	Prioridad alta	Prioridad media
Baja	Prioridad media	Prioridad baja



Estimadores de toxicidad
<ul style="list-style-type: none">• Relaciones estructura-actividad• Estudios <i>in vitro</i>• Ensayos con animales• Datos clínicos• Datos epidemiológicos



Estimadores de exposición
<ul style="list-style-type: none">• Volumen de producción• Concentración ambiental• Datos de emisión• Contacto humano• Dosis interna

Fase I.1: Identificación del peligro



Identificación del peligro



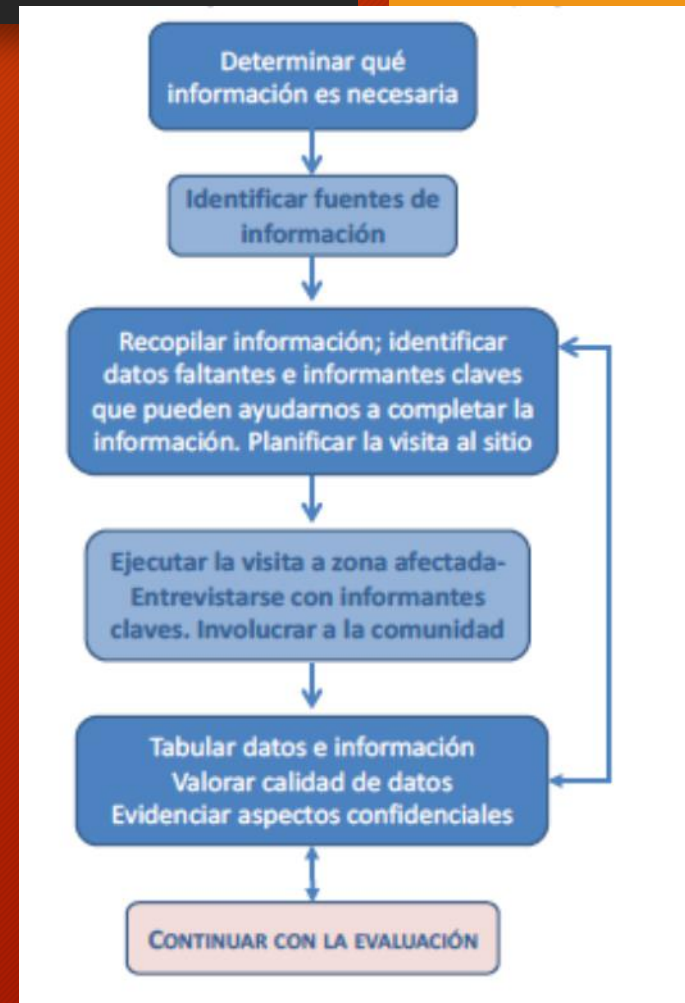
- Consiste en identificar las sustancias que pueden suponer peligros para la salud.
- La descripción de las formas específicas de toxicidad que pueden causar (neurotoxicidad, carcinogenicidad, etc.).
- Las condiciones bajo las cuales esas formas de toxicidad pueden expresarse en las poblaciones expuestas.
- De esta forma se establece la relación de causalidad entre el compuesto y los efectos indeseables que puede provocar.



Identificación del peligro



- Recopilación y análisis de datos de toxicidad:
 - ✓ Todas las fuentes posibles
 - ✓ Estudios de toxicidad y epidemiología
- La información debe contestar:
 - ✓ ¿Produce efectos nocivos la exposición a la sustancia?
 - ✓ ¿Si sí, cuáles son las circunstancias asociadas a la exposición?



Identificación del peligro



Tipos de estudios para investigar el potencial tóxico de un compuesto

Ensayos en animales

agudos, crónicos, teratogénesis, carcinogénesis, etc.

Ensayos *in vitro*

QSAR

Estudios clínicos

Estudios epidemiológicos

prospectivos, retrospectivos, transversales

Casos aislados

- Se definen algunos síntomas que se asocian con la exposición a un compuesto químico.
- Rara vez se puede demostrar una relación dosis-efecto.

Ensayos clínicos a doble ciego

- Se administra a un grupo de pacientes una dosis conocida y se miden parámetros definidos.
- Estudio muy controlado y alta calidad. Solo con medicamentos

Estudios epidemiológicos

- Sirven para identificar posibles factores de riesgo en la etiología de las enfermedades y establecer relación causal entre factores y desarrollo de la enfermedad.

Identificación del peligro



Estudios epidemiológicos

PROSPECTIVOS (cohorte)

- Estudian grupos de individuos elegidos en función de su exposición al agente de estudio .
- Se monitorean para verificar si desarrollan la enfermedad.
- Se parte de individuos sanos.

RESTROSPECTIVOS (casos y controles)

- Estudian individuos elegidos en función de su enfermedad y se eligen otros controles libres de la enfermedad.
- Se comparan historias de exposición en ambos grupos.

TRANSVERALES

- Supervisan poblacionales con objeto de identificar factores de individuos elegidos en de riesgo (exposición) y enfermedad.
- No establecen relaciones causales.

Identificación del peligro



- Cuando se evalúa el riesgo de un sitio posiblemente contaminado:
 - ✓ Se revisa la información referida a la historia del lugar.
 - ✓ Los procesos tecnológicos.
 - ✓ Las actividades humanas que se han desarrollado en el área y cualquier todo otro dato de interés.
- Se realiza además la caracterización de los contaminantes:
 - ✓ se determina cuales son los contaminantes presentes que pudieran afectar a la salud humana o al medio ambiente.



Fase I.2: Evaluación de la exposición



Evaluación de la exposición



Consiste en estimar de forma realista a qué cantidad y por cuanto tiempo pueden estar los individuos en contacto con el tóxico.



Se consigue mediante



La determinación de las emisiones, vías de transferencia y tasas de movimiento de una sustancia y de su transformación o degradación.

A fin de hacer una



Estimación de las concentraciones o dosis a las cuales están o pueden estar expuestas las poblaciones humanas o los compartimientos del medio ambiente (es decir, medio acuático, medio terrestre y aire).

Evaluación de la exposición



POBLACIONES HUMANAS

EXPOSICIÓN INDIRECTA-MEDIO AMBIENTE

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

RUTA COMPLETA DE EXPOSICIÓN

≠



1. Una fuente contaminante que emite el compuesto,
2. Un medio ambiental de transporte (aire, agua, suelo, biota),
3. Un punto de exposición en el que se establece el contacto del receptor con el medio contaminado con una intensidad y patrón definidos,
4. Una población receptora cuyo tipo y tamaño deben identificarse,
5. Una vía de exposición (oral, inhalatoria o dérmica) que permita su absorción.

Evaluación de la exposición



Para predecir la exposición



Modelos de cinética y biotransformación ambiental

Datos básicos para conocer el nivel de exposición se incluyen:

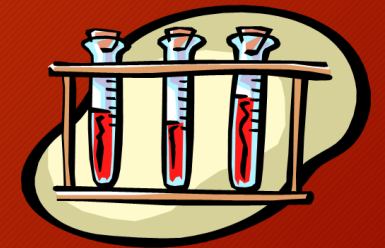


- a) las mediciones realizadas.
- b) la cantidad comercializada de la sustancia.
- c) la forma en que se comercializa o utiliza (por ejemplo, sustancia sola o como componente de un preparado).
- d) las categorías de uso y grado de confinamiento.
- e) los datos de la elaboración, cuando proceda.
- f) las propiedades fisicoquímicas de la sustancia y las que le confiere la elaboración (por ejemplo, formación de aerosol).
- g) las vías probables de exposición y el potencial de absorción.
- h) la frecuencia y duración de la exposición
- i) el tipo y tamaño de la(s) población(es) expuesta(s) cuando tal información esté disponible.

Evaluación de la exposición



- Los estudios de evaluación de la exposición tratan de estimar el contacto de la población con el compuesto



Conceptos fundamentales



CONCENTRACIÓN

- Cantidad de sustancia presente en un determinado medio como por ej. CO por m^3 .



EXPOSICIÓN

- Cantidad de sustancia que está en contacto con la persona y se determina multiplicando concentración x tiempo. Ej: $100 \mu g/m^3/hora$.



DOSIS

- Cantidad de sustancia que penetra en el organismo de la persona expuesta y se calcula multiplicando la exposición x un factor que tenga en cuenta la vía de exposición y parámetros toxicocinéticos.



Evaluación de la exposición

POBLACIONES
(trabajadores, niños, mujeres embarazadas)



ESTIMACIÓN DE MEDIDAS DE EXPOSICIÓN

Cuestionarios



Valores directos de concentraciones

Tipos de muestreo en una jornada de trabajo	Exposición Diaria
Tipo A. Muestreo durante todo el periodo de exposición mediante una sola muestra	$ED = C_1 x \frac{T}{8}$
Tipo B. Muestreo durante todo el periodo de exposición mediante varias muestras consecutivas	$ED = \frac{C_1 x t_1 + C_2 x t_2 + C_3 x t_3}{t_1 + t_2 + t_3} x \frac{T}{8}$
Tipo C. Muestreo durante el 70% - 80% de la jornada mediante una sola muestra	$ED \cong C_1 x \frac{T}{8}$
Tipo D. Muestreo durante el 70% - 80% de la jornada mediante varias muestras consecutivas	$ED \cong \frac{C_1 x t_1 + C_2 x t_2 + C_3 x t_3}{t_1 + t_2 + t_3} x \frac{T}{8}$
Tipo E. Muestras de igual duración repartidas de forma aleatoria durante la jornada laboral	ED = Estimación del valor más probable de la media y su intervalo de confianza.
Tipo F. Muestreo de ciclos de trabajo completos que comiencen y terminen durante la exposición de la jornada	$ED \cong \frac{C_1 + C_2 + C_3 + \dots + C_n}{N} x \frac{T}{8}$ o estimación del valor más probable de la media y su intervalo de confianza.

**Muestras biológicas
bioindicadores de exposición**

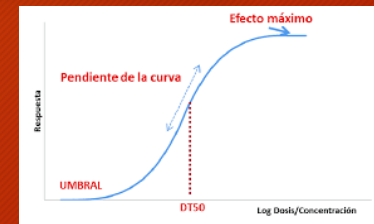


Evaluación de la exposición

Método a elegir



- Conocimientos previos de la relación dosis-respuesta.
- Recursos económicos.
- Recursos técnicos
- Limitaciones de tiempo
- Nivel de incertidumbre admisible.



Evaluación de la exposición

Procedimiento para calcular la exposición media de una población específica a un determinado agente

1. Cálculo de dosis diaria promedio durante un periodo definido de tiempo de exposición (ADD)

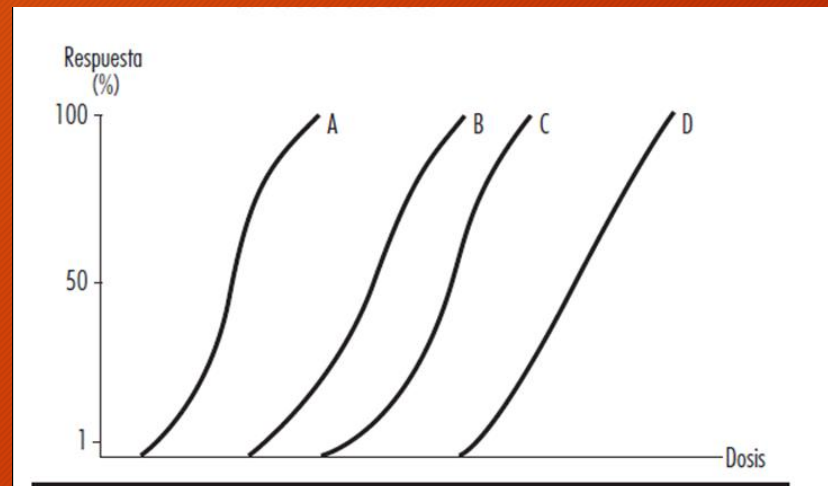
$$\text{ADD} = \frac{\text{Concentración del compuesto en el medio} \times \text{tasa de absorción} \times \text{duración de la exposición}}{\text{Peso corporal} \times \text{tiempo de exposición}}$$

2. Cálculo de dosis diaria promedio durante toda la vida (LADD)

$$\text{LADD} = \frac{\text{Concentración del compuesto en el medio} \times \text{tasa de absorción} \times \text{duración de la exposición}}{\text{Peso corporal} \times 75 \text{ años}}$$



Fase I.3: Evaluación de la dosis-respuesta



Evaluación de la dosis-respuesta

Consiste en la estimación de la relación entre la dosis o el nivel de exposición a una sustancia y la incidencia y la gravedad del efecto.

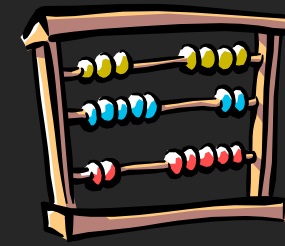
OBJETIVO

Disponer de la curva dosis-respuesta.
Conocer si existe un umbral de toxicidad:

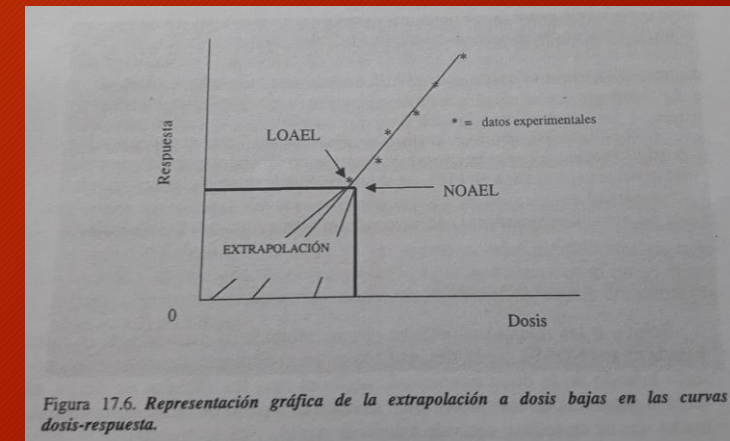
COMPUESTOS CON UMBRAL: poder predecir la dosis o concentración de la sustancia por debajo de la cual no son de esperar efectos adversos en la especie considerada (NOAEL),

COMPUESTOS SIN UMBRAL: la pendiente de la relación

Evaluación de la dosis-respuesta



- Los datos mas relevantes son los obtenidos en estudios humanos. Se utilizan los ensayos con animales.
- Exige una extrapolación interespecífica. Incluyen los procesos: de adsorción, distribución y metabolismo entre especies animales y humana.
- Interesa: exposición a concentraciones muy bajas del compuesto, por debajo del rango de concentraciones que dan lugar a respuestas observables experimentalmente en los ensayos con animales.
- Segunda extrapolación a dosis bajas; de las curvas dosis-respuesta obtenidos en ensayos con animales a altas dosis se extrapola a una hipotética curva dosis-respuesta a dosis bajas.



Fase I.4: Caracterización del riesgo

Caracterización del riesgo

Consiste en la estimación de la *incidencia y gravedad de los efectos adversos* probables en una población humana o en un compartimiento del medio ambiente, debidos a la exposición real o prevista a la sustancia; puede incluir la estimación del riesgo, es decir, la cuantificación de dicha probabilidad.



Supone integrar de la información obtenida en las 3 etapas anteriores para desarrollar una *estimación cuantitativa o cualitativa de la probabilidad* de que alguno de los peligros asociados al compuesto se produzca en los individuos expuestos.

Caracterización del riesgo: *compuestos con umbral*

- La mayoría de los compuestos presentan un umbral de toxicidad.
- Sólo provocan efectos sistémicos si se sobrepasa una determinada dosis (umbral),
- Podrá evitarse los efectos adversos manteniendo los niveles de exposición por debajo del umbral, es decir, aplicando un margen de seguridad.
- Es el grupo más numeroso e incluye a los compuestos no cancerígenos, pero también a los cancerígenos no genotóxicos.
- Como umbral se emplea el Nivel/concentración sin efecto adverso observado (NOAEL).
- Es un índice que se emplea fundamentalmente para exposición crónica.
- La caracterización del riesgo puede hacerse estableciendo un *margen de seguridad* o bien realizando la *extrapolación aplicando factores de seguridad*.

Caracterización del riesgo: *compuestos con umbral*

NOAEL



Dosis de referencia (DRf)

$DRf = NOAEL / \text{factores de seguridad} \times \text{factores modificadores}$



Concentraciones de referencia (CRf)



Ingestas diaria admisible (IDA)

$IDA = NOAEL / \text{factores de seguridad} \times \text{factores modificadores}$

Caracterización del riesgo: *compuestos con umbral*

FACTORES DE SEGURIDAD

- Se utilizan para salvar las posibles fuentes de variación no controladas que dan lugar a incertidumbres. Son los llamados *factores de incertidumbre*.
- Tienen un valor entre 0 y 10.
- Se puede aplicar un número variable de ellos según:
 - a) La extrapolación de datos experimentales en animales al hombre.
 - b) La existencia de un grupo poblacional más sensible.
 - c) Para extrapolar los resultados obtenidos en estudios de duración corta a una situación de exposición crónica.
 - d) Si se desconoce la NOAEL y solo se dispone LOAEL (Menor Nivel/concentración con efecto adverso observado).
 - e) En general para paliar cualquier tipo de limitación experimental

Caracterización del riesgo: *compuestos con umbral*

MÉTODO DE LA DOSIS BENCHMARK

- Procedimiento alternativo.
- Dosis de referencia se calcula a partir de dosis “benchmark” equivale a dosis de partida o de referencia.
- Primero se ajustan los datos experimentales a una curva dosis-respuesta con determinados intervalos de confianza.
- Se busca obtener una curva dosis-respuesta perfectamente caracterizada (matemáticamente).
- Se cuantifica la variabilidad asociada a dicha curva mediante intervalos de confianza.

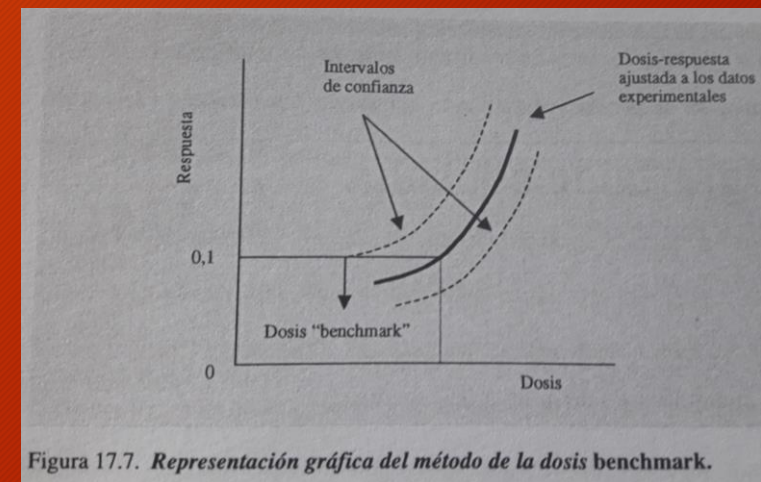


Figura 17.7. Representación gráfica del método de la dosis benchmark.

Caracterización del riesgo: *compuestos sin umbral*

- Incluye a los cancerígenos genotóxicos o mutagénicos.
- Están regulados de una forma mucho más rígida y cautelosa,
- Tiende a buscarse el nivel cero, o al menos, el menor técnicamente posible.
- Entre los modelos de evaluación cuantitativa del riesgo desarrollados se incluyen los métodos Probit, Logit, Weibull, etc.



Caracterización del riesgo: *medio ambiente*



- Metodológicamente, la evaluación del riesgo ecológico se fundamenta en procedimientos estandarizados de análisis del impacto y monitorización ambiental.
- Se emplean ensayos:
 1. con especies animales (peces, insectos).
 2. análisis geográficos por computador.
 3. simulaciones computarizadas del ecosistema.
 4. el juicio experto juega un papel fundamental, ya que los ecosistemas son complejos y no permiten experimentos y modelados completos.



Caracterización del riesgo: *medio ambiente*



- La caracterización del riesgo de compuestos con umbral conlleva una comparación de la *concentración ambiental prevista* (PEC) con la *concentración prevista sin efecto* (PNEC),

$$\frac{PEC}{PNEC}$$

Si es ≤ 1 , la caracterización del riesgo dará como resultado que, en ese momento, no se requieren más ensayos o datos aparte de los que ya se apliquen.

Si es > 1 se juzgará si se necesitan más datos o ensayos para aclarar la situación o si se han de tomar medidas para reducir el riesgo, basándose en la magnitud del cociente y en otros factores relevantes como:

1. indicaciones del potencial de bioacumulación.
2. la forma de la curva toxicidad / tiempo en los ensayos de ecotoxicidad.
3. indicaciones de otros efectos adversos.
4. datos sobre sustancias de estructura análoga.

Caracterización del riesgo: *medio ambiente*

Tipos de evaluaciones de riesgo ambiental

Evaluación del riesgo para la salud y seguridad.

Ej. riesgos sociales de procesos industriales peligrosos.

Evaluación del riesgo de tierras contaminadas

Ej. identificar riesgos para humanos, ecosistemas, propiedades.

Evaluación del riesgo de contaminación

Ej. para ecosistemas acuáticos, terrestres y atmosféricos.

Evaluación del riesgo de desastres naturales

Ej. erupciones volcánicas

¿Por qué es útil la evaluación del riesgo ambiental?

- Capaz de predecir efectos adversos potenciales asociados con propuestas de desarrollo.
- Capaz de estimar la probabilidad de que un daño ocurra por la presencia de condiciones o materiales peligrosos en una instalación.
- Capaz de hacer dirigir la atención y los recursos hacia las actividades más dañinas, lo cual mejora la relación coste-beneficio de la protección ambiental.
- Ayuda a derivar objetivos de vigilancia e inspección a nivel nacional
- Facilita la administración de riesgos para el medio ambiente y el ser humano asociado con ciertas actividades o peligros.
- Puede demostrar qué medidas pueden prevenir mayores accidentes y limitar las consecuencias.
- Herramienta para ayudar a priorizar soluciones para la salud humana y problemas ambientales.

Recopilación de información

EVALUACIÓN DE EFECTOS

- Identificación del peligro
- Dosis-respuesta

EVALUACIÓN DE EXPOSICIÓN

- Exposición humana (trabajadores, consumidores, vía ambiental).
- Exposición ambiental (agua, suelo, aire).

CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO

SALUD HUMANA

MEDIO AMBIENTE

Evaluación de los datos de efectos y comparación con los datos de exposición

RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS

SUSTANCIAS NUEVAS

- a) No existe preocupación inmediata.
- b) Existen motivos de preocupación
- c) Existe preocupación. Se requieren mas datos
- d) Existe preocupación. La autoridad hará recomendaciones

SUSTANCIAS EXISTENTES

- a) Es necesaria mas información y estudio.
- b) No se necesitan mas datos ni tomar medidas de reducción de riesgo.
- c) Se deben de tomar medidas de reducción del riesgo



Fase II: Gestión del riesgo



Proceso de identificación, evaluación, selección, e implementación de acciones para reducir el riesgo para la salud humana y los ecosistemas.

OBJETIVO

Aplicar acciones integradas, con fundamento científico, y de un costo adecuado que permitan reducir o prevenir los riesgos.

TIENE EN CUENTA

Consideraciones sociales, económicas, culturales, éticas, políticas y legales.

LLEVADA A CABO

técnicos y/o políticos.



Fase II: Gestión del riesgo



- Consiste en autorizar o no la utilización del producto con una finalidad concreta.
- Establecen niveles guía cuando son necesarios, es decir, limitando su uso a determinadas actividades.
- En caso de duda se aplica el principio de precaución con la finalidad de proteger las poblaciones. Ello es particularmente importante en el caso de las sustancias carcinógenas, mutágenas y tóxicas para la reproducción.
- Los niveles legislados para limitar la exposición se incluyen en normativas legales de obligado cumplimiento o se introducen como niveles de referencia en directrices recomendadas.

Fase II: Gestión del riesgo

- IDA
- Dosis de referencia oral e inhalatoria (RfD, RfC, US EPA),
- Niveles mínimos de riesgo (MRL, ATSDR)
- límites máximos de residuos (LMR, UE),
- Ingesta semanal tolerable provisional (PTWI, OMS) que se utilizan en plaguicidas y medicamentos veterinarios,
- la ingesta diaria tolerable y las concentraciones máximas permisibles (CMP) de contaminantes en alimentos o en aire, valores guía en el agua,
- la ingesta diaria aceptable temporal y los niveles máximos de aditivos,
- los diferentes tipos de valores límites ambientales (VLA) y los valores límites indicativos (UE) en la legislación laboral, las directrices de calidad del aire (OMS).

Fase III: Comunicación del riesgo



Consiste en la interpretación y difusión de la evaluación y de las decisiones tomadas en relación con el riesgo de forma que sean comprensibles por el público en general o sin conocimientos especiales.



- Se establecen estrategias de comunicación del riesgo.
- Teniendo en cuenta una cuidadosa planificación y evaluación del esfuerzo necesario,
- Debe realizarse con honestidad, franqueza y apertura, tener claridad, transparencia, razonamiento y consistencia.
- Coordinarse y satisfacer las necesidades del medio de comunicación,



Fase IV: Control y seguimiento



- Se aplican programas de inspección en los puestos de trabajo, de los residuos emitidos al medio ambiente, de los residuos en agua potable o alimentos humanos o de animales, del control de la venta de sustancias, etc.
- Por ello es necesaria la toxicovigilancia o seguimiento del riesgo.

Bibilografía

- Bello Gutiérrez J. y López A. Fundamentos de Ciencia Toxicología. Parte III: Principales tipos de efectos inducidos por xenobióticos. Capítulo 17: Evaluación de riesgo, pág. 327-344.
- Ize Lema, Irina. 2003. La evaluación de riesgo por sustancias tóxicas. Gaceta Ecológica, 69:45-56.

Bibliografía complementaria:

- La evaluación de riesgos en salud. Guía metodológica. Aplicaciones prácticas de la metodología de la evaluación de riesgos en salud por exposición a químicos