

La determinación de que la serie de datos sobre ratones sea la más fuerte sobre la cual basar un avalúo de riesgo cuantitativo fue hecha sin considerar la disponibilidad de información sobre farmacocinéticas. La incorporación de modelado farmacocinético al avalúo de riesgo para CM es una extensión lógica del proceso de toma de decisión sobre el avalúo de riesgo de OSHA y refleja la revisión de la Agencia de la totalidad de los datos sobre incidencia de tumor, metabolismo y mecanismo de acción. La extensa base de datos sobre el metabolismo y mecanismo de acción de CM, aunque de ningún modo es completa, fue el factor determinante en la decisión de incorporar farmacocinéticas a su avalúo de riesgo final. La Agencia está al tanto de muy pocos químicos de interés reglamentario para los cuales la disponibilidad de datos pudiera compararse a este cuerpo de información. Los criterios específicos utilizados por la Agencia al tomar esta determinación están enumerados a continuación.

Los comentarios sobre los asuntos específicos enumerados anteriormente están discutidos bajo los tópicos apropiados en las secciones que siguen.

*b. Criterios para usar PBPK en avalúo de riesgo cuantitativo.* OSHA evaluó varios criterios antes de decidir el uso de análisis PBPK en su avalúo de riesgo cuantitativo final para CM. En futuras reglamentaciones en las cuales el uso de información farmacocinética en el avalúo de riesgo se esté debatiendo, será necesario evaluar al menos los criterios descritos a continuación antes de llegar a conclusiones, para evitar adoptar una hipótesis alternativa que refleja menos (antes que más), la verdadera situación que la asunción más genérica de dosis aplicada. Más aún, puede ser apropiado evaluar los criterios adicionales en algunos casos, dependiendo del metabolismo y mecanismo de acción del químico. Los criterios que OSHA consideró antes de la incorporación del PBPK en el estimado de riesgo final para CM fueron:

(1) Los pasajes predominantes y todos los pasajes relevantes menores deben estar bien descritos en varias especies, incluyendo a los humanos. (Dos pasajes metabólicos son responsables del metabolismo de CM en humanos, ratones, ratas y cricetos).

(2) El metabolismo debe ser adecuadamente modelado (Sólo dos pasajes son responsables del metabolismo de CM, según comparado a varias rutas potenciales de metabolismo para otros compuestos, tales como benceno y las dioxinas. Esto simplificó los modelos PBPK resultantes).

(3) Debe haber fuerte apoyo empírico para el mecanismo putativo de carcinogénesis (e.g., genotoxicidad) y el mecanismo propuesto debe ser aceptable.

(4) La cinésis para el pasaje metabólico carcinogénico putativo deben haber sido medidos en animales de prueba *in vivo* e *in vitro* y en tejido humano correspondiente (pulmón e hígado), al menos *in vitro*, aunque los datos humanos *in vivo* sería lo más definitivo.

(5) El pasaje metabólico carcinogénico putativo debe contener metabolitos que sean carcinógenos proximales aceptables (por ejemplo, compuestos reactivos tales como formaldehído o S-

clorometilglutacione).(6) La contribución a carcinogénesis vía otros pasajes debe estar adecuadamente modelada o eliminada como factor. Por ejemplo, debe haber un análisis razonable de por qué los metabolitos reactivos formados en un segundo pasaje no contribuirían a carcinogénesis (e.g., cloruro de formilo producido vía el pasaje MFO es probable que sea de vida demasiado corta para ser importante a la carcinogénesis de CM).

(7) El sustituto de dosis en tejidos blanco (pulmón e hígado en el caso de CM), usado en el modelado PBPK debe correlacionarse con respuestas de tumor experimentadas por animales de prueba (ratones, ratas y cricetos).

(8) Todos los parámetros específicos al compuesto, tales como coeficiente de división de aire en sangre, deben haber sido experimentalmente y reproduciblemente medidos. Esto debe ser verdadero especialmente para aquellos parámetros a los cuales el modelo PBPK es más sensible.

(9) El modelo debe describir adecuadamente los fenómenos fisiológicos y bioquímicos experimentalmente medidos.

(10) Los modelos PBPK deben haber sido validados con datos (incluyendo datos humanos), que no fueran usados para construir los modelos.

(11) Debe haber datos suficientes, especialmente de muestras de humanos altamente representativas, para evaluar la incertidumbre y variabilidad en el modelado PBPK.

En el caso de CM, en gran parte se cumplió con estos criterios. Esto hizo la evaluación de los modelos de PBPK existentes y el desarrollo subsiguiente de la estrategia de modelado una opción viable. Por lo tanto, la Agencia evaluó los modelos PBPK existentes y luego contrató a los Drs. Andrew Smith, Frederic Bois y Dale Hattis para ayudar a OSHA a mejorar el modelo PBPK en el expediente, lo que extendería la aplicación de las técnicas de modelado más allá de aquellos modelos que habían sido sometidos a la Agencia e incorpora todos los datos disponibles y apropiados para el análisis cuantitativo en el expediente. La evaluación de OSHA de los modelos PBPK actuales, el desarrollo de el análisis de PBPK de CM modificado y el avalúo de riesgo final de OSHA están descritos a continuación en este documento.

*c. Selección de pasaje metabólico GST como sustituto de dosis.* La selección de "sustituto de dosis" para el modelo PBPK CM es un factor crítico al estimar riesgos basados PBPK. La dosis, o "sustituto de dosis" usada en un avalúo de riesgo debe ser una cantidad biológicamente importante, debe tener un mecanismo de acción viable en el tejido blanco y debe correlacionarse con la respuesta de interés. La elección más simple de dosis es la dosis aplicada o concentración ambiental del contaminante medido como ppm o como cantidad inhalada en mg/kg/d (según usado en el Avalúo de Riesgo Cuantitativo Preliminar en el NPRM). Tales cantidades tienen la ventaja de ser fácil y directamente medibles durante el bioestudio. Otros sustitutos de dosis significativos pudieran incluir la concentración de compuesto madre en el órgano blanco, la concentración de metabolitos

específicos en el órgano blanco, el área bajo la curva de tiempo-concentración (dosis integrada) de cada metabolito y el compuesto madre. Estas cantidades no son fácilmente medidas. Con frecuencia sólo las mediciones indirectas o modelado de computadora de estos sustitutos de dosis están disponibles.

En el modelo de PBPK desarrollado por Reitz et al. [Ex. 7-225], los sustitutos de dosis que se correlacionaban con la respuesta de tumor fueron la concentración del compuesto madre (CM) y la cantidad de metabolitos GST formados en el pulmón e hígado. Reitz et al. descontaron el compuesto madre como sustituto de dosis porque el CM no es un compuesto químicamente reactivo y los carcinógenos de acción directa (y metabolitos de compuestos carcinogénicos), se hipotetiza en general que sean reactivos (usualmente, electrofílico). Ellos también descontaron el compuesto madre como sustituto de dosis relevante porque la concentración madre de CM era más alta en la sangre de ratas que en la de ratón para cualquier dosis de CM, mientras la respuesta de cáncer de ratón fue mayor que la de la rata. Si el compuesto madre de CM fuera el compuesto crítico para carcinogénesis de CM, se esperaría que la respuesta a través de las especies se correlacionara con niveles en sangre del compuesto.

(1) *Metabolismo via GST versus pasaje MFO.* El metabolismo humano del CM ha sido bien estudiado. Un hallazgo claro de los estudios metabólicos humanos es que los humanos metabolizan CM a través de los pasajes MFO y GST, como los ratones, ratas y cricetos. Aunque el metabolismo humano vía el pasaje MFO ha sido medido *in vivo* así como *in vitro*, el metabolismo humano vía el pasaje GST ha sido medido sólo *in vitro*. Los datos metabólicos sobre el pasaje GST humano han sido recopilados de varias muestras de hígado y una muestra de pulmón (muestras combinadas de cuatro sujetos humanos). Sin embargo, no fue posible medir el metabolismo GST humano *in vivo*.

Reitz et al. midieron las constantes metabólicas ( $K_m$  y  $V_{max}$ ) *in vitro* para los pasajes metabólicos GST y MFO. La actividad de enzimas fue determinada midiendo la conversión  $^{36}\text{Cl}$ -CM a productos solubles en agua. Las constantes fueron comparadas a través de las especies (ratón, rata, cricetos y humanos). En el hígado, la actividad MFO fue más alta en los cricetos, seguido por los ratones, humanos y ratas. Los valores humanos fueron mucho más variables que para las especies roedoras. La  $V_{max}$  Humana para el pasaje MFO del hígado varió aproximadamente un orden de magnitud y la  $K_m$  varió aproximadamente en el triple. La actividad GST en el hígado fue determinada para tejidos de ratón y humanos solamente. El hígado de ratón tenía aproximadamente 18 veces mayor actividad ( $V_{max}$ ) que el hígado humano, pero el tejido humano tenía tres veces mayor constante de afinidad ( $K_m$ ) para CM que el ratón.

En el pulmón, la actividad de las enzimas MFO y GST fue determinada para una sola concentración de sustrato. Para el pasaje MFO, el tejido de ratón tenía mayor actividad, seguido por los cricetos y las ratas. No se detectó actividad MFO específica para CM en el tejido de pulmón humano, aunque otras isozimas MFO se demostró que están activas en el tejido. Para el pasaje GST en el pulmón, el tejido de ratón fue más activo, seguido por ratas y humanos. No se detectó actividad GST en el pulmón del criceto.

En humanos, el pasaje MFO ha sido medido *in vivo* así como *in vitro* [Ex. 7-225]. La experimentación humana *in vivo* fue conducida por varios investigadores. El metabolismo vía el pasaje MFO es relativamente fácil de medir porque el producto final es monóxido de carbono [Ex. 7-24]. Los índices metabólicos medidos *in vivo* después de la exposición a concentraciones conocidas de CM, lo que significa que las mediciones *in vitro* en tejido humano (en particular para el pasaje GST para el cual no hay datos humanos *in vivo*), no pudieron ser usados directamente como una medida de metabolismo. Los datos humanos *in vitro* e *in vivo* del metabolismo MFO fueron importantes en el desarrollo de modelos farmacocinéticos porque proveen datos humanos para metabolismo específico de CM, que pudiera ser usado para ayudar a validar los modelos. Desafortunadamente, el modelado de pasajes críticos putativos para carcinogénesis (el pasaje GST) no pudo ser validado para humanos. Esto es una debilidad en el modelado de PBPK para CM compartido por todos los modelos, incluyendo el análisis PBPK final de OSHA.

En los modelos PBPK sometidos a OSHA, el índice humano de metabolismo de CM, particularmente vía el pasaje GST, estuvo basado sobre datos recopilados de cuatro muestras de hígado y una muestra agregada de pulmón. Aunque los datos metabólicos sobre hígado fueron de la misma magnitud que los recopilados por Green et al., los datos de Green no fueron considerados en el modelo Reitz y la variabilidad de esos datos no fue evaluada. Por lo tanto, los estimados de los sustitutos de dosis en el modelo de Reitz estuvieron basados sobre el promedio de cuatro muestras de hígado. Cuatro muestras de hígado no son ni remotamente datos suficientes para estimar confiadamente y justificar la variabilidad humana. Las consideraciones de la variabilidad e incertidumbre de estos datos están discutidas en mayor detalle más adelante en este documento.

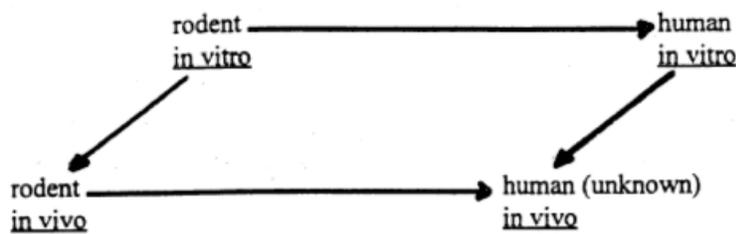
Los datos sobre pulmón humano fueron aún más limitados. Cuatro muestras de pulmón humano fueron agregadas para proveer un solo punto de datos. Esta falta de datos sobre tejido de pulmón es particularmente crítico en el modelado PBPK al calcular las razones de A1 y A2 (la distribución del metabolismo entre el tejido del pulmón y el hígado en humanos). Los errores al calcular estas razones afectarán significativamente los estimados de riesgo finales, según discutido por el Sr. Harvey Clewell para U.S. Navy [Ex. 96].

HSIA sometió datos adicionales sobre el metabolismo humano de CM en la forma de un estudio del metabolismo de GST en muestras de hígado humano conducido por Bogaards et al. [Ex. 127-16]. Los datos sobre el metabolismo del GST del hígado humano recopilados en este estudio no fueron directamente comparables a los datos recopilados por Reitz o Green, porque los datos de Bogaards fueron medidos usando un método clorimétrico que no era tan sensible como el método <sup>36</sup>Cl. Bajo contrato con OSHA, el Dr. Andrew Smith y el Dr. Frederic Bois compararon los datos de los diferentes laboratorios y recopilados bajo las diferentes metodologías y desarrollaron un factor de correlación entre las metodologías, de modo que pudieran usar todos los datos metabólicos humanos disponibles en el modelo PBPK final de OSHA [Ex. 128]. Hay ahora sobre 30 puntos de datos para metabolismo de hígado humano *in vitro* por el pasaje GST y cinco puntos de datos (los puntos de datos pulmonares adicionales fueron informados en Green et al., Ex. 124A). OSHA determinó

que era importante usar tantos de los datos humanos disponibles en su modelo PBPK para CM como fuera científicamente justificable. Estos datos fueron usados para estimar la variabilidad y la incertidumbre que rodea las medidas del metabolismo humano GST. Aunque las metodologías difirieron a través de los estudios, OSHA ha ajustado e incorporado todos los datos humanos disponibles en su modelo PBPK.

(2) *Enfoque de paralelograma.* Cuando los índices metabólicos para el pasaje MFO medido *in vivo* e *in vitro* dentro de cada especie fueron comparados, se determinó que esos índices no son equivalentes. Esto significa que, a diferencia del caso para algunos otros compuestos químicos, los datos sobre GST *in vitro* no podían sustituir directamente una medición *in vivo* de metabolismo. Reitz and Anderson [Ex. 7-225] sugirieron un enfoque de "paralelograma" al problema de no compatibilidad de índices *in vivo* e *in vitro*. Este enfoque hace la asunción de que la razón de las mediciones *in vivo* e *in vitro* es aproximadamente comparable entre de las especies (incluyendo humanos). Ellos midieron los índices metabólicos de ambos pasajes *in vitro* e *in vivo* en roedores y luego usaron la razón promedio del índice metabólico *in vivo* e *in vitro* en tres especies de roedores para extrapolar de los índice *in vivo* en humanos [Ex. 7-225] a un valor estimado *in vivo*.

**BILLING CODE 4510-26-P**



**Figure VI-1: Schematic diagram of the parallelogram approach.**

**BILLING CODE 4510-26-C**

$$\text{Assumption: } \frac{\text{rodent (in vitro)}}{\text{rodent (in vivo)}} = \frac{\text{human (in vitro)}}{\text{human (in vivo)}}$$

$$\text{or, human (in vivo) = } \frac{\text{rodent (in vivo)} \times \text{human (in vitro)}}{\text{rodent (in vitro)}}$$

Ron Brown  
[Ex. 25-E]  
un perito de  
OSHA,  
mostró  
preocupación  
porque "...

la metodología usada para extrapolar los datos *in vitro* al estado *in vivo* es problemático y la precisión de la medición de actividad GST hacia el CM es incierta." Esto puede ser debido al pequeño tamaño de la muestra, variabilidad en el análisis de laboratorio o la inadecuación del modelo *in vitro*. OSHA cree que es un punto crítico de incertidumbre en usar el modelo PBPK para avalúo de riesgo. La Agencia también señala que en el avalúo de riesgo usando modelos PBPK sometidos durante la reglamentación de CM, ninguno usó el enfoque de paralelograma como la base para determinar los índices metabólicos humanos *in vivo*. En vez, el escalado alométrico fue usado para estimar los valores humanos. OSHA ha conducido avalúos de riesgo usando ambos el enfoque alométrico (estimados de riesgo finales de OSHA) y el enfoque de paralelograma (análisis alternativo de OSHA). La Agencia hizo esto para determinar cuáles serían los estimados de riesgo si se usara todos los datos cuantitativos posibles a la mayor extensión, no empece las incertidumbres de los datos.

OSHA está de acuerdo en que la evidencia presentada en el expediente en general apoya el pasaje GST como un mecanismo de acción carcinogénica posible del CM. La Agencia permanece preocupada, sin embargo porque la confianza únicamente sobre el pasaje GST puede mostrar consideración insuficiente de contribuciones potenciales del compuesto madre y/o metabolitos del pasaje MFO a la carcinogénesis del CM. Está claro que la concentración ambiente de CM está relacionada a dosis a respuesta de tumor. Así, hay mayor confianza en que los bioestudios vitalicios predigan carcinogenicidad de CM en humanos que la que hay de que ocurriera cáncer mediante un mecanismo específico, y aún menos confianza en que los índices metabólicos medidos *in vitro* midan precisamente las diferencias en especies que se correlacionan al desarrollo de tumor. Esto es particularmente verdadero para metabolismo pulmonar donde una muestra agregada y cinco muestras individuales humanas fueron analizadas. No empece las incertidumbre descritas anteriormente, la Agencia cree que la hipótesis de que el GST es el pasaje carcinogénico presenta un mecanismo de acción posible para el CM y está suficientemente bien desarrollado para ameritar el uso de modelado PBPK del pasaje GST como sustituto de dosis de elección en el avalúo de riesgo cuantitativo para CM.

*d. Estructura del modelo PBPK de CM.* Los modelos farmacocinéticos descritos a continuación están basados sobre el modelo original sometido por el Dr. Reitz de parte de HSIA en 1992 [Ex. 7-225]. Durante los años desde la primera submisión de un modelo PBPK para CM a OSHA, se ha hecho mejoras significativas en estructura de modelo y en los datos recopilados para el modelado de PBPK, especialmente en cómo la incertidumbre y la variabilidad en los datos son tratados. La estructura general de los modelos sometidos a OSHA están descritos a continuación, seguidos por una descripción de cómo la variabilidad, incertidumbre y sensibilidad de los modelos a incertidumbre han sido evaluados, señalando las mejoras que han sido hechas al desarrollar métodos para manejar estos asuntos. Esto está seguido por una comparación de los estimados de riesgo generados por estos modelos. Finalmente, se describe el avalúo final de riesgo de OSHA. Este avalúo de riesgo incorpora lecciones aprendidas de modelos previos y usa todos los datos disponibles, apropiados, cuantificables en un enfoque Bayesian al modelado de la métrica de dosis para CM.

En el modelo PBPK sometido por el Dr. Reitz de HSIA [Ex. 7-225] se usó una serie de ecuaciones diferenciales para modelar el balance de masa de CM y sus metabolitos en cinco compartimientos fisiológicamente definidos, incluyendo el pulmón, hígado tejido profusamente afluido, tejido lentamente afluido y grasa. El metabolismo vía el pasaje MFO fue descrito mediante ecuaciones cinéticas Michaelis-Menten y metabolismo GST fue modelado usando cinética no saturable de primer orden. Con excepción del modelo PBPK sometido por ICI [Ex. 14A], todos los modelos PBPK sometidos a la Agencia siguieron estas asunciones en relación al metabolismo del CM. Las constantes de índice para las ecuaciones metabólicas fueron estimadas basadas sobre mediciones de los coeficientes de división, aproximaciones alométricas de las constantes fisiológicas (e.g. peso pulmonar) y estimados (i.e., escalado alométrico de datos de roedores, estimados hechos usando el enfoque de paralelograma, etc.) de las constantes bioquímicas (e.g., constantes Michaelis-Menten).

NIOSH presentó un modelo PBPK en 1993 [Ex. 94], también estructuralmente basado sobre el modelo Reitz-Anderson, pero con modificaciones al índice de respiración humana y rendimiento cardíaco para justificar la entrada de CM en trabajadores físicamente activos, antes de en humanos en descanso envueltos en actividades ligeras e incluyendo un análisis de variabilidad de los parámetros metabólicos humanos. Específicamente, NIOSH comparó los estimados derivados del promedio aritmético de los datos de metabolismo humano de GST con los puntos de datos de hígado humano individuales para estimar la incertidumbre en el riesgo de cáncer de un individuo debido a exposición a CM. Este enfoque comenzó a incorporar algunas características necesarias, tales como enfoque especial sobre los trabajadores físicamente activos y la variabilidad de los parámetros metabólicos humanos, pero no intentaron cuantificar la incertidumbre y variabilidad de los parámetros y su contribución a la incertidumbre asociada con el modelo PBPK.

El Sr. Harvey Clewell, en representación de U.S. Navy, también sometió varios modelos PBPK a OSHA. En su submisión final (1992), el Sr. Clewell modificó el modelo PBPK existente [Ex. 7-125] para incluir datos más recientes sobre el coeficiente de división de sangre/aire [Ex. 19-59]. En un segundo modelo PBPK, empezó "de nada" a construir un modelo basado sobre datos derivados de fuentes independientes del trabajo previo de Reitz and Anderson [Ex. 23-14], que fueron descritos en el testimonio del Sr. Clewell [Tr. 2361, 10/15/92]. Este modelo fue estructuralmente similar al modelo presentado por HSIA con las siguientes excepciones: tenía tres compartimientos agrupados (lentamente afluido, moderadamente afluido y rápidamente afluido), basado sobre volúmenes en sangre de tejido; y el coeficiente de división de sangre/aire de ratón fue corregido a 19.4, en vez de 8.29 sobre las bases de datos más recientes. Un tercer modelo sometido por el Sr. Clewell fue idéntico en estructura al modelo Reitz/Anderson, pero incorporó los datos experimentales más recientes sobre los coeficientes de división y los más recientes datos sobre el metabolismo de ratón [Ex. 96]. OSHA usó el tercer modelo del Sr. Clewell en su comparación de los estimados de riesgo derivados de PBPK debido a su similaridad en estructura al modelo original de Reitz y su incorporación de los datos experimentales más recientes.

En su tercer modelo, Clewell derivó las distribuciones de probabilidad para cada parámetro de la literatura o distribuciones estimadas de aquellos parámetros para los cuales los datos no estuvieran

disponibles, condujo simulaciones Monte Carlo para derivar las distribuciones de rendimiento para los sustitutos de dosis. Estas distribuciones de sustitutos de dosis fueron entonces usadas para derivar cuatro estimados de riesgo; el insumo de dosis al análisis dosis-respuesta multietapa del bioestudio de tumor fueron derivadas de la media o de la percentila 95ta de la distribución de rendimiento de los parámetros de PBPK y estos a su vez fueron pareados con ya fuera el MLE o UCL de la distribución de valores posibles de los parámetros del modelo multietapa. Este análisis fue un avance sobre el de los modelos previos porque tomó en cuenta algunas de la incertidumbre y variabilidad que se conoce que está asociada con los datos usados en el modelo PBPK.

Después de evaluar estos modelos sometidos, OSHA determinó que el modelo de Clewell proveyó el mejor prototipo sobre el cual basar su enfoque de modelado PBPK final para CM. Por lo tanto, la Agencia trabajó con los Drs. Smith y Blois para revisar el modelo de Clewell y con la asistencia del Dr. Hattis, para desarrollar un enfoque de modelado de PBPK con un análisis más sofisticado de variabilidad e incertidumbre (y otros refinamientos según descritos a continuación). De esta modo la Agencia desarrolló un enfoque que incorporaría lo que se aprendió en el desarrollo de los modelos PBPK tempranos y hacer uso de tantos de los datos fisiológicos y metabólicos en el expediente como fuera posible. El modelo de Clewell fue seleccionado para comparación porque este fue el único modelo en proveer un análisis sistemático de la incertidumbre, variabilidad y sensibilidad del modelo que usa técnicas Monte Carlo. El enfoque de avalúo de riesgo final de OSHA está descrito en mayor detalle a continuación.

*e. Selección de parámetros para modelado PBPK.* Las definiciones de los parámetros usados en los modelos descritos a continuación están contenidos en la Tabla VI-2. Nótese que no todos los parámetros fueron usados en cada modelo y se usó nombres de variables ligeramente distintos por diferentes investigadores. Por ejemplo, el análisis final de OSHA contiene un compartimiento de médula ósea, mientras que el modelo de Clewell no. OSHA se refiere al flujo de sangre para tejidos pobremente (o lentamente) afluido como "QppC."

TABLA VI-2. DEFINICIONES DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS.

Parámetros (unidades)	Definición
BW (kg).....	Peso de cuerpo en kg. Los pesos de cuerpo humano se asumió que fueran 70-kg (hombre referencia). Los pesos de cuerpo de ratón fue el peso promedio de los ratones en el bioestudio de NTP.
QCC no escalado (1/hr, 1 kg BW).....	Índice respiratorio. $QPC = QP (1/hr)BW^{.75}$ donde QP = índice de respiración alveolar. El QP humano estuvo basado sobre un índice de $9.6 m^3/8 hr$ (convirtió 1/hr y ajustó a ventilación alveolar (= 0.70 ventilación total) excepto en modelos modificados por NIOSH y OSHA QP de ratón = (24.3 1/hr y ajustado a respiración alveolar (=0.70 alveolar/total).
QCC no escalado (1/hr, 1 kg BW).....	Rendimiento cardíaco. $QCC=QC(1/hr)BW^{.75}$ donde QC = rendimiento cardíaco en 1/hr. Reitz estableció $QC=QP$ . Clewell y NIOSH basaron el QC humano sobre datos de rendimiento cardíaco e índices respiratorios vs. carga de trabajo de Astrand et al. [Ex. 7-120].
VPR.....	Ventilación alveolar/razón de afluencia.
<b>Flujo de sangre a tejidos</b>	
QGC o QgiC (fracción de rendimiento cardíaco)....	Flujo de sangre al tracto gastrointestinal como una fracción de rendimiento cardíaco. $QGC=QG/QC$ .
QLC o QliC (fracción de rendimiento cardíaco)....	Flujo de sangre al hígado como fracción del rendimiento cardíaco. $QLC=QL/QC$ .
QFC o QfatC (fracción de rendimiento cardíaco)....	Flujo de sangre a grasa como fracción del rendimiento cardíaco. $QFC=QF/QC$ .
QSC o QppC (fracción de rendimiento cardíaco)....	Flujo de sangre a tejido pobremente (lentamente) afluido como fracción de rendimiento cardíaco. $QRC=QR/QC$ .
QRC o QwpC (fracción de rendimiento cardíaco)....	Flujo de sangre a tejido bien afluido (rápidamente), como fracción de rendimiento cardíaco. $QRC=QR/QC$ .
QmarC (fracción de rendimiento cardíaco).....	Flujo de sangre a médula como fracción del rendimiento cardíaco.
<b>Volúmenes de tejido</b>	
VGC o VgiC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de tracto GI como fracción de peso de cuerpo. $VGC=VG/BW$ .
VLC o VliC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de hígado como fracción de peso de cuerpo. $VLC=VL/BW$ .
VFC o Vfat (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de grasa como fracción de peso de cuerpo. $VFC = VF/BW$ .
VSC o VppC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de tejidos lentamente (pobremente), afluidos como fracción de peso de cuerpo. $VSC=VS/BW$ .
VRP o VwpP (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de tejido rápidamente (bien), afluido como fracción de peso de cuerpo $VRC=VR/BW$ .
VluC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de pulmón como fracción de peso de cuerpo.
VmarC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de médula ósea como fracción de peso de cuerpo.

CONT. TABLA VI-2. DEFINICIONES DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS.

<b>Coefficiente de división</b>	
PB o Pblo.....	Coeficientes de sangre/división de aire. Tracto GI/coeficiente de división de sangre (tracto GI/dividido por PB). Hígado/coeficiente de división sanguínea (Grasa/aire dividido por PB).  Coeficiente de división de sangre /tejido lentamente (o pobremente), afluido (tejido lentamente afluido/aire dividido por PB). Pulmón/coeficiente de división de sangre (pulmón/aire dividido por PB). Médula ósea:coeficiente de división de sangre.
PG o Pgi.....	
PL o Pli.....	
PF o Pfat.....	
PS o Ppp.....	
PR o Pwp.....	
PLU o Plu.....	
Pmar.....	
<b>Parámetros metabólicos</b>	
VMAXC no escalado (mg/hr, kg animal).....	Pasaje MFO Michaelis-Menten velocidad máxima para metabolismo MC. $V_{MAXC} = (mg/hr)BW^{75}$ . Pasaje MFO constante de afinidad par metabolismo Michaelis-Menten de CM. Pasaje GST constante de índice cinético de primer orden para metabolismo de CM. $KFC = KF (/hr)(BW^{25})$ . Razón de distribución de pasaje GST metabolismo de CM entre pulmón e hígado. $A2 = KFC(pulmón)/KFC(hígado)$ . Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína microsomal. Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína citosólica. Poder de escalado alométrico para escalado de peso de cuerpo de KFC de ratones a humanos.
KM (mg/l).....	
KFC, no escalado (1/hr, 1 kg animal).....	
A1 (razón).....	
A2 (razón).....	
B1 (razón).....	
Sp-Kf.....	

Los modelos farmacocinéticos (PBPK), fisiológicamente basados de CM discutidos aquí, contienen los siguientes tipos de parámetros según definidos anteriormente: peso de cuerpo, flujo de sangre a compartimientos de tejido (como fracción del rendimiento pulmonar), volúmenes de compartimientos de tejido (como fracción de peso de cuerpo), división de coeficiente, los parámetros metabólicos (los parámetros Michaelis-Menten, Vmax y Km, para el pasaje MFO y la constante de índice de primer orden, Kf para el pasaje GST) y la razón de la capacidad metabólica específica entre los sitios metabólicos principales (pulmón e hígado). Las diferencias en estructura de modelo (tales como selección de compartimientos agrupados de tejido), y las diferencias en origen de datos para parámetros individuales llevaron a diferencias en los valores de parámetros usados en diferentes modelos.

Los valores de parámetro (estimados de punto), usados en los modelos PBPK revisados por OSHA están presentados en la Tabla VI-3. Las distribuciones de parámetro usadas por OSHA en su análisis están presentados más adelante.



En tanto OSHA puede determinar, los parámetros elegidos por HSIA fueron los presentados en el estudio de Reitz de 1989 [Ex. 21-53], excepto que se usó los valores preferidos de OSHA para índices de respiración (basado sobre 9.6 m<sup>3</sup>/día de trabajo) y exposiciones humanas de ocho horas. El modelo sometido por NIOSH usó los parámetros y códigos de computadora del modelo Reitz, excepto por el índice de respiración humana, rendimiento cardíaco humano y parámetros metabólicos humanos. Los parámetros usados por Clewell fueron resumidos en su submisión postvista [Ex. 96], que incluía datos experimentales más recientes para el coeficiente de división y parámetros metabólicos de ratón y un escalado diferente para rendimiento cardíaco humano.

TABLA VI-3. PARAMETROS USADOS EN MODELOS PBPK REVISADOS POR OSHA

Modelo	Clewell [Ex. 96]		NIOSH [Ex. 23-18]		HSIA [Ex. 19-45]	
	Ratón	Humano	Ratón	Humano	Ratón	Humano
BW (kg).....	0.0345	70	0.0345	70	0.0345	70
.....		35		43.1		35.0
.....		18		20.9	29.0	35.0
QPC, ventilación alveolar no escalada (1/hr, 1 kg animal).....	29.0	0.195	29.0	0.0	29.0	0.0
.....					0.0	0.24
QCC, rendimiento cardíaco no escalado (1/hr, 1 kg animal).....	16.5	0.07	29.0	0.2093	0.24	0.05
.....						0.19
QGC <sup>a</sup> flujo al tracto GI (fracción de rendimiento cardíaco).....	0.165	0.05	0.0	0.040	0.05	0.52
.....						0.0
QLC <sup>a</sup> flujo al hígado (fracción de rendimiento cardíaco).....	0.035	0.24	0.24	0.4319	0.19	
.....						0.0314
QFC <sup>a</sup> , flujo a grasa (fracción de rendimiento cardíaco).....	0.03		0.05	0.3188		
.....				0.0	0.52	0.231
QSC <sup>a</sup> a tejido lentamente afluidos (fracción de rendimiento cardíaco)....	0.25	0.445	0.19		0.0	
.....						0.621
QRC <sup>a</sup> flujo a tejido rápidamente afluido (fracción de rendimiento cardíaco).....	0.52	0.445	0.52	0.0314	0.04	
.....	0.031	0.023				0.0371
.....			0.0	0.231	0.07	
.....	0.046	0.16				0.011
VGC, volumen GI (fracción de BW).....	0.100	0.48	0.04	0.621	0.75	9.7
.....						NA
VLC, volumen de hígado (fracción de BW).....	0.513	0.033	0.07	0.0371	0.05	1.46
.....						12.4
VFC, volumen de grasa (fracción de BW).....	0.041	0.006	0.75	0.011	0.012	0.82
.....				9.7		1.46
VSC, volumen de tejido lentamente afluido (fracción de BW).....	0.008	12.9	0.05	NA	8.29	1.46
.....					NA	4.9
VRC, volumen de tejido lentamente afluido (fracción de BW).....	23.0	0.93	0.012	1.46		
.....				12.4	1.71	
VLUC, volumen de pulmón (fracción de BW).....	0.52	2.9	8.29		14.5	
.....			NA	0.82		
PB, sangre/coeficiente de división de sangre.....	1.6	9.1	1.71	1.46	0.96	0.580
.....						
PG, tracto GI/coeficiente de división de aire.....	5.1	0.78	14.5	1.46	1.71	
.....						
PL, hígado/coeficiente de división de sangre.....	0.44	0.93	0.96	3.98	1.71	1.24
.....					13.2	
PF, grasa/coeficiente de división de sangre.....	0.52	0.82	1.71	1.15		
.....						
PS, lentamente afluido/coeficiente de división de sangre.....	0.46	5.0	1.71	9.81		0.00143

Modelo	Clevell [Ex. 96]		NIOSH [Ex. 23-18]		HSIA [Ex. 19-45]	
PR, rápidamente afluido/coeficiente de división de sangre.....	13.4		13.2	4.71	0.396	0.18
PLU, pulmón/coeficiente de división de sangre.....				0.72		
VMAX mg/hr, 1 kg animal (no escalado).....	1.35	0.4	0.396	0.55	1.73	
				0.26		
KM (mg/L).....		1.5		0.79		
....	1.5		1.73	1.56	0.416	
				0.00	0.137	
		0.015		1.62		
KFC /hr, 1 kg animal (no escalado).....	0.41	0.18	0.416	1.79		
	0.28		0.137	0.00143		
A1 (Vmax(pulmón)/Vmax(hígado).....				0.18		
.....						
A2 (KFC(pulmón)/KFC(hígado).....						
.....						

<sup>a</sup> QGC + QLC + QFC + QSC + QRC *MUST* = 1.00

*f. Avalúo de la sensibilidad e incertidumbre del modelo PBPK.* En el NPRM, OSHA expresó preocupación porque, si se usa los modelos PBPK para ajustar avalúos de riesgo, la incertidumbre en el modelado PBPK debiera estar adecuadamente tratado. Específicamente, OSHA mostró preocupación por la incertidumbre en el mecanismo de acción y la falta de datos sobre metabolismo humano fueran los mayores obstáculos para la incorporación de datos farmacocinéticos al avalúo de riesgo final de CM. Muchas de las incertidumbres en los parámetros de modelo han sido cuantificados por varios participantes en las vistas y resumidos a continuación. La cuantificación de estas incertidumbres, sin embargo, no trató las principales preocupaciones de OSHA en relación al mecanismo de acción y la distribución de metabolismo entre pulmón e hígado. Los análisis de OSHA de la incertidumbre y variabilidad de parámetros en el modelo PBPK están presentados con su avalúo de riesgo más adelante en este documento.

Los conceptos de incertidumbre, variabilidad y sensibilidad en modelado PBPK fueron definidos en los comentarios sometidos por U.S. Navy [Ex. 19-59];

Según se relaciona al asunto de usar modelado PBPK en el avalúo de riesgo, la incertidumbre puede ser definida como posible error en estimar el valor "verdadero" de un parámetro para un animal representativo ("promedio"). La variabilidad, de la otra mano, sólo debe considerarse que represente verdaderas diferencias interindividuales.

El coeficiente de sensibilidad normalizado da el porcentaje de cambio en un rendimiento de modelo debido al porcentaje de cambio en el valor parámetro y representa la relativa importancia del parámetro al resultado del modelo bajo las condiciones de la simulación.

Cada una de estas cantidades es de interés para el avalúo de riesgo y modelado PBPK. Por ejemplo, sabemos que hay variabilidad de heterogeneidad interindividual en los pesos de cuerpo de humanos (y ratones), pero estimamos los riesgos para miembro promedio de la población 70 kg en humanos, peso de bioensayo promedio en ratones). Para muchos parámetros, la variabilidad interindividual puede no ser conocida y debe ser estimada.

La incertidumbre en estimación del valor de un parámetro que represente a un miembro promedio de una población es principalmente debida a una medición de laboratorio y a errores relacionados. Los errores de medición, en muchos casos, pueden ser cuantificados o estimados de modo que el impacto potencial de esta incertidumbre sobre el resultado del modelado PBPK pueda ser avaluado.

La sensibilidad del modelo a los parámetros individuales es útil para determinar cuáles experimentos deban conducirse para confirmar los parámetros y para determinar el modelo PBPK es meritorio. Por ejemplo, cuando se conduce un análisis de sensibilidad y se determina que los resultados de modelo no son muy sensibles a cambio en las definiciones de los volúmenes de tejidos agrupados, ello sugiere que hay poca necesidad de conducir experimentos para describir esas relaciones más precisamente. Similarmente, aunque el volumen de tejido agrupado no represente una cantidad biológica "verdadera", hay confianza en que su definición precisa no es críticamente importante en los resultados del modelo PBPK. Por lo tanto, si la única incertidumbre grande (cuantificable), reside en esta medición, se tendría mayor confianza en que las predicciones del modelo sean precisas. Por lo tanto, es de instrucción comprender qué parámetros influyen los resultados del modelo en mayor grado. Vice-versa, si los resultados del modelo PBPK son sensibles a un parámetro que no haya sido precisamente descrito (tal como la distribución del metabolismo GST entre pulmón e hígado), la confianza en los resultados de modelo está correspondientemente reducida.

Varios investigadores han intentado determinar la sensibilidad de los modelos PBPK a valores de parámetros y para caracterizar la incertidumbre y la variabilidad dentro de los parámetros en los modelos. El primer intento en describir la sensibilidad del modelo PBPK original de Reitz fue realizado por la Consumer Product Safety Commission (CPSC).

La CPSC condujo un análisis de sensibilidad de los parámetros metabólicos,  $K_m$ ,  $V_{max}$  y  $K_f$ , en el "Updated Risk Assessment for Methylene Chloride" [Ex. 7-126]. Ellos analizaron la sensibilidad del modelo seleccionando estimados punto alternativos para los parámetros metabólicos y determinar cuál sería la razón resultante de metabolito GST a 4000 ppm vs. 1 ppm. Este análisis muestra cómo esta razón varía si los parámetros metabólicos usados en el modelo fueran más altos o más bajos que los valores medidos según seleccionados por la CPSC. Los resultados mostraron que la razón del metabolito GST en el hígado a 4000 ppm al metabolito GST a 1 ppm (o la razón del metabolito GST en el pulmón a 4000 ppm al metabolito a 1 ppm), fue relativamente insensible al valor de  $K_f$  (cuando CPSC varió  $K_f$  de 0.01 a 5.3, mientras  $K_m$  y  $V_{max}$  fueron mantenidas constantes en los valores Reitz-Anderson).

HSIA presentó un análisis de sensibilidad de los parámetros PBPK del modelo Reitz (HSIA) en el testimonio del Dr. Reitz [Ex. 23-21A]. Los resultados fueron presentados para ratones a 4000 ppm, ratones a 1 ppm, humanos a 1000 ppm y humanos a 1 ppm. En el primer análisis (ratones a 4000 ppm), los parámetros más sensibles fueron determinados ser PB (coeficiente de división de aire sangre) y Kf (parámetro metabólico para el pasaje GST). Los autores observaron que a altos niveles de exposición el resultado del modelo era al menos un orden de magnitud menos sensible a cambios en los otros dieciséis parámetros investigados.

Cuando los ratones fueron expuestos a concentraciones más bajas de CM (1 ppm) Vmax y Km para el pasaje MFO fueron los parámetros más sensibles (el coeficiente de fue sobre 120% para cada uno de estos parámetros). Adicionalmente, se halló que varios otros parámetros ejercen una influencia significativa sobre los resultados de modelo: QP, QL, PB, Vlu y KF.

En humanos, a altas concentraciones (> 1000 ppm), los resultados fueron similares a los observados en ratones; el modelo fue más sensible a PB y KF, con coeficientes de sensibilidad de 87% y 97%, respectivamente. Además, el modelo humano también fue sensible al valor elegido para QP (coeficiente de sensibilidad = 43%).

En humanos, a 1 ppm CM, Km y Vmax para el pasaje MFO fueron los parámetros más sensibles de los seis parámetros que tenían un efecto significativo sobre los resultados de modelo: QP, QL, PB, Vmax, Km y KF.

Este tipo de análisis de sensibilidad mejora al conducido por CPSC, porque mira a más de los parámetros. Aún es deficiente, sin embargo, porque examina el efecto de cada parámetro individualmente y porque no examina el efecto de incertidumbre en dos parámetros claves, A1 y A2 (las razones de distribución de los pasajes MFO y GST entre pulmón e hígado), en los resultados del modelado.

El Sr. Clewell [Ex. 19-59] también condujo un análisis de sensibilidad para determinar el impacto de la incertidumbre en los parámetros de PBPK sobre los resultados del modelo. En contraste al análisis de HSIA, él examinó la sensibilidad de los resultados a las razones A1 y A2 y eligió un nivel de exposición ocupacional más realista (100 ppm). Halló que para ratones a 4000 ppm, el parámetro más sensible para estimación de pulmón de tumores fueron KF, AZ y PB. En el hígado, los parámetros más sensibles fueron KF, A2 y PB. En el hígado, los parámetros más sensibles fueron KF y PB, que está de acuerdo con los resultados del análisis HSIA. Para humanos a 100 ppm, los parámetros más sensibles para estimar tumores pulmonares fueron KF y A2. Otros parámetros con efectos significativos sobre los resultados de modelo fueron PB, QPC, BW, KM, QCC y QLC. Los parámetros más sensibles para estimar tumores hepáticos fueron VMAX, KF, QPC y BW, mientras que PB, KM, QCC y QLC también produjeron efectos significativos sobre los resultados del modelo.

En todos estos análisis, los modelos PBPK fueron claramente sensibles a los valores elegidos para los parámetros metabólicos, especialmente el parámetro metabólico GST (KF). Otros parámetros

con el impacto consistentemente significativo sobre los resultados del modelo incluía índice de respiración (QP) y distribución de metabolismo GST entre pulmón e hígado (A2). Estos análisis sugieren que estudios adicionales para cuantificar los parámetros metabólicos (KF, KM y VMAX), índices de respiración (QP) y distribución de metabolismo GST entre pulmón e hígado (A2) aumentaría el nivel de confianza en los resultados de los modelos. La caracterización de la distribución de metabolismo entre pulmón e hígado es particularmente crítica debido a que los estimados para metabolismo de pulmón humano estuvieron inicialmente basados sobre una muestra agregada de tejido de pulmón y la variabilidad e incertidumbre del valor de este parámetro no ha sido cuantificado.

Algunos analistas [Ex. 21-52] han sugerido que la incertidumbre es aumentada en los avalúos de riesgo basado sobre PBPK, según comparado a un avalúo de riesgo de dosis aplicada, porque algunos métodos de cuantificar incertidumbre resultan en amplias distribuciones de incertidumbres. OSHA, en contraste, está de acuerdo con la mayoría de los comentaristas, en que la incertidumbre de cuantificación en un modelo PBPK o avalúo de riesgo no aumenta la incertidumbre. La Agencia enfatiza que la apariencia de incertidumbre creciente con la identificación de casi certidumbre significa que la incertidumbre original estaba subestimada. (De hecho, ya que muchos evaluadores no han intentado siquiera cuantificar la incertidumbre en avalúos de riesgo de dosis aplicada, la incertidumbre con frecuencia ha sido infinitamente subestimada.) Al conducir un avalúo de riesgo usando PBPK que parece aumentar la incertidumbre sobre metodologías de dosis suministrada, el investigador debe ir atrás y recalibrar lo que probablemente fuera la incertidumbre en el análisis original, a la luz de las fuentes de incertidumbre identificadas usando PBPK. Esto tendería a ampliar los límites de confianza del avalúo de riesgo tradicional, casi ciertamente más allá de los límites de generados en un avalúo de riesgo basado sobre un PBPK meticuloso. Por ejemplo, muchos análisis que usan dosis suministrada asumen que en el facto de escalado interespecie,  $BW^x$   $x$  es conocida con perfecta certidumbre (e.g., se conoce que iguala a  $b$  o 1.0). Un análisis que use una distribución de probabilidad empíricamente derivada para  $x$ , que pudiera razonablemente extenderse desde aproximadamente 0.6 a 1.0, resultaría en distribución más bien amplia de incertidumbre en el estimado de riesgo resultante.

La Agencia también está de acuerdo en que las incertidumbres principales yacen en la elección de sustitutos de dosis y las asunciones en relación al escalado entre especies. Clewell [Ex. 23-14] investiga la incertidumbre de los parámetros PBPK usando análisis Monte Carlo de las distribuciones asumidas de incertidumbre de cada parámetro. Los estimados resultantes de los valores de sustituto de dosis fueron caracterizados por medio de una distribución y un estimado de percentila de 95% superior. El Sr. Clewell [Ex. 19-59] declaró:

El uso de la 95ta percentila de la distribución de estimados justifica la incertidumbre adicional concerniente a los verdaderos valores de los parámetros de PBPK para los bioestudios de animales y humanos. El Sr. Clewell recomendó que OSHA use la 95ta percentila superior de la distribución Monte Carlo de metabolitos GST (de modelado PBPK) como insumo al modelo multietapa para generar estimados de riesgo y luego el uso de MLE del modelo multietapa en esos estimados de

riesgo, de acuerdo con los avalúos de riesgo previos de OSHA. El comentó que el uso de la percentila 95ta superior del rendimiento de PBPK sería un mecanismo razonable para justificar la incertidumbre cuantificada en estos análisis. Usando la 95ta percentila superior de la distribución de los metabolitos GST, los estimados de riesgo para la exposición ocupacional vitalicia a 25 ppm de CM fue 0.9 muertes por 1000, usando el MLE del modelo multietapa y 1.1 por 1000 usando la el límite de confianza de superior de la 95ta percentila (UCL) del modelo multietapa. Usando la media de la distribución de los metabolitos GST, su estimado de riesgo MLE fue 0.28 muertes por 1000 al mismo nivel de exposición, con un UCL de 0.35/1000.

HSIA estuvo en desacuerdo con el uso de la 95ta percentila para estimar riesgos y declaró [Ex. 105]:

El análisis conducido por Clewell et al. indica la consideración de variabilidad de parámetro de modelo no contribuye órdenes de magnitud a la incertidumbre asociada con avalúos de riesgo con PB-PK. Más aún, la incertidumbre asociada con avalúo de riesgo PBPK es significativamente menos que el asociado con avalúos de riesgo que omitan considerar la farmacocinésis. La incertidumbre basada sobre el procedimiento PB-PK está simplemente más accesible para cálculos.

OSHA está en desacuerdo con HSIA en que la incertidumbre y variabilidad asociada con avalúos de riesgo PBPK es significativamente menos que la asociada con avalúos de riesgo que omitan la consideración de farmacocinésis. La cuantificación de incertidumbre no iguala con la reducción de incertidumbre en un análisis. De hecho, a nivel diferente, la asunción hecha en relación al mecanismo de acción de CM y extrapolación de índices metabólicos de pulmón de una muestra humana *in vitro* puede servir para subestimar la incertidumbre inherente al avalúo de riesgo basado sobre PBPK si las asunciones subyacentes están erradas. También, según establecido anteriormente, la identificación de incertidumbre puede llevarnos a recalibrar la incertidumbre asociada con los métodos de avalúo de riesgo tradicionales. En cualquier caso, la posibilidad de usar PBPK reduce la incertidumbre no afecta la necesidad de justificar cualesquiera restos de incertidumbre.

Además, OSHA está de acuerdo con Clewell en que el uso de la 95ta percentila de la distribución Monte Carlo de los metabolitos GST como insumo al modelo multietapa como un modo razonable de incorporar, la incertidumbre y variabilidad cuantificable a un avalúo de riesgo. En sus estimados de riesgo finales, OSHA ha usado la 95ta percentila sobre la distribución de metabolitos del análisis Bayesian como el insumo al modelo multietapa, según descrito más adelante en este documento.

*E. Otros estimados de riesgo basados sobre modelos PBPK antes del análisis final de OSHA.*

Un modelo PBPK puede producir estimados de tejido blanco (o sustitutos de dosis), para diferentes hipótesis de acción de un químico. La selección apropiada de dosis de tejido blanco puede influenciar grandemente los estimados de riesgo basado sobre esa dosis. Para CM, el sustituto de dosis que haya sido usada más frecuentemente para estimar riesgos de cáncer en la cantidad de metabolito GST producido. La cantidad de metabolito GST puede entonces ser usada para extrapolar de una dosis de bioestudio alta de CM a una baja dosis ocupacional (o ambiental) de CM

y de índices metabólicos de ratón a índices metabólicos de humanos.

En el NPRM, OSHA revisó los avalúos de riesgo disponibles para CM que usaron modelado PBPK en una variedad de maneras. La Food and Drug Administration [Ex. 6-1] no fue ajustado para justificar la información farmacocinética. La Consumer Product Safety Commission, en su "Updated risk assessment for methylene chloride" [Ex. 7-126], usó datos farmacocinéticos para ajustar para diferencias en metabolismo en extrapolar de alta dosis (4000 ppm bioestudio de ratón), a exposiciones de baja dosis (1 ppm), pero no ajustan para diferencias interespecies en el metabolismo de CM. El estimado de riesgo resultante fue aproximadamente dos veces más bajo que un estimado de riesgo que usara una dosis aplicada.

U.S. EPA analizó los datos farmacocinéticos de CM en sus documentos, "Technical analysis of new methods regarding dichloromethane hazard assessment" [Ex. 7-129] y Update to the Health Assessment Document and Addendum for dichloromethane (methylene chloride): pharmacokinetics, mechanism of action and epidemiology" [Ex. 7-128]. EPA usó los datos PBPK para ajustar sus estimados de riesgo en su base de datos Integrated Risk Information System (IRIS). Se hizo ajustes para extrapolación de alta a baja dosis y entre especies. Los estimados de riesgo de EPA para bajas exposiciones humanas a CM fueron disminuidas por un factor de 9 aproximadamente de sus estimados de riesgo hechos sin considerar los datos PBPK.

HSIA [Ex.105] y ECETOC [Ex. 14] también sometieron avalúos de riesgo basados sobre datos de PBPK. La diferencia principal entre HSIA y los estimados de riesgo de EPA era que HSIA no usó una corrección de área de superficie para justificar las diferencias interespecie distintas de farmacocinésis (e.g., diferencias farmacodinámicas), mientras que EPA lo hizo. También, los estimados de riesgo de HSIA usaron los índices de respiración preferidos de OSHA y un escenario de exposición ocupacional. ECETOC basó su estimados de riesgo sobre medidas diferentes de metabolismo humano de CM. En una submisión postvista, "Using PB-PK Models for Risk Assessment with Methylene Chloride (Comparación de procedimientos de U.S. y U.K.)" [Ex. 19-83A], los científicos de EEUU y el Reino Unido compararon metodologías para el uso de datos PBPK en el avalúo de riesgo de CM y presentaron una opinión de consenso de que OSHA debiera usar la metodología usada por el Dr. Richard Reitz [Ex. 7-225] para los EEUU. Por esta razón, OSHA evaluó el análisis del Dr. Reitz, según presentado por HSIA y no consideró separadamente el avalúo de riesgo de ECETOC.

Según descrito previamente, Clewell [Ex. 96] y NIOSH [Ex. 94] han sometido análisis de los datos de PBPK y los avalúos de riesgo basados sobre esos análisis. Ambos de estos análisis usaron modelado PBPK de la cantidad de metabolitos GST producidos en sus estimados de riesgos carcinogénicos.

OSHA ha evaluado los datos en el expediente de reglamentación y ha concluido que si se usa el modelado PBPK para ajustar los estimados de riesgo, el peso de la evidencia apoya el uso de la cantidad de metabolitos GST como la sustitución preferida para la dosis de tejido blanco. La

cantidad metabolitos GST predicha por el modelo PBPK varía dependiendo de los valores o distribuciones elegidas para los parámetros en el modelo.

De los avalúos de riesgo descritos anteriormente, OSHA ha elegido comparar estimados de riesgo usando modelos PBPK sometidos por Reitz et al. Clewell et al. y NIOSH con metodología de dosis aplicada usando cualquiera de las dos asunciones de escalado: la dosis inhalada en mg/kg/día (los estimados de riesgo presentados en el NPRM) y la extrapolación de ppm a ppm. OSHA evaluó las metodologías usadas al desarrollar sus estimados de riesgo finales, los cuales están presentados en la próxima sección.

Los estimados de riesgo derivados usando PBPK con modelos multietapa de dosis-respuesta sometidos a la Agencia por Reitz et al., Clewell et al. y NIOSH y los estimados de riesgo derivados de las metodologías de dosis aplicadas, se muestran en la Tabla VI-4.

**TABLA VI-4.-ESTIMADOS DE EXCESO DE RIESGO (POR 1000) DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL BASADO SOBRE DATOS DE TUMORES PULMONARES DE RATON HEMBRA**

Modelo	MLE (UCL) **		
	25 ppm	50 ppm	500 ppm
Avalúo de riesgo de OSHA NPRM (mgkg/d, extrapolación BW) sin ajuste PBPK.....	2.32 (2.97).....	4.64 (5.92).....	45.5 (57.7).....
Extrapolación ppm a ppm sin ajuste PBPK.....	11.3 (14.4).....	22.4 (28.5).....	203 (25.2).....
PBPK Reitz pulmón de ratón hembra-Reitz humano (asunciones HSIA).....	0.43(0.53).....	0.93 (1.17).....	14.3 (17.9).....
PBPK Reitz pulmón de ratón hembra-Dankovic promedio humano (asunciones de NIOSH)....	0.81 (1.02).....	1.69 (2.12).....	15.0 (18.7).....
PBPK Clewell pulmón de ratón hembra-Clewell humano (asunciones Navy)* .....	0.91 (1.14).....	1.88 (2.36).....	27.5 (34.2).....
Avalúo de riesgo final de OSHA (pulmón de ratón hembra con PBPK).....	3.62.....	7.47.....	125.8.....

\* La 95ta percentila superior de la distribución de metabolitos GST fue usada como insumo en el modelo multietapa.

\*\* Estimados de probabilidad máxima y límite de confianza de la 95ta percentila superior (en paréntesis) de la función de dosis-respuesta multietapa.

De estos estimados de riesgo considerados por OSHA antes de su avalúo de riesgo final para la exposición ocupacional vitalicia al PEL TWA de ocho horas de 25 ppm varió de 0.43 por 1000 a 11.3 por 1000. El avalúo de riesgo presentado por en el NPRM estuvo basado sobre la extrapolación de peso de cuerpo de ratones a humanos de mg/kg/dosis día de CM. El Sr. Harvey Clewell [Ex. 19-59] declaró que esta dosis no era una dosis útil para estimar riesgos de solventes volátiles tales como CM. El sugirió que, si el modelado PBPK no fue usado para estimar tejido blanco (su método de estimar riesgo), entonces una extrapolación ppm a ppm sería más apropiado. La extrapolación resultó en un estimado de riesgo de 11.3 muertes por 1000 después de exposición ocupacional vitalicia a 25 ppm. Sin embargo, la extrapolación ppm a ppm es generalmente preferida para los

tumores de sitio de contacto. Aunque es posible que los tumores pulmonares debidos a CM fueran el resultado de un mecanismo de acción de sitio de contacto, los datos apoyan más el mecanismo genotóxico, sistémico mediado a través de metabolitos de CM. Además, los tumores hepáticos claramente no son el resultado de un carcinógeno de sitio de contacto durante los bioestudios de inhalación.

Varios comentaristas [Exs. 19-26, 19-28, 19-45, 19-48, 19-57, 19-59, 25-E, 25-I], sugirieron usar modelado PBPK para estimar dosis de tejido blanco y para justificar las diferencias en metabolismo a alta y bajas dosis y diferencias en metabolismode CM entre especies. OSHA comparó tres series de parámetros en los modelos PBPK sometidos por las partes interesadas para ajustar la dosis entre especies y entre dosis. Los estimados de riesgo para esos modelos (usando el MLE de los parámetros de los modelos multietapa), variaron de 0.43 a 0.91 muertes por 1000 después de exposición ocupacional vitalicia a 25 ppm. El estimado de riesgo del Sr. Clewell (0.91/1000 MLE), a diferencia de los otros análisis PBPK, representan la 95ta percentila superior de la distribución Monte Carlo de los metabolitos de GST como insumo al modelo multietapa. La simulación Monte Carlo toma en cuenta la distribución asumida de los valores para los parámetros PBPK y por lo tanto, no se conoce si estos son estimados centrales o límites superiores. OSHA está de acuerdo en que el enfoque de distribución usado por Clewell es un modo razonable de justificar la incertidumbre y variabilidad inherente al modelado PBPK y que la incertidumbre y variabilidad deben ser consideradas en cualquier avalúo de riesgo útil. La Agencia ha usado la 95ta percentila superior sobre la distribución de metabolitos GST del modelo Bayesian, pareado con los MLEs de los parámetros del modelo multietapa, para sus estimados finales de riesgo de CM.

OSHA ha concluido que todos los estimados de riesgo presentados anteriormente apoyan un PEL TWA de ocho horas de 25 ppm o más bajo. Los estimados de riesgo de los modelos PBPK fueron menos de un orden de magnitud diferentes de los estimados de riesgo basados sobre la metodología de dosis aplicada. Con o sin modelado PBPK, los estimados de riesgo a 25 ppm claramente indican un riesgo significativo.

Los estimados de riesgo de estos modelos de PBPK y la extrapolación ppm a ppm ofrecen un alcance de riesgo que pudiera esperarse después de exposición ocupacional a CM. OSHA ha avaluado estos modelos y ha decidido modificar y expandir sobre los PBPK sometidos y el análisis de incertidumbre en sus estimados de riesgo de cáncer final, para dar completa consideración a toda los datos disponibles. Este análisis está presentado en la próxima sección.

#### *F. Análisis de PBPK de y estimados de riesgo finales de OSHA.*

Al desarrollar un enfoque al modelado PBPK para CM, OSHA deseó usar todos los datos bioquímicos y fisiológicos disponibles, apropiados y cuantificables en su modelado PBPK y al avaluar la incertidumbre y variabilidad en parámetros de modelo. La Agencia determinó qu este enfoque proveería la mejor caracterización de la variabilidad e incertidumbre en los datos y en el modelo. Además, la incorporación de tanta de los datos disponibles como sea posible debe dar el

modelo PBPK más realista y a su vez el estimado de riesgo más realista. Antes del desarrollo del modelo PBPK de OSHA, el enfoque de Clewell (descrito anteriormente), fue el enfoque farmacocinético más comprehensivo sometido a la Agencia. Trataba muchos de los asuntos de preocupación para la Agencia y OSHA cree que el enfoque de Clewell era un patrón razonable para usar PBPK en avalúo de riesgo. Sin embargo, ya que el trabajo de Clewell estaba hecho, el modelado PBPK ha continuado avanzando. Por lo tanto, OSHA modificó el modelo de Clewell para acomodar estos avances y permitir la incorporación de datos bioquímicos y fisiológicos adicionales que se han añadido al expediente de reglamentación. Lo siguiente es un sumario del análisis de PBPK final (revisado) de OSHA. Hay una discusión más detallada en los informes sometidos a la Agencia que reflejan el análisis de OSHA, en el cual la Agencia fue asistida por contratistas [Ex. 128].

### *1. Revisión del análisis de PBPK de Clewell*

a. Enfoque analítico de Clewell. Clewell et al. [Ex. 96] empleó técnicas Monte Carlo para investigar la imprecisión en estimados de riesgo a la salud humana debido a la exposición ocupacional a CM como función de imprecisión en valores de parámetro de los modelos PBPK y dosis-respuesta. (Según descrito a continuación, OSHA y sus contratistas creen que Clewell et al. no analizaron la incertidumbre y variabilidad, de modo que su análisis está descrito como que justifica la "impresición" antes que la incertidumbre o variabilidad. En el análisis de Clewell et al., las distribuciones de probabilidad fueron especificadas para cada parámetro de modelo PBPK en un intento de caracterizar la imprecisión. Se usó técnicas basados sobre computadoras para obtener muestras pseudo-al azar para obtener la distribución correspondiente de las predicciones del modelo PBPK de varias medidas de dosis internas para un bioestudio animal simulado (e.g. , metabolismo GST en pulmones de ratones expuestos a 2000 ppm y 4000 ppm por 6 hrs/día, 5 días/semana). La media de distribución de dosis interna de ratón fue usada como el insumo de dosis para obtener el MLE y UCL sobre los parámetros del modelo multietapa, usando los datos de incidencia de tumor de los bioestudios NTP. El modelo multietapa fue corrido una segunda vez usando la 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna de ratón como el insumo de dosis para obtener el MLE y UCL sobre los parámetros del modelo multietapa. Esto resultó en un total de cuatro estimados de los parámetros ( $q_0$ ,  $q_1$  y  $q_2$ ) de la función dosis-respuesta: 1) Media de distribución de dosis interna; 2) Media de distribución de dosis interna/UCL de los parámetros del modelo multietapa; 3) 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna/MLE de los parámetros del modelo multietapa; y 4) 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna/UCL de los parámetros del modelo multietapa.

Cada serie de parámetros dosis-respuesta obtenidos del análisis de los datos de ratón fue luego usada para calcular los estimados de riesgos humanos. La 95ta percentila de la distribución de de dosis interna humana fue usada para calcular la dosis sustituta a exposición a 25 ppm, 8 hr/d y luego sustituida a MLE Y UCL de los parámetros multietapa para obtener los estimados de riesgo de MLE y UCL. Similarmente, la media de la distribución de dosis interna humana fue usada en conjunto con el MLE y el UCL de los parámetros del modelo multietapa. Por lo tanto, se generó cuatro

estimados de riesgo humano, basado sobre la distribución de las dosis internas humanas y la función dosis-respuesta derivada del análisis multietapa del bioestudio de ratón NTP. Los cuatro estimados de riesgo humano son: 1) la 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna/MLE de los parámetros del modelo multietapa; 2) la media de distribución de dosis interna humana/ MLE de los parámetros de modelo multietapa; 3) 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna humana/UCL de los parámetros de modelo multietapa; y 4) media de la distribución de dosis humana/UCL de los parámetros de modelo multietapa.

Un hallazgo mayor del análisis fue que el estimado media de riesgo de cáncer añadido para exposición ocupacional en el PEL propuesto de 25 ppm basado sobre el sustituto de dosis pulmonar GST derivado de PBPK (PBPK(media)/potencia (MLE) =  $0.39 \times 10^{-3}$ ) fue seis veces más bajo que el estimado de OSHA correspondiente (MLE =  $2.32 \times 10^{-3}$ ) basado sobre una dosis administrada escalada a peso de cuerpo. El estimado de riesgo ligado a la 95ta percentila superior usando las mismas distribuciones PBPK y la distribución 95% de UCLs sobre la potencia carcinogénica (PBPK(95%/potencia(95%) =  $1.56 \times 10^{-3}$ ), fue casi dos veces menos que el 95%UCL de OSHA sobre riesgo ( $2.97 \times 10^{-3}$ ).

*b. Modelo PBPK de Clewell.* El modelo PBPK usado por Clewell et al. al realizar su análisis Monte Carlo fue ligeramente modificado del modelo PBPK desarrollado por Andersen et al. y sometido a OSHA por HSIA [Ex. 328]. La principal modificación fue el aditamento de un compartimiento separado para el tracto GI. La estructura general de este modelo ha recibido considerable uso por los modeladores PBPK. No obstante, hubo varias deficiencias en este modelo y en el análisis estadístico subsiguiente que la Agencia creyó que ameritaba mayor modificación. Estos están descritos en la siguiente sección.

*c. Distribución previa para parámetros de modelo.* Se usó normales truncos como la forma para todas las distribuciones de probabilidad, excepto para constantes metabólicas, que fueron descritas por lognormales truncos. Todas las distribuciones fueron truncadas para evitar el muestreo de valores sin sentido (e.g., valores negativos). El truncamiento en algunos casos fue dos desviaciones estándar (SDs) de los valores medios, en otros más de 4 SDs.

Se usó una variedad de fuentes de información como la base para las distribuciones de probabilidad de los parámetros PBPK en el modelo de Clewell: resúmenes de literatura sobre la mayoría de los parámetros fisiológicos y anatómicos, mediciones directas de laboratorio de los coeficientes de división basados sobre estudios de equilibración y análisis de regresión estadística de datos experimentales para constantes metabólicas ajustadas.

Clewell et al. declararon que el enfoque de su análisis estaba sobre la caracterización del efecto de "incertidumbre" en valores de parámetro sobre incertidumbre en predicciones de modelos PBPK, estando la incertidumbre definida como el posible error en estimar el "verdadero" valor de un

parámetro para un animal "promedio" representativo. Para mantener la consistencia con el enfoque sobre los efectos de investigación de incertidumbre de parámetro, una elección lógica hubiera sido centrar sus distribuciones de probabilidad usando estimados de valores medios para todos los parámetros de modelo y para usar el error estándar de la media (SEM), para caracterizar dispersión. No está claro si esto se hizo para flujos de sangre, volúmenes de tejido, índices de inhalación o rendimiento pulmonar, ya que Clewell et al. parece que haya confiado extensamente en la revisión no publicada de literatura científica realizada por S. Lindstedt para el ILSI Risk Science Institute Physiological Parameter Working Group.

Basado sobre los comentarios de Clewell que acompañan su modelo PBPK, parece que los errores estándar no fueron usados para caracterizar la variabilidad entre los replicados individuales de coeficientes de división de equilibrio medido; en vez se usó la desviación estándar. Tampoco parece que Clewell et al. consistentemente hizo uso de los errores estándar al caracterizar la imprecisión en sus constantes metabólicas ajustadas. La inspección de la región de confianza conjunta para sus estimados ajustados de ratón  $V_{maxC}$  y  $K_m$  (para el pasaje MFO), mostrados en la Figura 6 del Ex. 399, sugiere coeficientes de variación (% CV s) son considerablemente más pequeñas que los valores asumidos de 2%. Similarmente, para  $K_{fC}$ , el % CV en el MLE ajustado parece ser alrededor de 3%.

Estos % CV s son considerablemente más pequeños que los valores asumidos de 20% y 30%, respectivamente, usados por Clewell et al. en su análisis Monte Carlo. De la otra mano, su %CV para  $K_m$  no coincide con lo indicado por las regiones de confianza conjuntas. También debe señalarse que el alto grado de correlación entre los valores ajustados para  $V_{maxC}$  y  $K_m$ .

Al evaluar la variabilidad en la razón de metabolismo MFO y GST *in vitro* en tejido pulmonar versus hepático (i.e., los parámetros A1 y A2), Clewell et al. usaron los datos de metabolismo de CM *in vitro* de Reitz et al. (1989). Pero parece que el %CV para estos datos es 24% cuando se usa SD s entre duplicados para metabolismo MFO en pulmón e hígado de ratón. Esto es substancialmente menos que el 50% asumido por Clewell. Se obtiene un % CV de 9% al usar SEMs.

Parece entonces, que alguna de las distribuciones de probabilidad usadas por Clewell et al. reflejan variabilidad más allá de la fácilmente identificable como incertidumbre en estimados de medias de muestra. Puede ser que Clewell haga una inflación subjetiva de variantes. Aunque ad hoc, la inflación de las variantes no sería irrazonable, dados los escasos datos sobre ciertos parámetros de modelo. Otra posibilidad es que la distribución refleja variabilidad debida a ambas incertidumbre y heterogeneidad intersujeto-otra razón para inflar las variantes, o alternamente, usa SDs antes que SEMs para describir las distribuciones de los parámetros. Si es así, entonces pudiera ser más apropiado ver la proporción de estimados de riesgo simulados que caigan dentro de un intervalo especificado como la probabilidad de que el verdadero riesgo de un individuo seleccionado al azar está en el intervalo. Pero hablando estrictamente, esto requeriría que las distribuciones de probabilidad reflejaran el alcance completo de incertidumbre y heterogeneidad en la población de

interés, con esta última improbablemente basada sobre inspección. Si el análisis sólo consideró la imprecisión debida a incertidumbre, según sugerido por Clewell et al., entonces la distribución resultante debiera en vez verse como que describe la incertidumbre en riesgo para un individuo "promedio" hipotético.

## 2. Modificaciones de OSHA al análisis PBPK.

*a. Bases para modificar el enfoque de Clewell et al.* Además de la probabilidad de que Clewell et al. usó distribuciones más amplias que las necesarias para modelar incertidumbre en el análisis PBPK (según opuesto algún híbrido de incertidumbre y variabilidad), el enfoque analítico que usaron (1992 y 1993), también tiene dos limitaciones metodológicas bien conocidas. Su representación de imprecisión en los parámetros ajustados (e.g.,  $V_{maxC}$ ,  $K_m$ ,  $K_fC$ ), es problemática porque estimaron la variabilidad en estos parámetros optimizando el ajuste de modelo a datos *in vivo*, mientras asume valores nominales para todos los otros parámetros de modelo. Sin embargo, los volúmenes de órgano, flujos de sangre y coeficientes de división para ratones usados en estudios de entrada de gas y los humanos usados en los estudios de cámara abierta claramente no son conocidos con precisión exacta y no están, por lo tanto, representadas precisamente por valores nominales. Consecuentemente, las variantes de los parámetros ajustados serán *subestimados* con este enfoque, ya que el completo reconocimiento de la variabilidad en otros parámetros de modelo habrán sido ignorados. Más aún, es muy probable que el espacio de parámetro conjunto para parámetros de modelo PBPK ajustados, exhibirán un grado considerable de correlación. Importantemente, la omisión en justificar para tales covariantes al realizar muestreo Monte Carlo puede sobreestimar la variación en algunas predicciones de modelo asumiendo independencia donde no existe. Las implicaciones de estas limitaciones metodológicas sobre los riesgos predichos no son claras, ya que parecerían ejercer efectos contrarrestadores sobre la incertidumbre de estimación. Así, OSHA decidió que era importante realizar un análisis que trate estas limitaciones. El uso de un esquema de trabajo estadístico Bayesian proveyó un medio de sobreponerse a las limitaciones anteriores.

*b. Enfoque Bayesian.* Un análisis Bayesian permite la combinación lógica de las dos formas de información: "conocimiento previo" sobre valores de parámetro obtenidos de la literatura científica y datos de estudios experimentales (e.g., los estudios de inhalación de gas de ratón o, para humanos los experimentos de cámara abierta realizados por la compañía Dow Chemical), todo dentro del contexto de modelo PBPK. Claramente, ni la información anterior sobre los valores de parámetro ni los datos experimentales solamente son capaces de determinar precisamente todos los valores de parámetro en el modelo PBPK. Si la información anterior fuera suficiente, los experimentos adicionales realizados por Clewell et al. y Dow Chemical Co. no hubieran sido hechos. Pero los datos experimentales solamente son insuficientes para fijar todos los parámetros del modelo a valores razonables (que es por lo que no se intentó optimizar simultáneamente todos los parámetros PBPK a los datos). Ajustar sólo dos o tres de los parámetros mientras se mantiene otros constantes para reducir la dimensionalidad lleva a desviaciones y subestimación de la variación mencionada anteriormente.

Una segunda característica de este enfoque Bayesian es que resulta en distribuciones para todos los parámetros del modelo PBPK junto con la información sobre toda la estructura de covariante conjunta. Así, el análisis Bayesian resulta en distribuciones de valores de parámetro que son consistentes con todos los datos disponibles, así como la información previa. Entonces es posible usar muestras de la distribución posterior conjunta de los parámetros para simular la formación de los metabolitos GST en tejido pulmonar de diferente especie y riesgo de cáncer, produciendo por lo tanto, distribuciones posteriores para esos puntos extremos. Debe señalarse que si no hay datos disponibles (o los datos no son tan informativos como los valores probables de los parámetros), la distribución posterior es equivalente a la distribución anterior y este enfoque es entonces equivalente al muestreo Monte Carlo estándar de la distribución anterior, como en Clewell et al. Alternativamente, la actualización Bayesian con una distribución anterior uniforme (i.e., completa ignorancia sobre valores verosímiles), usados en conjunto con los datos lleva a la distribución posterior proporcional a la distribución de los datos. Las aplicaciones más importantes del enfoque Bayesian surgen cuando existen distribuciones previas (fisiológicas, anatómicas), paralelo con los datos metabólicos experimentales. Este es ahora el caso con el modelado PBPK de CM. En este caso, el modelado Bayesian resulta en toda el contenido de información de las distribuciones previas de los valores de parámetro y los datos metabólicos que estén siendo incorporados en la distribución posterior de los valores de parámetro, lo que tendrá variación reducida comparado con la distribución previa. Las distribuciones de valores parámetro para modelos PBPK humanos y de ratón y el modelo multietapa de cáncer, fueron determinados mediante esta técnica.

*c. Modificaciones al modelo PBPK.* Los estimados de riesgo finales de OSHA estuvieron basados sobre el análisis Bayesian descrito aquí. El modelo Clewell formó la base estructural del análisis, aunque se hizo cinco modificaciones estructurales adicionales, según descrito a continuación. Estas modificaciones fueron necesarias para hacer el modelo PBPK más fisiológicamente realista.

*(1) La médula ósea fue tratada como compartimiento separado.* En el modelo Clewell (como en cualquiera de los modelos PBPK), el tejido de la médula ósea estuvo combinado con otros tejidos en un compartimiento cinéticamente homólogo (presumiblemente). Basado sobre los índices de afluencia sanguínea, una elección razonable sería colocar la médula en el compartimiento de tejido bien afluido. Sin embargo, si la afinidad fisicoquímica del compartimiento es considerada, tiene más sentido colocar la médula en el compartimiento del tejido adiposo, ya que la médula roja (al menos en humanos), tiene un contenido de grasa de alrededor de 40% y la médula amarilla tiene un contenido de grasa de 80%. En comparación, hígado, cerebro, riñones y corazón tienen contenidos de grasa en humanos muy por debajo de 20%. Además, la médula ósea justifica un porcentaje significativo del peso del cuerpo y recibe una fracción substancial del rendimiento cardíaco. Por lo tanto, puede argumentarse fuertemente a favor del tratamiento de la médula ósea como un compartimiento separado, según OSHA ha hecho aquí.

*(2) División de metabolitos MFO y GST entre hígado y pulmones.* Clewell hizo las constantes metabólicas MFO y GST para pulmón dependientes de las constantes ajustadas para hígado, para

reducir el número de parámetros ajustados a ser simultáneamente estimados de roedores y humanos en datos *in vivo*. Por ejemplo, A1 está definido como la razón de actividad enzimática de hígado a pulmón *in vitro*, normalizada a proteína microsomal,

$$A1 = \frac{\text{nmol DCM oxidada/min/mg proteína microsomal pulmonar}}{\text{nmol DCM oxidada/min/mg proteína microsomal hepática}}$$

Similarmente, A2 en la razón de pulmón a hígado en actividad enzimática GST *in vitro*, normalizada a proteína citosólica

$$A2 = \frac{\text{nmol DCM conjugado/min/mg proteína citosólica pulmonar}}{\text{nmol DCM conjugado/min/mg proteína citosólica hepática}}$$

Esto asume que el pulmón y el hígado tienen mg de proteína equivalente por mg de contenido de tejido. Pero los datos de Litterst et al. (1973) argumentaron en contra de tal asunción. Litterst et al. midieron la proteína microsomal y proteína soluble en tejido pulmonar y hepático de ratones, ratas, cricetos, conejillos de indias y conejos. Estos datos indicaron razones de mg contenido de proteína microsomal versus tejido hepático de menos de 0.3 y una razón similar para proteína soluble de alrededor de 0.7. Así, se requiere algún ajuste de las constantes A1 y A2.

Las ecuaciones usadas para computar una  $V_{\text{max}}$  pulmonar para el pasaje MFO y una  $K_f$  pulmonar para el pasaje GST fueron así modificada para incluir un factor adicional de proporcionalidad para justificar las diferencias en el contenido de proteína microsomal y citosólica de tejido pulmonar y hepático. Específicamente,

$$V_{\text{max}_{\text{pulmónMFO}}} + V_{\text{max}_{\text{hígado.MFO}}} \times [V_{\text{pulmón}} / V_{\text{hígado}}] \times A1 \times B1$$

donde B1 es la razón de [mg de proteína microsomal por mg de tejido pulmonar] en la misma medida para tejido hepático. Una media geométrica y una desviación geométrica estándar para B1 fueron derivadas de los datos en de Litterst et al. (1973) para usarse como insumo en la distribución Bayesian previa para este parámetro. Notablemente, la justificación de esta diferencia en contenido de proteína lleva a un factor de proporcionalidad de cuatro veces menos que el usado por Clewell et al. (i.e.,  $A1 \times B1 = 0.41 \times 0.27 = 0.11$ ).

Similarmente, para  $K_{f_{\text{pulmón. GST}}}$ ,

$$K_{f_{\text{pulmón.GST}}} = K_{f_{\text{hígado.GST}}} \times A2 \times B2$$

Aquí también se usó los datos de Litterst et al. (1973) para computar la razón de mg de proteína

soluble por mg de pulmón a la misma medida para hígado, resultando en un valor medio de 0.68 para B2. Para una B2 humana, se usó el promedio de las razones computadas para ratones, ratas, cricetos, conejillos de indias y conejos como para Litterst et al.(1973).

(3) *Enlace de la ventilación alveolar al rendimiento cardíaco.* En reconocimiento del interés de OSHA en la exposición ocupacional, Clewell usó valores de rendimiento cardíaco e índices de ventilación alveolar consistente con la ejecución de trabajo ligero. Sin embargo, no justificaron la distribución alterada de flujos de sangre regional que se conoce que ocurre en respuesta a aumentos en intensidad de trabajo [Exs. 7-115, 7-120, 21-81], así como se hizo en trabajo PBPk CM subsiguiente por Dankovic and Bailer [Ex. 23-18] (1994). En el último análisis, la ventilación alveolar (QP) fue hecha dependiente del rendimiento cardíaco (QR) haciendo  $QP = QR \times VPR$ , donde VPR es la razón de ventilación-afluencia, VPR fue tratado como una variable al azar con una distribución de probabilidad previa asignada.

(4) *Enlace de intensidad de trabajo a cambios en fisiología.* El rendimiento cardíaco, razón de afluencia de ventilación, y porcentaje de rendimiento cardíaco transmitido a los tejidos fueron hechos dependientes de la intensidad del trabajo. Usando los datos de Astrand (1983) [Ex. 21-81]-y similar a lo que fue hecho por Dankovic and Bailer (1994) [Ex. 23-18]-los factores de declive fueron derivados para describir cambio en flujos por cambio en intensidad de trabajo según medido en vatios. Estos factores de declive fueron entonces usados para modificar los flujos de descanso para los niveles variantes de intensidad de trabajo. Este enfoque fue tomado de modo que la influencia de la variabilidad en carga de trabajo pudiera ser modelada (i.e., la carga de trabajo fue tratada como una variable al azar)-con ajustes concomitantes a los flujos de sangre regional e índice de ventilación-sobre la dosis transmitida.

(5) *Mantenimiento de balance de masa en muestreo de flujos de sangre fraccionarios y volúmenes de compartimientos.* El muestreo Monte Carlo de cantidades fraccionarias tales como la proporción de rendimiento cardíaco transmitido a los diferentes compartimientos, o la proporción de peso de cuerpo representado por un compartimiento dado, requiere la imposición de algún tipo de constreñimiento para evitar muestreo al azar que lleve a las proporciones sumadas mayores de que el entero (y causando así alejamientos sin sentido del balance de masa). El siguiente constreñimiento fue impuesto:  $V_{ppC} = 0.82 - \sum V_{iC}'s$  (0.82 es un valor nominal para la fracción de peso de cuerpo en ausencia de hueso, sangre y contenido estomacal e intestinal),  $Q_{wpC} = 1 - \sum Q_{iC}'s$  (en el modelo de ratón) y  $Q_{ppC}$  como la cantidad a hacerse dependiente de los otros flujos fraccionales tiene apelación biológica-se espera que el flujo de sangre fraccional al compartimiento bien afluido y vice versa. La elección de  $Q_{wpC}$  versus  $Q_{ppC}$  como el que había de hacerse dependiente de los otros pareció no ser importante en trabajo con el modelo humano. Aquí es necesario seleccionar  $Q_{ppC}$ , debido a su gran variante en relación  $Q_{wpC}$  (i.e., ya que  $Q_{ppC}$  no puede ser estimado precisamente, tiene sentido dejar que nuestro mayor conocimiento de los otros flujos fraccionales nos informe sobre los posibles valores de  $Q_{ppC}$ ).

El enfoque anterior modifica el enfoque tomado por Clewell et al. [Ex. 96]. Su enfoque era obtener al azar de la distribución para rendimiento cardíaco y todos los flujos fraccionales, usar las

obteniciones fraccionales para computar los flujos absolutos a los compartimientos individuales y luego sumar los flujos individuales para hacer un nuevo valor de rendimiento cardíaco para usarse en la simulación. De la otra mano, el análisis final de OSHA evitó modificar arbitrariamente (lo que resulta ser uno de los parámetros relativamente bien conocidos). Más aún, Clewell no hizo los flujos fraccionales dependientes los unos de los otros,

*d. Distribuciones de probabilidad previas.* En general se observa una distribución sesgada lognormal para parámetros biológicos. Sin embargo, la mayoría, si no todos los parámetros también son positivos y tienen ligaduras fisiológicas. Así, las distribuciones lognormales truncadas de los valores parámetro fueron usadas en este análisis. Ellos no difieren apreciablemente de las distribuciones normales para pequeños valores de la variación.

Al especificar las distribuciones previas se hizo el intento de caracterizar la variabilidad de los valores de parámetro medios para pequeños grupos de roedores y humanos. Este enfoque fue adoptado para hacer la distribución previa congruente con las series de datos disponibles para el análisis Bayesian. Por ejemplo, los datos de toma de gas de ratón representan el comportamiento farmacocinético agregado de grupos de cinco ratones. Las distribuciones previas fueron por lo tanto, construidas para reflejar el grado de variabilidad en la media de los parámetros fisiológicos y anatómicos de PBPK para pequeños grupos de ratones. Se tomó un enfoque similar al definir las distribuciones previas para parámetros fisiológicos y anatómicos, ya que los datos experimentales disponibles reflejaron el comportamiento farmacocinético de seis sujetos. En la práctica esto significa juntar los estudios que informan valores medios para ciertos parámetros PBPK (e.g., pesos de tejido, flujos de sangre, rendimiento cardíaco, ventilación minuto) y luego usar estas medias como datos para computar una desviación estándar de media geométrica (GM) y desviación geométrica estándar (GSD) con la cual estimar los valores de parámetro para las distribuciones lognormales truncadas. El muestreo de todas las distribuciones lognormales fue truncado a 2 GSDs, con una excepción. El truncamiento del coeficiente de división de sangre:aire fue extendido a 3 GSD basado sobre los resultados de corridas preliminares.

La Tabla VI-5 presenta un sumario de las distribuciones de probabilidad previas usadas en el ajuste Bayesian de las series de datos de ratón y humano. Las distribuciones previas para constantes metabólicas a ser estimadas de datos *in vivo* fueron hechas muy amplias (i.e., asignado un GSD de 10), para reflejar nuestra ignorancia de estos valores antes de examinar los datos. Similarmente, las distribuciones previas para parámetros del modelo multietapa de cáncer fueron distribuciones uniformes amplias, constreñidas para ser positivas, según requerido por el modelo estándar.

TABLA VI-5.-DISTRIBUCIONES PREVIAS USADAS EN EL ANALISIS BAYESIAN DE DATOS IN-VIVO DE RATON Y HUMANO.

	Parámetro	Previos de ratón		Previos de humanos	
		GM	GDS	GM	GSD
Flujos:					
QCC	Rendimiento cardíaco (l/hr/kg-BW).....	a.34.8	1.14	4.2.....	1.10
VPR*	Índice de afluencia de ventilación alveolar.....	b 1.22	1.95	1.35.....	1.15
Sangre de tejido					
Flujos (fracción de rendimiento cardíaco):					
QgiC	Tracto GI.....	0.165	1.30	0.191.....	1.25
QliC	Hígado.....	0.017	1.20	0.067.....	1.20
QfatC	Grasa.....	0.047	1.60	0.057.....	1.45
QppC	Tejidos pobremente afluidos.....	0.276	1.25	0.198 c.....	1.55
QwpC	Tejidos bien afluidos.....	c 0.369	1.10	0.443.....	1.25
QmarC	Médula ósea.....	0.089	1.60	0.044.....	1.70
Volúmenes de tejido (fracción de peso de cuerpo):					
VgiC	Tracto GI.....	0.035	1.30	0.017.....	1.10
VliC	Hígado.....	0.045	1.20	0.026.....	1.10
VfatC	Grasa.....	0.077	1.40	0.204.....	1.20
VppC	Tejidos pobremente afluidos.....	c 0.556	1.10	0.470 c.....	1.15
VwpC	Tejidos bien afluidos.....	0.065	1.15	0.044.....	1.10
VluC	Pulmón.....	0.008	1.30	0.008.....	1.15
VmarC	Médula ósea.....	0.033	1.50	0.050.....	1.10
Coefficientes de división de equilibrio:					
Pblo	Sangre:aire.....	13.7	1.80	8.4.....	1.30
Pgi	Tracto GI:aire.....	10.5	1.20	8.1.....	1.60
Pli	Hígado:aire.....	22.9	2.00	9.9.....	1.60
Pfat	Grasa:aire.....	98.2	1.40	97.6.....	1.25
Ppp	Tejido pobremente afluido:aire.....	9.5	1.30	6.8.....	1.60
Pwp	Tejido bien afluido:aire.....	10.2	1.20	7.6.....	1.40
Plu	Pulmón:aire.....	10.0	1.30	7.6.....	1.50
Pmar	Médula ósea:aire.....	62.0	1.60	48.8.....	1.60

Cont.- TABLA VI-5.-DISTRIBUCIONES PREVIAS USADAS EN EL ANALISIS BAYESIAN DE DATOS IN-VIVO DE RATON Y HUMANO.

	Parámetro	Previos de ratón		Previos de humanos	
		GM	GSD	GM	GSD
Parámetros metabólicos: VmaxC	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable MFO (mg/hr/kg- hígado).	750	10.00	75.....	10.00
KM	Afinidad de pasaje saturable MFO (mg/l).....	1.35	10.00	0.6.....	10.00
KFC	Constante de índice de primer orden para pasaje GST (l/hr/kg-0.25).	1.5	10.00	Mouse	Mouse
A1	Razón de pulmón a hígado velocidades metabólicas de MFO in-vitro (nmol/min/gm/-pulmón- micros.Prot)/ (nmol/min/gm- hígado- micros.Prot).			post. d.	post. d
A2	Razón de pulmón a hígado de velocidades metabólicas GST en vitro (nmol/min/gm-pulmón-citos. Prot)/ (nmol/min/gm-hígado-citos.Prot).	0.405	1.67	0.0045.....	4.50
B1	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína microsomal.	0.282	1.67	0.122.....	3.60
B2	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína citosólica.	0.271	1.25	0.297.....	1.10
Sp-Kf	Poder de escalado alométrico para escalado de peso de cuerpo de KFC de ratones a humanos.	0.721	1.25	0.807.....	1.20
		.....	.....	-0.272 e....	0.80 e

Notas: (a) valor computado para 0.025 kg de ratón, 70 kg humano; (b) sin unidad; (c) distribución previa no usada, flujo fraccional hecho funcionalmente dependiente de otros (véase texto); (d) serie previa humana igual a ratón posterior; (e) desviación media y estándar de una distribución normal truncada.

Aunque es deseable separar la variabilidad en componentes que reflejen incertidumbre pura (e.g., error de medición), versus heterogeneidad interindividual y propagarlas separadamente, es necesario construir desde el comienzo un modelo estadístico adecuado. El problema aquí está complicado por el hecho de que los datos *in vivo* de roedores y humanos usados para estimar las constante metabólicas reflejaron comportamiento farmacocinético agregado o promediado. Así, las distribuciones previas y el modelo estadístico usado aquí agregan variabilidad debido a precisión finita en valores medidos y heterogeneidad entre los valores promedio y la heterogeneidad entre los valores promedio para pequeños grupos de roedores y humanos; no reflejan y debe enfatizarse, heterogeneidad entre humanos individuales en una población grande representativa.

*e. Datos in vivo de roedores y humanos.* La actualización Bayesian de las distribuciones fue realizada usando las mismas series de datos usadas por Clewell et al. para obtener estimados ajustados de constantes metabólicas de ratón y humano; a saber: estudios de toma de gas con ratones o sin pretratamiento con inhibidor MFO y estudios de inhalación de cámara abierta. Todos los estudios de toma de gas de ratón fueron conducidos con cinco ratones hembras en una sola cámara. Así, las observaciones medidas de declinación en concentración de cámara de CM representa el comportamiento farmacocinético agregado de grupos de cinco animales.

Los datos humanos *in vivo* fueron obtenidos de las Tablas 2 y 3 en Anderson et al. (1991) [Ex. 21-94]. Brevemente, estos datos representan concentraciones de aire exhalado y sangre venosa de CM

para seis voluntarios humanos varones expuestos a CM en concentraciones de 100 o 350 ppm por un período de seis horas. Estos datos sólo han sido informados como desviaciones medias y estándares de los seis sujetos, lo que es desafortunado. Así, los datos disponibles reflejan el comportamiento farmacocinético promedio de los seis sujetos. Al simular los datos de comportamiento en Anderson et al. (1991), la carga de trabajo se asumió que fuera cero vatios (descanso) y el promedio de peso de cuerpo de los seis sujetos se asumió que fuera conocido sin error (86 kg).

*f. Simulación de bioestudio de roedores y exposición ocupacional humana.* Las distribuciones para metabolismo GST en los pulmones de los ratones expuestos a exposiciones de 2000 ppm o 4000 ppm por 6 hr/día y 5 días/semana, fueron obtenidos simulando estas dos exposiciones (las usadas en el bioestudio NTP), con 5000 conversiones obtenidas de la distribución posterior conjunta de los parámetros PBPK de ratón.

La cantidad de metabolitos formados durante las cuatro semanas (equilibrio dinámico alcanzado), fue dividido por siete para resultar en una medida promedio por día. Para usarse como dosis de insumo al modelo mutietapa, estas distribuciones posteriores fueron aproximadas mediante lognormales truncados.

Se usó la misma serie de 5000 vectores de parámetro para simular las exposiciones de 2000 y 4000 ppm de CM. La dosis de control se asumió que fuera siempre 0. Así, se generó una matriz de dosis de 5000 por 3, donde los tres vectores de columna representan diferentes conversiones de un grupo de dosis particular (0, 2000 y 4000 ppm CM) y una nueva fila de vectores representa diferentes conversiones de las dosis de bioestudio.

Este método de usar las distribuciones posteriores parejas para estas dos dosis en el bioestudio de ratón implica ciertas asunciones sobre las incertidumbres. Mas importantemente, este enfoque (a que se hace referencia en este documento como "caso de dependencia"), asume que las distribuciones principalmente reflejan incertidumbre sobre un valor promedio único igualmente aplicable a todos los grupos de aproximadamente 50 ratones (i.e. asume que los grupos de 50 ratones tendrán los mismos atributos fisiológicos, anatómicos, fisicoquímicos y metabólicos "promedio" y que esos valores promedio nos son conocidos simplemente con incertidumbre). Una alternativa sería modelar un "caso independiente" usando una substracción diferente al azar del vector de los parámetros PBPK para un grupo de dosis de otro. Este enfoque asume que para las distribuciones posteriores principalmente reflejan heterogeneidad en los atributos promedio de los grupos de 50 roedores. Bajo el caso de dependencia, los estimados de dosis metabolizada para las dos exposiciones tendería a moverse al unísono para una simulación dada (i.e., cuando se estima que una dosis es baja en relación a su promedio, así es la otra; del mismo modo, cuando una es alta, la otra también) y en principio exhibiría, por lo tanto, menor variabilidad en forma de dosis- respuesta (e.g. lineal, sublineal, supralineal).

Parece que el caso de dependencia es más razonable que el caso de independencia, apelando a la teoría biológica y examinando los resultados del análisis de sensibilidad conducido como parte de

este avalúo de riesgo. El análisis de sensibilidad mostró que el metabolismo de GST predicho a 2000 ppm, fue más sensible a variación en el parámetro A2 del modelo. La variabilidad en A2 fue principalmente una consecuencia de incertidumbre al usar una razón *in vitro* de actividad enzimática para hacer inferencias sobre una razón *in vivo*. Por lo tanto, incertidumbre en vez de heterogeneidad pareció dominar la distribución de los estimados de metabolismo GST de ratón. Además, los roedores de laboratorio tienen una constitución genética cuidadosamente controlada, principalmente para que difieran poco entre ellos fisiológicamente; así, los grupos de 50 roedores debieran tener características promedio extremadamente similares (la variación de la media de las características dentro de un grupo de 50 roedores será aproximadamente 50 veces menor que la (ya pequeña), variación interindividual). OSHA ha determinado que este razonamiento apoya el uso de dependencia de caso en este análisis. (Nótese que los estimados de exceso de riesgo usando dependencia de caso son sólo alrededor de un factor de 1.5 más alto que aquellos que usan el caso de independencia).

Se simuló cinco exposiciones ocupacionales humana: exposición constante a 10, 25, 50, 100 o 500 ppm de CM por ocho horas al día y cinco días a la semana. Las simulaciones fueron hechas hasta cuatro semanas de trabajo, a las cuales se alcanzó un equilibrio dinámico y como con los ratones, fue realizada usando 5000 vectores de parámetro humano obtenidos de su distribución posterior conjunta aumentada permitiendo variabilidad adicional en peso de cuerpo humano e intensidad de trabajo (esto último ligado a los cambios en cardíaco, ventilación-aflución y flujo de sangre regional, según descrito anteriormente).

*g. Análisis de sensibilidad.* La influencia de variabilidad en parámetros de modelo PBPK en ratón y humano en metabolismo GST fue avaluado computando coeficientes de correlación usando cada vector de parámetro (i.e., la distribución posterior marginal) y el vector correspondiente de predicciones de modelo. Para ratones, la sensibilidad al GST- metabolismo pulmonar, en el grupo de dosis del bioensayo simulado de 2000 ppm. Para humanos, se consideró el GST predicho- metabolismo pulmonar para una exposición ocupacional a 25 ppm. Se computó coeficientes de correlación pareados usando 5000 vectores de parámetro obtenidos de la distribución posterior conjunta y el vector de rendimiento de modelo asociado.

La Tabla VI-6 presenta los resultados desde el análisis de sensibilidad. La correlación pareada más fuerte entre el metabolismo GST predicho y cualquier parámetro de insumo, ya sea para ratón o humano fue A2. Para la simulación de ratón de exposición a 2000 ppm, B2 dio la próxima correlación pareada más fuerte. Los parámetros de ratón QlivC, VlivC, VmaxC, Pfat y QppC todos exhibieron correlaciones más moderadas aunque no insignificantes. Para la simulación ocupacional humana, los parámetros KfC, VmaxC, Sp-Kf y B2 todos exhibieron correlaciones pareadas moderadas con metabolismo GST pulmonar humano. Para los análisis de sensibilidad de ratones y humanos, hubo media docena o más de parámetros que exhiben correlaciones débiles ( $r$  entre 0.1 y 0.2). Es importante notar que todos los parámetros están adicionalmente correlacionados vía su función de distribución conjunta posterior. Esto explica por qué la suma de los coeficientes de

regresión (i.e., cuadrados de coeficientes de correlación), es mayor de 1. Así, debe tenerse cuidado considerable al estimar cuantitativamente la capacidad de variabilidad en cualquier parámetro de insumo para explicar la variabilidad en metabolismo GST predicho, especialmente entre parámetros con coeficientes de correlación pareados.

**TABLA VI-6. COEFICIENTES DE CORRELACION PARA METABOLISMO PULMONAR GST TOTAL DE ANALISIS MONTE CARLO USANDO DISTRIBUCIONES POSTERIORES DE RATON Y HUMANO**

Ratón 2000 ppm		Humano 25 ppm	
Parámetro	Coefficiente de correlación (r)	Parámetro	Coefficiente de correlación (r)
A2.....	0.860	A2	0.850
B2.....	0.530	KfC	0.315
QliC.....	0.335	VmaxC	-0.291
VliC.....	-0.248	SpCKf	0.232
VmaxC.....	-0.229	B2	0.221
Pfat.....	-0.203	Pmar	-0.183
QppC.....	-0.202	QfatC	0.180
VPR.....	0.193	B1	0.179
Pli.....	-0.173	VliC	0.161
A1.....	-0.149	VmarC	0.146
QgiC.....	-0.145	Work	0.142
Pmar.....	0.144	QwpC	0.141
VwpC.....	-0.121	VfatC	0.136
KfC.....	0.120	QmarC	0.136
Pwp.....	-0.106	Km	-0.095
VluC.....	-0.120	QC	-0.083
B1.....	-0.093	QliC	-0.083
QmarC.....	-0.083	A1	-0.071
Ppp.....	-0.076	QgiC	-0.065
VgiC.....	0.074	Pfat	-0.061
Pgi.....	0.054	Pwp	-0.058
QC.....	-0.049	VluC	-0.052
BW.....	-0.042	Pgi	-0.050
Plu.....	0.039	VwpC	0.041
Km.....	-0.035	Pblood	0.039
fVmaxC.....	0.024	DVPR/dw	0.039
QfatC.....	0.020	BW	-0.038
Pblood.....	0.019	dQli/dW	-0.033
VfatC.....	-0.013	Plu	0.023
Vmar.....	-0.007	Ppp	0.021
		dQfat/dW	0.016
		VgiC	-0.012
		Pli	-0.010
		dQgi/dW	-0.010

Ratón 2000 ppm		Humano 25 ppm	
		dQmar/dW	-0.009
		VPR	0.006
		dQC/dW	-0.000
		dQwp/dW	-0.000

*h. Distribuciones de parámetro PBPK posterior.* La Tabla VI-7 lista las distribuciones posteriores para parámetros PBPK obtenidos por la actualización Bayesian de las distribuciones previas usando los datos de toma de gas disponibles. La comparación de las distribuciones previas y posteriores revelan que los datos de distribuciones de probabilidad previa y posterior revela que los datos de toma de gas retienen considerable influencia sobre las distribuciones de muchos de los parámetros del modelo PBPK. Las medianas de las distribuciones posteriores para VPR, Qfat, Pblodd, Pmar, Km, A1 y A2 fueron todos apreciablemente diferentes de las medianas por sus distribuciones previas correspondientes. El porcentaje de CVs para casi todas las distribuciones posteriores fueron considerablemente menores que aquellas de sus distribuciones previas. Según esperado, las variantes marginales para las constantes metabólicas fueron considerablemente mayores que lo obtenido bajo probabilidad máxima no lineal de análisis de regresión con otros modelos de parámetros fijados en valores nominales.

TABLA VI-7. DISTRIBUCIONES (AJUSTADAS) PREVIAS Y POSTERIORES DE LOS PARAMETROS DE MODELO DE RATON

	Parámetro	Tendencia central		Posterior maxima	Variabilidad	
		Mediana previa	Mediana posterior		%CV previo	%CV posterior
Flujos:						
QCC	Rendimiento cardíaco(1/hr/kg_BW).....	34.8	34.4	37.6	18	9
VPR	Razón de perfusión de ventilación arveolar.....	1.22	1.59	1.49	75	14
Sangre de tejido						
Flujos (fracción de rendimiento cardíaco):						
QgiC	Tracto GI.....	0.165	0.140	0.175	26	16
QliC	Hígado.....	0.017	0.020	0.017	19	16
QfatC	Grasa.....	0.047	0.090	0.098	43	19
QppC	Tejidos pobremente afluidos.....	0.276	0.290	0.243	22	18
QwpC	Tejidos bien afluidos.....	0.369	a0.369	0.378		a
QmarC	Médula ósea.....	0.089	0.100	0.090	51	27
Volúmenes de tejido (fracción de peso de cuerpo):						
VgiC	Tracto GI.....	0.035	0.040	0.038	26	22
VliC	Hígado.....	0.045	0.050	0.050	18	12
VfatC	Grasa.....	0.077	0.070	0.055	35	24
VppC	Tejido pobremente afluido.....	0.556	b0.540	0.569		b
VwpC	Tejido bien afluido.....	0.065	0.070	0.065	14	12
VluC	Pulmón.....	0.008	0.010	0.007	27	22
VmarC	Médula ósea.....	0.033	0.040	0.037	42	29
Coefficientes de division de equilibrio:						
Pblo	Sangre:aire.....	1.37	18.5	13.1	66	18
Pgi	Tracto GI:aire.....	10.5	11.3	9.5	19	17
Pli	Hígado:aire.....	22.9	28.2	106.7	79	32
Pfat	Grasa:aire.....	98.2	100.5	23.9	35	21
Ppp	Tejidos pobremente afluidos:sangre.....	9.5	12.1	13.1	27	17
Pwp	Tejidos bien afluidos:sangre.....	10.2	10.4	10.3	19	16
Plu	Pulmón:aire.....	10.0	11.3	12.5	27	22
Pmar	Médula ósea:aire.....	62.0	70.4	89.2	50	25

Cont. - TABLA VI-7. DISTRIBUCIONES (AJUSTADAS) PREVIAS Y POSTERIORES DE LOS PARAMETROS DE MODELO DE RATON

	Parámetro	Tendencia central		Posterior máxima	Variabilidad	
		Mediana previa	Mediana posterior		%CV previo	%CV posterior
Parámetros metabólicos: VmaxC tVmaxC Km KfC A1 A2 B1 B2	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO (mg/hr/kg_hígado).	750	718	661	1413	1250
	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO en ratones pretratados con t-DCE.	8.4	7.2	11.3	58	97
	Afinidad de pasaje saturable de MFO (mg/l).	1.35	0.04	0.03	141	24
	Constante de índice de primer orden para pasaje GST (l/hr/kg $\times$ 0.25).	1.5	1.77	2.47	3	31
	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST	0.405	0.28	0.30	3	41
	(nmol/min/gm_pulmón_micros.Prot)/(nmol/min/gm_hígado_micros.Prot).	0.282	0.37	0.30	54	18
	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST	0.271	0.26	0.29	55	17
	(nmol/min/gm_pulmón_citos.Prot)/(nmol/min/gm_pulmón_citos.Prot).	0.721	0.70	0.84	23	
	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína microsomal.				22	
	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína citosólica.					

Notas: (a) funcionalmente definido como 1\_suma (otros flujos fraccionales); funcionalmente definido como 0.82\_suma(otros valores fraccionales).

La Tabla VI-8 presenta la serie de resultados correspondientes para parámetros PBPK humanos, Los datos *in vivo* también parecieron contener información considerable sobre muchos de los parámetros de modelo, según evidenciado por los cambios en medianas y el estrechamiento de las distribuciones posteriores en relación a las previas. Los estimados ajustados de las constantes metabólicas fueron bastante precisas, aún para Km (Tabla VI-8); ciertamente, los ajustes fueron marcadamente superiores a los mostrados en Anderson et al. [Ex. 21-94] y Clewell at al. [Ex. 96].

TABLA VI-8. DISTRIBUCIONES (AJUSTADAS) PREVIAS Y POSTERIORES DE PARAMETROS DE MODELO HUMANO

	Parámetro	Distribución previa			Distribución posterior			
		GM	GSD	%CV				
					Mediana	%CV	Mediana	%CV
Flujos:								
QCC	Rendimiento cardíaco(1/hr/kg_BW).....	4.2	1.10	10	4.0	6	6.2	17
VPR	Razón de perfusión de ventilación arveolar.....	1.35	1.15	15	1.03	1	1.37	9
Sangre de tejido	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Flujos (fracción de rendimiento cardíaco):								
QgiC	Tracto GI.....	0.191	1.25	23	0.149	12	0.122	14
QliC	Hígado.....	0.067	1.20	19	0.063	15	0.041	24
QfatC	Grasa.....	.057	1.45	38	0.045	10	0.052	11
QppC	Tejidos pobremente afluidos.....	0.198	1.55	a	0.378	a9	a0.453	10
QwpC	Tejidos bien afluidos.....	0.443	1.25	23	0.294	3	0.258	7
QmarC	Médula ósea.....	0.044	1.70	57	0.071	38	0.072	38
Volúmenes de tejido (fracción de peso de cuerpo):								
VgiC	Tracto GI.....	0.017	1.10	10	0.018	8	0.018	8
VliC	Hígado.....	0.026	1.10	10	0.026	8	0.026	8

		Distribución previa			Distribución posterior			
VfatC	Grasa.....	0.204	1.20	18	0.183	11	0.183	11
VppC	Tejidos pobremente afluidos.....	0.470	1.15	b	0.489	b5	b0.489	5
VwpC	Tejidos bien afluidos.....	0.044	1.10	9	0.47	7	0.047	7
VluC	Pulmón.....	0.008	1.15	14	0.008	11	0.008	11
VmarC	Médula ósea.....	0.050	1.10	10	0.049	8	0.049	8

Cont. -TABLA VI-8. DISTRIBUCIONES (AJUSTADAS) PREVIAS Y POSTERIORES DE PARAMETROS DE MODELO HUMANO

	Parámetro	Distribución previa			Distribución posterior			
		GM	GSD	%CV				
					Mediana	%CV	Mediana	%CV
Coefficientes de division de equilibrio:		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Pblo	Sangre:aire.....	8.4	1.30	26	16.5	2	16.5	2
Pgi	Tracto GI:aire.....	8.1	1.60	50	10.7	36	10.7	36
Pli	Hígado:aire.....	9.9	1.60	50	13.7	33	13.7	33
Pfat	Grasa:aire.....	97.6	1.25	22	84.4	12	84.4	12
Ppp	Tejidos pobremente afluidos:sangre.....	6.8	1.60	48	13.3	13	13.3	13
Pwp	Tejidos bien afluidos:sangre.....	7.6	1.40	35	13.1	14	13.1	14
Plu	Pulmón:aire.....	7.6	1.50	43	9.4	33	9.4	33
Pmar	Médula ósea:aire.....	48.8	1.60	49	47.8	27	47.8	27
Parámetros metabólicos:		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
VmaxC	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO (mg/hr/kg_hígado).	75.0	10.00	1413	97.2	11	97.2	11

		Distribución previa			Distribución posterior			
tVmaxC	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO en ratones pretratados con t-DCE.	0.60	10.00	1413	0.52	39	0.52	39
Km	Afinidad de pasaje saturable de MFO (mg/l).							
KfC	Constante de índice de primer orden para pasaje GST (l/hr/kg <sup>0.25</sup> ).	0.12	2.07	81	0.23	63	0.23	63
A1	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_micross.Prot)/(nmol/min/gm_hígado_micross.Prot).	0.0045	4.50	226	0.024	77	0.024	77
A2	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_citos.Prot)/(nmol/min/gm_pulmón_citos.Pro t).	0.236	2.04	83	0.364	49	0.364	49
B1	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína microsomal.	0.297	1.10	10	0.300	8	0.300	8
B2	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína citosólica.	0.807	1.20	18	0.845	15	0.845	15

Notas: (a) operacionalmente definidas como 1-suma (otros flujos fraccionales); (b) funcionalmente definido como 0.82-suma (otros volúmenes fraccionales).

Las Tablas V-9 y V-10 comparan las distribuciones posteriores para parámetros de PBPK de ratones y humanos con las distribuciones usadas por Clewell. Para ratones, hubo diferencias apreciables en los valores medianos para QCC, VPR, Qfat, QwpC, VwpC, VmaxC, Km, KfC y la aparente A1 (i.e., A1 x B1). Con excepción de VliC, Pblood, Pliv, Ppp y Km, las distribuciones posteriores para todos los parámetros fueron más estrechas que las distribuciones usadas por Clewell. Las distribuciones humanas posteriores en la Tabla VI-10 son algo diferentes de las de la Tabla VI-8, en que reflejan la influencia de modelar la intensidad de trabajo variable sobre QC, VPR y todos los flujos de sangre regionales. Al comparar estas distribuciones posteriores modificadas a las distribuciones usadas por Clewell, se halla diferencias apreciables en valores medianos para VPR, muchos de los flujos de sangre fraccionales (QgiC, QliC, QppC, QwpC, VgiC, PCblood, PCliv, Pfat, VCmaxC, KfC y la aparente A2 (i.e., A2 x B2). Todas las distribuciones posteriores humanas excepto para VliC, Pli y Sp-Kf, tenían distribuciones apreciablemente más estrechas que las usadas por Clewell et al. [Ex.96]

TABLA VI-9.-COMPARACION DE DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD DE RATON USADA POR CLEWELL ET AL. CON LAS DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD POSTERIOR DE OSHA.

	Parámetro	Tendencia central		Variabilidad	
		Clewell et al. median	OSHA median	Clewell et al. %CV	OSHA %CV
Flujos:					
QCC	Rendimiento	<sup>a</sup> 41.5	34.4	9	9
VPR	cardíaco(1/hr/kg_BW).....	<sup>b</sup> 1.76	1.59	58	14
Sangre de tejido	.....				
Flujos (fracción de	Razón de perfusión de ventilación				
de	arveolar.....				
rendimiento		0.165	0.14	25	16
cardíaco):		0.035	0.02	96	16
QgiC		0.030	0.09	60	19
QliC	Tracto	0.250	0.29	40	18
QfatC	GI.....	0.520	<sup>c</sup> 0.36	50	<sup>c</sup>
QppC	.....	NA	0.10	NA	27
QwpC	Hígado.....				
QmarC	.....				
Volúmenes de	Grasa.....				
tejido	.....	0.031	0.04	30	22
(fracción de peso	Tejidos pobremente	0.046	0.05	6	12
de	afluidos.....	0.100	0.07	30	24
cuerpo):	.....	0.513	<sup>d</sup> 0.54	30	<sup>d</sup>
VgiC	Tejidos bien	0.041	0.07	30	12
VliC	afluidos.....	0.008	0.01	30	22
VfatC	.....	NA	0.04	NA	2
VppC	Médula				
VwpC	ósea.....				
VluC	.....				
VmarC					
	Tracto				
	GI.....				
	.....				
	Hígado.....				

	Parámetro	Tendencia central		Variabilidad	
	Grasa.....				
	Tejido pobremente afluido.....				
	Tejido bien afluido.....				
	Pulmón.....				
	Médula ósea.....				

Cont. - TABLA VI-9.-COMPARACION DE DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD DE RATON USADA POR CLEWELL ET AL. CON LAS DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD POSTERIOR DE OSHA.

	Parámetro	Tendencia central		Variabilidad	
		Clewell et al. median	OSHA median	Clewell et al. %CV	OSHA %CV
Coefficientes de division de equilibrio:	Sangre:aire.....	23.0	18.5	15	18
Pblo	....	11.4	11.3	30	17
Pgi	Tracto	38.7	28.2	20	32
Pli	GI:aire.....	107.0	100.5	30	21
Pfat	Hígado:aire.....	8.5	12.1	10	17
Ppp	...	11.4	10.4	20	16
Pwp	Grasa:aire.....	10.0	11.3	30	22

		Tendencia central		Variabilidad	
Plu	....	NA	70.4	NA	25
Pmar	Tejidos pobremente				
Parámetros metabólicos:	afluidos:sangre.....	970	718	20	12
	Tejidos bien	1.35	0.04	30	97
VmaxC	afluidos:sangre.....	1.5	1.77	30	24
Km	Pulmón:aire.....	0.405	0.28	50	31
KfC	....	0.282	0.37	50	41
A1	Médula				
	ósea:aire.....	1	0.25	0	18
A2	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO	1	0.25	0	17
B1	(mg/hr/kg_hígado).				
B2	Afinidad de pasaje saturable de MFO (mg/l).				
	Constante de índice de primer orden para pasaje GST				
	(l/hr/kg $\times$ 0.25).				
	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST				
	(nmol/min/gm_pulmón_micros.Prot)/(nmol/min/gm_hígado_mic				
	os.Prot).				
	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST				
	(nmol/min/gm_pulmón_citos.Prot)/(nmol/min/gm_pulmón_citos.				
	Prot).				
	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína				
	microsomal.				
	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína				
	citosólica.				

Notas: (a) valor computado para 0.025 kg de ratón; (b) sin unidad; (c) funcionalmente definido como 1-suma (otros flujos fraccionales) (d) funcionalmente definidos como 0.82-suma (otros volúmenes fraccionales); (na) no aplicable..

TABLA VI-10. COMPARACION DE DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD HUMANA USADA POR CLEWELL ET AL. CON LAS DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD POSTERIORES DE OSHA.

	Parámetro	Tendencia central		Variabilidad	
		Clewell et al. median	OSHA median	Clewell et al.	OSHA %CV

		Tendencia central		Variabilidad	
				%CV	
Flujos:					
QCC	Rendimiento	<sup>a</sup> 6.2	<sup>c</sup> 6.3	9	<sup>c</sup> 17
VPR	cardíaco(1/hr/kg_BW).....	<sup>b</sup> 1.95	<sup>c</sup> 1.36	8	9
Sangre de tejido	.....				
Flujos (fracción de	Razón de perfusión de ventilación				
de	arveolar.....				
rendimiento		0.195	<sup>c</sup> 0.12	10	<sup>c</sup> 13
cardíaco):		0.070	<sup>c</sup> 0.04	35	<sup>c</sup> 23
QgiC		0.050	<sup>c</sup> 0.05	30	<sup>c</sup> 15
QliC	Tracto	0.240	<sup>c</sup> 0.46	15	<sup>c</sup> 10
QfatC	GI.....	0.445	<sup>c,d</sup> 0.26	20	<sup>c,d</sup> 7
QppC	.....	NA	<sup>c</sup> 0.07	NA	<sup>c</sup> 45
QwpC	Hígado.....				
QmarC	.....				
Volúmenes de	Grasa.....				
tejido	.....	0.045	0.017	10	8
(fracción de peso	Tejidos pobremente	0.023	0.026	5	8
de	afluidos.....	0.160	0.187	30	12
cuerpo):	.....	0.480	<sup>e</sup> 0.483	30	<sup>e</sup> 5
VgiC	Tejidos bien	0.033	0.047	10	7
VliC	afluidos.....	0.006	0.008	10	12
VfatC	.....	NA	0.050	NA	8
VppC	Médula				
VwpC	ósea.....				
VluC	.....				
VmarC					
	Tracto				
	GI.....				
	.....				
	Hígado.....				
	.....				
	Grasa.....				
	.....				
	Tejido pobremente				
	afluido.....				
	.....				
	Tejido bien				
	afluido.....				

		Tendencia central		Variabilidad	
	..... Pulmón..... ..... Médula ósea..... .....				

Cont. - TABLA VI-10. COMPARACION DE DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD HUMANA USADA POR CLEWELL ET AL. CON LAS DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD POSTERIORES DE OSHA.

	Parámetro	Tendencia central		Variabilidad		
		Clewell et al. median	OSHA median	Clewell et al. %CV	OSHA %CV	
Coeficientes de division de equilibrio:	Sangre:aire.....	1.29	16.5	15	2	
	Pblo	12.0	13.5	30	31	
	Pgi	37.4	13.6	20	34	
	Pli	117.0	81.2	30	13	
	Pfat	10.0	13.3	10	14	
	Ppp	12.0	13.0	20	14	
	Pwp	10.6	9.1	30	32	
	Plu	NA	51.2	NA	35	
	Pmar	.....				
	Parámetros metabólicos:	Tejidos pobremente	75.2	94.2	30	12
		afluidos:sangre.....	0.4	0.49	50	35
		VmaxC	1.5	1.82	50	24
		Km	0.015	0.03	70	69
KfC			0.45	70	71	
A1		0.18				
Pulmón:aire.....			0.31	0	8	
A2	.....	1.0				
	Médula	1.0	0.84	0	14	

		Tendencia central		Variabilidad	
B1 B2 Sp_Kf	ósea:aire..... ..... Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO (mg/hr/kg_hígado). Afinidad de pasaje saturable de MFO (mg/l). Constante de índice de primer orden para pasaje GST (l/hr/kg $\times$ 0.25). Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_micros.Prot)/(nmol/min/gm_hígado_micros.Prot). Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_citos.Prot)/(nmol/min/gm_pulmón_citos.Prot). Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína microsomal. Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína citosólica.	-0.25	-0.267	0	22

Notas: (a) valor computado para humano de 70 kg; (b) sin unidad; (c) distribución posterior ajustada para efectos de actividad Jight; (d) funcionalmente definido como 1-suma(otros flujos fraccionales); (d) funcionalmente definido como 0.82-suma(otros volúmenes fraccionales); (NA) no aplicable.

i. *Análisis alternativos usando el enfoque "paralelograma"*. Anderson et al. [Ex. 21-94] estimaron una constante de índice de primer orden humana (Kf) para metabolismo de glutathione (GST), en el hígado mediante escalado alométrico de un estimado ajustado de un estimado de constante de ratón *in vivo* (KfC<sub>ratón</sub>) Específicamente:

$$Kf_{\text{humano}} = KfC_{\text{ratón}} \times BW^{\text{spKf}}$$

donde spKf fue el poder de escalado alométrico con valor -0.25. En su análisis Monte Carlo, Clewell et al. siguieron el enfoque de Anderson et al., tratando FfC<sub>ratón</sub> como una variable al azar distribuida lognormalmente y spKf como una constante conocida. El análisis Bayesian resumido anteriormente también hizo uso del escalado alométrico dado por la ecuación anterior pero las distribuciones de probabilidad previas estuvieron especificadas para KfC<sub>ratón</sub> y spKf.

Reitz et al. (1988, 1989) [Exs. 7-225 y 21-53], propusieron un enfoque alternativo para estimar un Kf humano *in vivo* aparente. Este enfoque, a que se hace referencia como "método paralelograma", asume que hay una proporcionalidad constante entre las especies entre índices metabólicos *in vitro* e *in vivo* aparente al ser normalizada para concentración sustrato ([S]). Por ejemplo, la ecuación que modela el índice metabólico *in vivo* de conjugación de GSH (dM<sub>GST</sub>/dt) está dada por:

$$\frac{dM_{\text{GST}}}{dt} = Kf \times [S] \times \text{Vol}_{\text{hígado}}$$

La proporcionalidad de constante entre los índices *in vivo* e *in vitro* de metabolismo implica

$$\frac{dM_{\text{GST}}/dt}{[S]} = k_p \times \text{Volliver}$$

donde [V/S]<sub>GST</sub> denota un índice enzimático *in vitro* normalizado a [S] y Kp la constante de proporcionalidad *in vivo-in vitro*. Este enfoque asume un valor común de k<sub>p</sub> entre especies, tal como el conocimiento de un [V/S]<sub>GST-roedores</sub> y el conocimiento de [V/S]<sub>GST-humano</sub> es suficiente para estimar la esquina restante del paralelograma, a saber Kf<sub>humano</sub>. Por lo tanto, este enfoque asume:

$$\frac{[V/S]_{\text{GST humano}}}{[V/S]_{\text{GST roedores}}} = \frac{Kf_{\text{humano}}}{Kf_{\text{roedor}}}$$

o:

$$Kf_{\text{humano}} = [V/S]_{\text{GST humano}} \times \frac{Kf_{\text{roedores}}}{[V/S]_{\text{GST roedores}}}$$

Reitz et al. [Ex. 21-53] obtuvo un estimado para  $Kf_{\text{humano}}$  usando el método de paralelograma que era muy similar al estimado obtenido por Anderson et al. [Ex. 21-94] usando escalado alométrico. Sin embargo, Reitz y sus colaboradores estimaron una media de  $[V/S]_{\text{GST-humano}}$  basado sobre muestras de hígado de sólo cuatro sujetos humanos-tres de los cuales tenían actividad enzimática apreciable y uno sin actividad detectable. Las publicaciones más recientes (Bogaards et al., 1993 [Ex.127-16]; Graves et al., 1995 [Ex. 122]) y los datos no publicados (Green et al., 1987) [Ex. 14]) proveyeron valores medidos de  $[V/S]_{\text{GST}}$  sobre 35 sujetos humanos. Estos datos adicionales demuestran considerable variación en índices de metabolismo GST entre sujetos humanos, consistente con un polimorfismo humano conocido para GST, descrito anteriormente en este Avalúo de riesgo cuantitativo. Más aún, estos datos indican que, poniendo a un lado las cuestiones de compatibilidad de mediciones interlaboratorio, tres de cuatro muestras humanas usadas por Reitz et al. tenían índices metabólicos entre los más altos informados a la fecha. Consecuentemente, la media  $[V/S]_{\text{GST-humano}}$  usadas por Reitz y sus colaboradores fue *mayor* que la media estimable del complemento completo de los datos sobre actividad GST humana.

Ya que OSHA estuvo interesada en evaluar los efectos de la justificación del complemento completo de los datos sobre actividad de GST humana en los estimados de riesgo de cáncer, se realizó este análisis adicional, a pesar de las reservas de la Agencia concernientes a la adecuacidad de usar el enfoque de paralelograma en el avalúo de riesgo de CM. Aunque este enfoque permite el uso de todos los datos disponibles, las incertidumbres en la razón de constantes metabólicas *in vivo* e *in vitro* traen serias preguntas sobre la utilidad de este análisis. OSHA está presentando este análisis para propósitos de comparación y señala que HSIA y Clewell usaron ajustes alométricos en sus modelos PBPK finales.

El uso de  $Kf_{\text{humano}}$  derivado por el método de paralelograma requería: (1) modificación del modelo PBPK humano; (2) especificación de una distribución de probabilidad previa para  $Kf_{\text{humano}}$ ; (3) especificación de una probabilidad de distribución previa para  $Kf_{\text{humano}}$ ; (3) duplicación del análisis Bayesian del humano en los datos *in vivo* de cámara abierta usando la nueva previa para  $Kf_{\text{humano}}$ ; (4) la simulación del escenario de exposición ocupacional usando las distribuciones conjuntas posteriores del nuevo análisis Bayesian para obtener una distribución posterior para el metabolismo pulmonar GST humano; y (5) re-estimación del riesgo de cáncer extra.

(1) *Modificaciones del modelo PBPK.* La única modificación estructural a los modelos PBPK fue sustituir el parámetro para escalado alométrico de  $Kf_{\text{ratón}}$  con un inserto directo de un parámetro de modelo  $Kf_{\text{humano}}$  que tiene su propia distribución de probabilidad previa.

(2) *Distribuciones de probabilidad previa.* Las distribuciones de probabilidad previa de ratón no cambiaron. Las distribuciones de probabilidad previa para parámetro de modelo humano tampoco cambiaron con la excepción de las distribuciones previas para  $Kf_C$ ,  $spKf$  y  $A_2$ . Las distribuciones de probabilidad previa para  $Kf_C$  y  $spKf$  fueron sustituidas por una distribución de probabilidad previa para  $Kf_{\text{humano}}$ . Las distribuciones de probabilidad previa para  $Kf_{\text{humano}}$  fue derivada usando la ecuación:

$$Kf_{\text{humano}} = Kf_{\text{roedor}} \times \frac{[V/S]_{\text{GST}_{\text{humano}}}}{[V/S]_{\text{GST}_{\text{roedor}}}} \times \text{err}_{k_p}$$

donde  $\text{err}_{k_p}$  es un término de error añadido para justificar la incertidumbre al estimar la constante de probabilidad  $k_p$  como  $k_{\text{raton}}$ . Así, para derivar una distribución de probabilidad previa para  $Kf_{\text{humano}}$ , fue necesario derivar distribuciones previas para  $Kf_{\text{roedor}}$ ,  $[V/S]_{\text{GST}_{\text{humano}}}$  y  $\text{err}_{k_p}$  que a su vez pudiera ser propagado usando técnicas Monte Carlo de acuerdo con las relaciones especificadas por la ecuación anterior.

(i) *Distribución previa para  $Kf$  de roedor.* La distribución de probabilidad posterior usada en el análisis principal para el parámetro  $KfC$  de roedor *in vivo* aparente fue usado como la base para una distribución de probabilidad previa para  $Kf_{\text{roedor}}$ . La distribución posterior estuvo bien descrita por la distribución lognormal truncada con una desviación media y estándar de 1.8 y 0.43 l/hr/bw<sup>-25</sup>, y los truncamientos inferior y superior a 0.84 y 3.07 l/hr/bw<sup>-25</sup>, respectivamente. La distribución posterior fue convertida a unidades de (hora)<sup>-1</sup> usando técnicas Monte Carlo para multiplicar la lognormal trunca por la escalar, (peso de cuerpo de roedor)<sup>-0.25</sup>.

(ii) *[V/S] previa para GST de hígado de roedor.* Se obtuvo una distribución de probabilidad para baja dosis de ratón [V/S] como la razón de los estimados ajustados de  $V_{\text{max}}$  y  $K_m$  y sus errores estándar asociados fueron usados para establecer los parámetros para las distribuciones normales. Se usó técnicas Monte Carlo para obtener la razón de estas dos distribuciones (i.e.,  $V_{\text{max}}/K_m$ ), bajo la asunción de que el espacio de muestra conjunto para  $V_{\text{max}}$  y  $K_m$  estaba correlacionado con un  $\pi = 0.9$ . La correlación fue inducida porque un reanálisis de ratón *in vitro* informado en Reitz et al. mostró que el espacio de parámetro conjunto para estos dos parámetros ajustados estaba altamente correlacionado.

(ii) *Distribución previa para [V/S] de GST humano.* Hubo cuatro series de datos que informaron valores medidos de actividad GST *in vitro* en muestras de hígado de 39 sujetos humanos. Estos datos reflejaron el trabajo de diferentes laboratorios que usan (en algunos casos) diferentes métodos de avalúo y diferentes substratos de concentraciones. Para hacer uso de todos los datos para estimar las tendencias centrales y la variabilidad de población, era necesario que todas las mediciones fueran colocadas en una escala común.

Con respecto a los métodos de avalúo, dos de los estudios [Ex. 21-53 y 122] informaron valores medidos de  $[V/S]_{\text{GST}}$  basado sobre la detección de [36]Cl de CM. Los otros dos estudios [Exs.14 y 127-16] informaron valores de  $[V/S]_{\text{GST}}$  basados sobre la detección de formaldehído, un producto de descomposición conocido de la conjugación GSH con CM. En una comparación de estos dos métodos, Green et al. [Ex. 14] informaron resultados que indicaban una diferencia sistemática en valores medidos de  $[V/S]_{\text{GST}}$ , con el método de detección [36]Cl pareciendo dar estimados aproximadamente 1.7 veces más altos que el método de detección de formaldehído. En este análisis

el método [36]Cl fue elegido como la escala común, ya que los datos  $[V/S]_{\text{GST}}$  de ratón usados anteriormente estuvieron basados sobre este método. Así, los resultados de bioensayo de formaldehído fueron multiplicados por 1.7 la escala [36]Cl.

Los ajustes para concentración de sustrato y metabolismo no lineal fueron hechos convirtiendo todos los datos de velocidad *in vitro* informados,  $[V]_{\text{GST}}$ , a razones  $V_{\text{max}}/K_m$  (i.e., velocidad metabólica de baja dosis), mediante la ecuación:

$$\frac{V_{\text{max}}}{K_m} = \frac{([V]_{\text{GST}} \times (K_m + [S]))}{[S]}$$

La ecuación anterior sigue de la asunción de que la cinésis *in vitro* puede ser razonablemente modelada como un proceso Michaelis-Menton de un solo sustrato (i.e.,  $[V]_{\text{GST}} = \{V_{\text{max}} \times [S]\}$ ). Al hacer ajustes, se usó concentraciones de sustrato específicas de avalúo (i.e.,  $[S]$ , que variaron desde 35 a 94 mM), junto con el estimado promedio de un  $K_m$  *in vitro* informado por Reitz et al. [Ex.21-53] en análisis de datos de dos sujetos humanos (44 mM). Es digno de señalamiento que ninguno de los datos humanos  $[V/S]_{\text{gst}}$  *in vitro* informados por Reitz et al. reflejó verdaderamente la cinésis lineal, mientras que los datos de ratón sí.

Después que se hicieron los dos ajustes anteriores, se ajustó la distribución lognormal a los datos transformados resultando en un GM de 0.031 l/min/mg de proteína y un GSD de 2.72. Esta distribución modela la variabilidad intersujeto en una actividad metabólica *in vitro*. Sin embargo, la probabilidad de distribución previa para  $[V/S]_{\text{GST-humano}}$  debiera reflejar la variación en medias de seis sujetos, porque los datos humanos *in vivo* de Dow Chemical Company reflejan el comportamiento farmacocinético promediado de tejido de seis sujetos. Así, la dispersión en la distribución anterior fue ajustada para dar la distribución de muestreo correspondiente para medias de  $n = 6$ .

(iv) *Distribución previa para término de error.* Los datos metabólicos *in vivo* e *in vitro* del pasaje metabólico MFO informados por Reitz et al. [Ex. 21-53], fueron usados para estimar la incertidumbre al asumir una constante  $k_p$  entre especies. Estos fueron los únicos datos para los cuales la información *in vitro* e *in vivo* estuvo disponible sobre varias especies y que era directamente relevante a CM. Para evitar artefactos debidos a estimados muy imprecisamente ajustados de  $K_m$  *in vivo*, se construyeron comparaciones *vivo/vitro* basado sobre estimados de  $V_{\text{max}}$  solamente. Estos estimados fueron luego normalizados por la razón obtenida para ratones, proveyendo una medida de error al usar una razón de ratón para estimar las razones en tres otras especies; ratas (1.42), cricetos (0.64) y humanos (0.41). El GM (0.72) y GSD (1.89) de estos tres valores fueron usados para establecer parámetros para la distribución lognormal usada como la distribución de probabilidad previa para  $\text{err}_{k_p}$ . Nótese que el valor humano de 0.41 reflejó un promedio de estimados separados sobre cuatro sujetos humanos, con razones que variaron de 0.1 a 1.0.

(v) *Simulación Monte Carlo para obtener una previa para Kf humano.* La distribución de probabilidad previa para  $Kf_{\text{ratón}}$ ,  $[V/S]_{\text{GST-ratón}}$ ,  $[V/S]_{\text{GST}}$  y  $\text{err}_{\text{kp}}$  fueron independientemente muestreados por técnicas Monte Carlo (n= 5000) y combinadas para dar una distribución previa para  $Kf_{\text{humano}}$  para usarse en el análisis Bayesian de los datos humanos de cámara abierta.

(vi) *Distribución previa revisada para A2.*

A2 es la razón de actividad enzimática GST *in vitro* en tejido pulmonar a la misma actividad en tejido hepático. En el análisis principal, la distribución de probabilidad previa para A2 fue derivada de acuerdo a la ecuación:

$$A2 = \frac{[V/S]_{\text{GST-pulmón}}}{[V/S]_{\text{GST-hígado}}} \times \text{err}_{\text{invivo/in vitro}}$$

donde  $\text{err}_{\text{in vivo/in vitro}}$  es un término de error para justificar la incertidumbre al usar una razón de actividad *in vitro* para hacer inferencias sobre la actividad in vivo y los datos de Reitz et al. [Ex. 21-53] fueron usados para estimar las distribuciones previas para  $[V/S]_{\text{GST-hígado}}$ . Esta distribución previa fue revisada para justificar los datos de  $[V/S]_{\text{GST-pulmon}}$  y  $[V/S]_{\text{GST-hígado}}$  humanos adicionales.

(vii) *Previa para GST [V/S] de pulmón humano.* Previamente, sólo una medida única para  $[V]_{\text{GST-pulmón}}$  de una muestra de tejido agregada de dos sujetos humanos estuvo disponible para estimar A2. Mainwaring et al. [Ex. 124], recientemente sometió datos adicionales sobre  $[V]_{\text{GST-pulmón}}$  a OSHA, consistentes en valores medidos sobre tres sujetos humanos adicionales (0.00, 0.06 y 0.21 nmol/min/mg proteína). El valor informado como 0.00 se asumió igual a la mitad del límite de detección para el estudio. Ya que los nuevos datos  $[V]_{\text{GST-pulmón}}$  fueron obtenidos usando el estudio de detección de formaldehído, fue necesario transformar los valores a la escala [36]C. Careciendo de información directa, se asumió que algún factor de corrección  $\square$ [36]C derivado para los datos de hígado sostenidos para datos de pulmón. También se hizo una corrección para concentración de sustrato, bajo la asunción de equivalencia en Km en pulmón e hígado *in vitro*. Los datos  $[V]_{\text{GST-pulmón}}$  transformados resultantes fueron usados para construir una distribución de probabilidad previa que describía la incertidumbre en la media de cinco<sup>1</sup> observaciones (GM = 0.00082, GSD = 1.610. Nótese que, en este caso, se hizo un intento para modelar la incertidumbre pura en un  $[V/S]_{\text{GST-pulmón}}$  de baja dosis, sin información que indicara heterogeneidad apreciable en la razón de actividad enzimática de pulmón e hígado dentro de un individuo.

(viii) *Distribución de probabilidad previa para incertidumbre en GST [V/S] en hígado humano.* Debido al enfoque sobre la incertidumbre en A2, la distribución de probabilidad previa para  $[V/S]_{\text{GST-hígado}}$  derivada anteriormente fue modificada para describir la incertidumbre sobre la media, dado un tamaño de muestra de 39 sujetos.

(ix) *Incertidumbre usando una razón de actividad GST pulmonar y hepática in vitro para hacer inferencia sobre la razón correspondiente para actividad GST in vivo aparente.* Se derivó una distribución de probabilidad previa para  $err_{vivo/vitro}$  usando datos sobre razones *in vivo* e *in vitro* de actividad enzimática MFO para diferentes especies, como sustituto para actividad enzimática GST hepática intraespecie. Así, se hizo dos asunciones claves: (i) Que la actividad enzimática relativa para tejido hepático de dos especies es un sustituto razonable para actividades relativas de tejido de pulmón versus hígado dentro de una sola especie y (ii) que el grado de consistencia en razones de actividad enzimática *in vivo* versus *in vitro* será la misma para procesos mediados MFO o GST.

Si la  $V_{max}$  *in vivo* aparente para el pasaje MFO en el pulmón fue modelado como:

$$V_{max}^{MFO, pulmón} = V_{max}^{MFO, hígado} \times \frac{[V/S]_{MFO, pulmón}}{[V/S]_{MFO, hígado}} \times \frac{Vol_{pulmón}}{Vol_{hígado}}$$

$$\frac{V_{max}^{A_{MFO, pulmón}}}{V_{max}^{A_{MFO, hígado}}} = \frac{[V/S]_{MFO, pulmón}}{[V/S]_{MFO, hígado}}$$

Donde  $V_{max}A$  denota la normalización de  $V_{max}$  a volumen de tejido de unidad. Aunque hubo datos insuficientes para permitir una evaluación directa de la ecuación anterior, los datos tabulados por Reitz et al. [Ex. 7-225] para actividad enzimática MFO en ratones y cricetos no permitió una evaluación de la igualdad,

$$\frac{V_{max}^{A_{MFO, hígado, sp1}}}{V_{max}^{A_{MFO, hígado, sp2}}} \times \frac{[V/S]_{MFO, hígado, sp1}}{[V/S]_{MFO, hígado, sp2}}$$

donde los subscritos sp1 y sp2 denotan las especies 1 y 2 (e.g. ratón y rata). Usando el  $V_{max}$  *in vivo* aparente y los datos  $[V/S]$  *in vitro* informados por Reitz et al. [Exs. 7-225 y 21-53], fue posible computar las razones ratón: rata, criceto: ratón y rata:criceto para  $V_{max}$  *in vivo* y  $[V/S]$  *in vitro* según se muestra en la Tabla VI-11, a continuación.

<sup>1</sup>a que la observación única de [V]<sub>GST-pulmon</sub> informado por Reitz et al. (1988), de una muestra agregada de tejido de pulmón de dos sujetos humanos, el punto de datos fue tratado como dos observaciones con el mismo valor.

TABLA VI-11.- COMPARACION INTERESPECIE DE ACTIVIDAD MFO

Razón de especie	Razones de actividad enzimática MFO		
	in vivo	in vitro	Diferencia en veces*
rata:ratón .....	0.49	0.36	1.36
ratón: criceto.....	1.20	0.79	1.53
criceto: rata.....	0.59	0.28	2.06

\* Razón de valores en la columna Vmax *in vivo* a valores en la columna [V/S] *in vitro*.

Se hizo la hipótesis de que el uso de una razón *in vitro* como sustituto una razón *in vivo* neutral (i.e.,  $err_{vivo/vitro}$  debe estar centrado sobre un valor de 1). La media de los tres estimados de veces-diferencia (1.65) es nuestro mejor estimado de GSD para  $err_{vivo/vitro}$ . Así, la distribución de probabilidad previa para  $err_{vivo/vitro}$  fue modelado como una variación lognormal con un valor esperado de 1.0 y GSD 1.65.

(x) *Simulación Monte Carlo para obtener una distribución de probabilidad media para A2.* Las distribuciones de probabilidad previa anterior para [V/S]GST-pulmón, [V/S]GST-hígado y  $err_{vivo/vitro}$  fueron independientemente muestreadas mediante técnicas Monte Carlo (n=5000) y combinado para dar una distribución de probabilidad previa para A2 para usarse en análisis Bayesian con los datos de cámara abierta humanos. La distribución resultante estuvo bien descrita como una variación lognormal con un GM de 0.236 y un GSD de 2.0.

(3) *Datos humanos in vivo y simulación de exposición ocupacional.* Se realizó actualización Bayesian con los mismos datos *in vivo* usados en el análisis principal. Estos datos consistieron en mediciones de tiempo en series de concentraciones de aire exhalado y sangre venosa de MC para seis voluntarios humanos expuestos a 100 y 350 ppm de MC por seis horas. Desafortunadamente los datos han sido informados como promedio de las seis observaciones específicas de sujetos en cada punto de tiempo. Al simular los datos humanos se asumió que los sujetos estén en descanso (i.e., la carga de trabajo igual a 0), y el peso del cuerpo promedio informado para los seis sujetos (86 kg.) se asumió que era conocida sin error.

Se simuló una sola exposición humana ocupacional: exposición constante a 25 ppm MC por ocho

horas al día, cinco días a la semana.

(4) *Distribución de dosis metabolizada humana y análisis de sensibilidad.* La distribución del metabolismo GST en el pulmón humano resultante de la exposición ocupacional simulada a 25 ppm de MC tenía una mediana y una media de 0.139 y 0.192 mg/día/pulmón litro, alrededor de tres veces menos que los valores obtenidos usando la Kf escalada alométricamente.

Del análisis de sensibilidad Kf y A2 exhibieron las más fuertes correlaciones pareadas con metabolismo GST pulmonar predicho, con todos los otros parámetros teniendo coeficientes de correlación considerablemente menores. Ciertamente aparte de PC mar (división de coeficiente de aire medular), todos los otros parámetros estuvieron correlacionados debilmente con el metabolismo pulmonar GST. Estos resultados difieren un poco de los obtenidos al usar Kf alométricamente escalado y refleja el efecto de mayor variabilidad en una Kf basada sobre el método de paralelograma.

(5) *Distribuciones posteriores en el análisis del Método paralelograma.* La distribuciones posteriores para muchos parámetros de modelos fueron considerablemente más estrechos que sus distribuciones correspondientes anteriores, mas notablemente para flujo de sangre fraccionar y parámetros de coeficientes de división. Se obtuvo resultados similares en el análisis principal. En general las medianas y porcentos de CVs de las distribuciones posteriores fueron similares a las del análisis principal, con la excepción de Kf la cual se esperaba, dada su distribución anterior revisada. Sin embargo, las diferencias entre las distribuciones posteriores para Kf fueron menos de los esperado debido a un cambio apreciable hacia valores mayores (y algún estrechamiento), en la distribución posterior para la Kf basado sobre paralelograma relativo a su distribución anterior. Así, parecería que los datos contenían alguna información sobre valores aceptables de Kf.

Los resultados del análisis de covariante indicaron que la estructura de covariante era bastante similar a los resultados del análisis principal, con relaciones pareadas de moderadas a altas entre 15 pares de parámetros.

#### *G. Resultados de los avalúos de riesgos PBPK de OSHA; discusión.*

Las estadísticas sumarias para el análisis principal de OSHA que modifica los otros análisis y el análisis alternativo (paralelograma), están informados en la tabla IV-12. Del análisis principal, el MLE de exceso de riesgo de cáncer obtenido usando la 95<sup>ta</sup>. percentila superior de la distribución de dosis interna humana fue 3.62/1000 por una exposición de vida de trabajo a 25 ppm MC. El MLE de riesgo de cáncer usando la media de la distribución de dosis interna humana fue 1.24/1000. El análisis alternativo (paralelograma) resultó en estimado de riesgo ligeramente más bajo. En ese análisis el MLE de riesgo de cáncer usando la 95<sup>ta</sup>. percentila superior de la distribución de dosis interna humana fue 1.23/1000. El MLE de riesgo de cáncer para el análisis alternativo usando la media de distribución de dosis interna humana fue 0.40/1000. Después de evaluar las metodologías e incertidumbres en los dos análisis, OSHA determinó que el análisis principal es más apropiado

para el avalúo de riesgo final de la agencia y el MLE de riesgo de cáncer usando la 95<sup>ta</sup>. percentila superior de distribución de dosis interna humana estaba mejor apoyada como estimado de riesgo de MC final de OSHA. Por lo tanto el estimado de riesgo final de OSHA para la exposición vitalicia ocupacional a MC a 25 ppm es 3.62/1000.

**TABLA VI-12. ESTADISTICAS SUMARIAS SOBRE RIESGO EXTRA DE CANCER DEBIDO A EXPOSICION OCUPACIONAL A 25 PPM CM POR 8 HRS/SEMANA POR 45 AÑOS.**

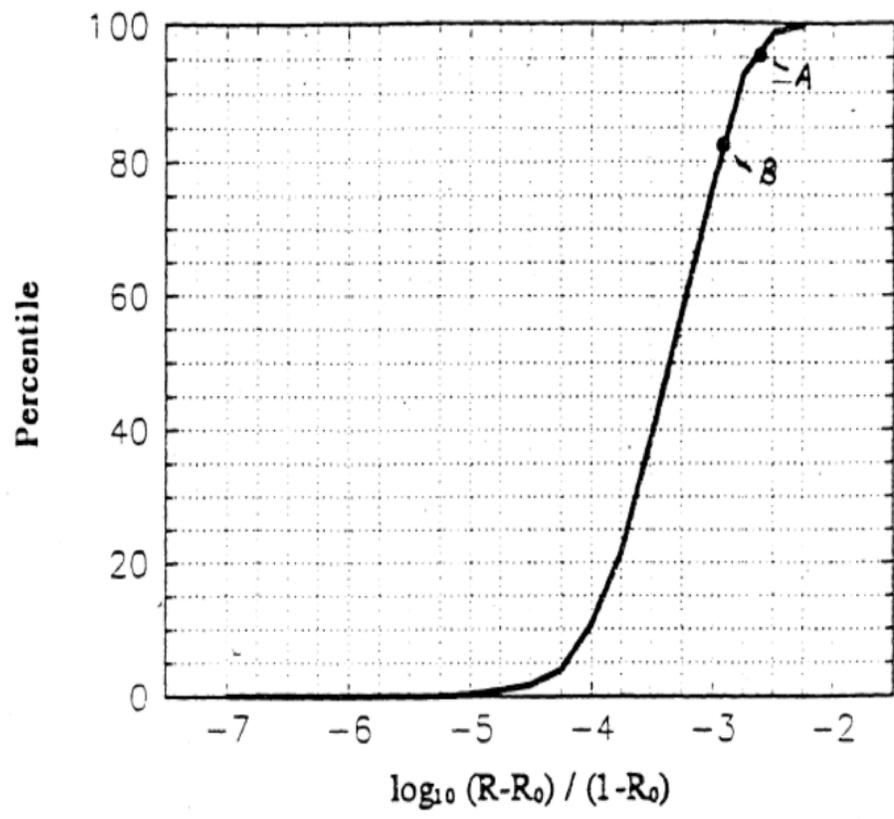
Enfoque de cómputos	Estadísticas sumarias para distribución de riesgo extra				
	95% **	Mean	%CV *	Skewness	Kurtosis
Ajuste de probabilidad maxima: caso de dependencia	3.62 ** por 1000.....	1.24 por 1000....	103113	2.2	10.2
Ajuste de probabilidad maxima: caso de dependencia	2.43 por 1000.....	0.79 por 1000....		2.3	11.3

\* % CV denota coeficiente de variación ([desviación estándar/media] x 100)

\*\* 95% denota el valor de la 95ta percentila de la distribución de metabolitos GST para riesgo extra de cáncer.

La Figura VI-1 muestra el resultado final del análisis PBPK principal: la función de distribución acumulativa de exceso de riesgo acumulativo de cáncer (escala  $\log^{10}$ ), debido a exposición a 25 ppm de CM, 8 horas al día, 5 días a la semana por 45 años, al estimarse usando el MLE de los parámetros de dosis-respuesta, metabolismo pulmonar GST como la dosis sustituta y el Kf basado sobre escalado alométrico y Bayesian previa información. Según descrito en el análisis principal, se usó el "caso de dependencia". Puede discernirse varias estadísticas sumarias de esta función de distribución acumulativa: (1) la 95ta percentila de esta distribución híbrida de incertidumbre y heterogeneidad da un estimado de riesgo de  $3.62 \times 10^{-3}$  (punto "A" en la figura); (2) el valor medio de la distribución (punto "B" en la figura), resulta en un estimado de riesgo de  $1.24 \times 10^{-3}$ .

**BILLING CODE 4510-26-P**



**FIGURA VI-1** *Caso de dependencia*, Distribución acumulativa estimada de riesgo de cáncer humano ligado a la exposición ocupacional a cloruro de metileno, a 25 ppm en el aire, 8 hrs/día, 5 días al año. Generado usando los resultados descritos en la Figura 3.

OSHA condujo el análisis alternativo para determinar el impacto de basar la distribución del metabolito GST sobre los índices estimados basado sobre el tamaño relativo de los animales y humanos), versus el enfoque de paralelograma (índices metabólicos humanos GST basado sobre la razón de varios índices de metabólicos de roedores *in vitro:in vivo* aplicado a índices humanos. Según discutido en mayor detalle anteriormente, la alometría predice que se pudiera esperar que los humanos tienen aproximadamente siete veces menos actividad GST que los ratones. El enfoque paralelograma, de la otra mano, predice aproximadamente 18 veces menos actividad GST en humanos que en ratones. Después de analizar los datos disponibles, OSHA ha determinado que las asunciones alométricas están mejor apoyadas por la literatura científica, principalmente debido a la falta de datos sobre GST *in vivo* y la falta de validación del enfoque de paralelograma. La Agencia, por lo tanto, usó ese enfoque en su estimado final (principal), de riesgo pero también ha presentado un análisis alternativo usando la metodología de paralelograma.

Durante la reglamentación, se sometió a la Agencia estudios por HSIA impugnando la relevancia de los datos de ratón para estimar riesgos de cáncer humano. Sin embargo, según descrito en detalle previamente, si se examina los datos de HSIA críticamente, está claro que los estudios con mayor probabilidad no pudieran detectar las diferencias en actividad metabólica (y por lo tanto en riesgo), entre ratones y humanos de la magnitud predicha por alometría. Por ejemplo, la falta de detección de un aumento en roturas ss de DNA en células humanas comparado con las células de ratón pudiera ser explicado usando porque la metodología usada no podía detectar un aumento en roturas ss siete veces menor que lo observado en ratones. Claramente, en una diferencia de 18 veces, según predicho por el método de paralelograma, sería aún más difícil de detectar.

Más aún, si se examina los datos *in vitro* humanos más de cerca, se vuelve aparente que las razones *in vitro:in vivo* calculadas para los 35 individuos humanos que han sido estudiados fueron tan bajos como 4.6 (el valor medio en esta serie fue 24). Por lo tanto, el uso de alometría (razón=7), o el enfoque de paralelograma (razón=18), llevaría a estimados de riesgo que claramente subestiman los riesgos para algunos individuos. Además, los datos de aducto de RNA [Ex. 126-25] indica que la exposición de células humanas a CM resulta en una cantidad sólo tres veces menor que aductos de RNA que las formadas en células de ratón. Esta razón puede no ser un sustituto cercano para la razón GST pero no eleva la preocupación de ambos enfoques PBPK pueden estar subestimando los riesgos de cáncer debido a exposición ocupacional a CM, porque los humanos pueden ser apreciablemente menos sensibles que los ratones.

La distribución de riesgo presentada en ya sea el análisis principal o alternativo refleja más claramente la incertidumbre sobre el riesgo para algunos trabajadores elegidos al azar (con respecto a intensidad de trabajo y peso de cuerpo), elegido entre la población de trabajadores con atributos fisiológicos, anatómicos y metabólicos similares a los del sujeto promedio del grupo de estudio humano de DOW. Los datos farmacocinéticos de Dow no contenían datos individuales sobre los

seis sujetos, de modo que los resultados obtenidos y las predicciones hechas están condicionadas por el uso de promedios. Esto significa que el modelo es verdaderamente sólo aplicable a personas que fisiológica y biológicamente se parezcan al grupo Dow de seis sujetos. Aunque los seis sujetos no representan una gran base de datos de la cual obtener una muestra representativa de PBPK, esto es mucho más datos humanos que lo usualmente disponible para basar un avalúo de riesgo. De hecho, en el avalúo de riesgo cuantitativo preliminar, los estimados de punto fueron usados para peso de cuerpo, índices de respiración, etc., para representar la población trabajadora entera con un sólo número "promedio". Por lo tanto, esta muestra, aunque pequeña, representa una mejora significativa sobre los estimados de punto de los valores parámetro humanos para modelado PBPK. Aunque estos son los mejores datos disponibles, el pequeño número de individuos sobre el cual los valores de parámetro humanos están basados aumentan la preocupación de que la Agencia puede estar subestimando los riesgos para una porción significativa de la población trabajadora basándose sobre estos valores y usando el modelado PBPK para estimar la dosis interna humana. OSHA consideró hacer una inflación ad hoc de la variación de las distribuciones de parámetros cinéticos de enzima GST para justificar alguna de esta heterogeneidad no medida (según recomendado por el informe del NAS Committee discutido anteriormente), pero decidió no hacer esta elección "conservadora", sino confiar en el análisis sin ajustar.

OSHA ha elegido para su estimado de riesgo final parear una medida de tendencia central (el MLE de los parámetros de dosis-respuesta), con una medida algo "conservadora" (la 95ta percentila de la distribución de metabolitos GST humanos (dosis interna)). El Congreso y los tribunales han permitido-ciertamente, exhortado- a OSHA a que considere respuestas "conservadoras" a la incertidumbre y la variabilidad humana. La Ley OSH trata esto cuando discute, por ejemplo, la responsabilidad de OSHA de establecer normas tales como que "ningún empleado sufrirá daño material a la salud \* \* \* ", una norma que sólo considerara el riesgo para el empleado promedio claramente no respondería al estatuto. Similarmente, la "Benzene decision" de 1980 afirmó que "la Agencia es libre de usar asunciones conservadoras al interpretar los datos con respecto a carcinógenos, arriesgándose al error del lado de la sobre protección antes que a la protección insuficiente."

En pasadas reglamentaciones, OSHA frecuentemente ha estimado la potencia carcinogénica via el MLE de los parámetros del modelo multietapa. La Agencia ha recibido recientemente comentarios, particularmente en una vista pública en febrero de 1996 sobre asuntos de avalúos de riesgo que rodean la primera fase de su proceso de "Actualización de PEL", crítico al MLE sobre el terreno de que este estimador puede ser altamente inestable con respecto a pequeñas fluctuaciones en los índices de respuesta de bioestudio observado. Aunque OSHA puede en el futuro moverse a un estimador diferente, tal como el valor medio de la función de probabilidad de los parámetros de modelo multietapa, tal cambio tendría un impacto práctico insignificante en el caso de CM. Los datos observados en el bioestudio de ratón de NTP siguen una tendencia casi precisamente lineal, de modo que los estimados MLE, media y UCL son todos casi equivalentes entre ellos.

Sin embargo, OSHA necesita tener cuidado particular de no subestimar el riesgo cuando se aparta de

una metodología relativamente simple (en este caso, la asunción de que la dosis administrada es la medida más relevante de exposición), en favor de una metodología relativamente más compleja e intensa de cómputos (en este caso, que el metabolito GST de pulmón humano, calculado via un modelo PBPK, es la medida de exposición más relevante). Esto es aún más importante en el análisis PBPK particular, porque la variación de las distribuciones de rendimiento representa un híbrido desconocido de incertidumbre en los varios parámetros y la verdadera heterogeneidad entre los humanos expuestos a CM. Según Clewell estableció con respecto a su propio análisis PBPK (véase la discusión anterior), el estimador de la 95ta percentila provee alguna garantía de que el riesgo al humano promedio-y por lo tanto la población de riesgo-no sea subestimado.

Más aún, es crítico usar un estimador distinto del de la tendencia central aquí, de modo que no sea inevitable que el riesgo a un humano de susceptibilidad sobre el promedio (debido a la cinésis de enzimas que producen relativamente mayor metabolito reactivo por unidad de dosis administrada o debido a otros atributos relacionados a peso del cuerpo, volumen de órgano, división de coeficientes, etc.), no sean subestimados, potencialmente en una cantidad substancial. Cualquier "conservadorismo" introducido mediante el uso de la 95ta percentila del rendimiento de PBPK es atenuado adicionalmente mediante el modelo de incertidumbre no medido inherente en esta estructura de modelo más complejo. Varios aspectos del modelo mismo se conoce que son sobresimplificaciones (e.g., asumiendo que el pulmón es el único tejido en riesgo); por lo tanto, las distribuciones de riesgo resultantes pudieran estar viciados para menos.

Finalmente, es importante señalar que no hay riesgo de "conservadorismo escalonado" con este estimador de la 95ta percentila; los parámetros de modelo individual se permite que varíen sobre sus alcances enteros y la percentila seleccionada es sólo aplicada a la distribución resultante de la influencia combinada de todos los parámetros. Más aún, el más nuevo refinamiento al modelo asegura que la 95ta percentila no sea afectada por alguna probabilidad asignada a combinaciones de parámetros imposibles. La atención prestada al asunto de balance de masa, estructura de covariante y truncamiento garantiza que esta percentila representa una serie completamente viable de parámetros de insumo. En suma, la combinación de MLE de los parámetros multietapa y la 95ta percentila de la distribución de rendimiento de PBPK representa un intento razonable de justificar la incertidumbre y variabilidad sin exacerbar indebidamente la magnitud o probabilidad de errores de subestimación.

#### *H. Comparación de estimados de riesgo basado sobre animales sin datos sobre epidemiología "no positiva".*

La comparación directa entre bioestudios animales y estudios epidemiológicos son difíciles de hacer porque los protocolos experimentales entre estudios sobre animales y humanos difieren substancialmente. Los animales son generalmente expuestos a dosis fijas de un químico por varias horas al día, desde aproximadamente seis a ocho semanas de edad hasta la terminación del estudio, lo que es usualmente a los dos años. Esto sería cronológicamente equivalente a una exposición humana que comienza cuando el humano tuviera de cuatro a cinco años y continuando hasta que

tuviera aproximadamente 74 años (asumiendo un alcance vitalicio promedio de 74 años) [Ex. 89]. Esto claramente difiere del patrón típico de la exposición ocupacional encontrada en los estudios epidemiológicos de las poblaciones de trabajadores. Por ejemplo, en la cohorte Kodak, los trabajadores nunca fueron expuestos a un nivel constante de CM; la exposición a CM para estos trabajadores no comenzó hasta su vida adulta, y la mayoría de ellos estuvieron expuestos al químico por menos de un tercio de su vida.

La exposición a CM se ha hallado que induce a cáncer pulmonar y hepático en ratones y tumores mamarios en ratas. Según discutido anteriormente, hay estudios epidemiológicos positivos que sugieren una asociación entre la exposición a CM y el riesgo de cáncer. Debido a que los datos de exposición no son adecuados o no están disponibles, no es posible cuantificar los riesgos en estos estudios. OSHA reconoce que también hay estudios epidemiológicos no positivos.

En 1986, Crump analizó los resultados preliminares de la cohorte 1964-70 de Kodak, seguida hasta 1984 y los comparó a los resultados de bioestudios de roedores. Los resultados del estudio epidemiológico de Kodak también han sido usados por Tollefson et al. [Ex. 7-249], Hearne [Ex.91-D] y NIOSH para comparar las predicciones de exceso de riesgo de cáncer de los modelos de avalúo de riesgo animal. Además, Hearne usó datos del estudio de fibra de triacetato de celulosa en Cumberland, Maryland y un enfoque analítico diferente, para validar el exceso de riesgo de cáncer predicho por los estudios en animales. OSHA ha analizado los diferentes enfoques al avalúo de los estudios de ratón a la luz de los datos epidemiológicos y ha determinado que el enfoque tomado por NIOSH (resumidos a continuación), representan el modo más comprensivo y claro para examinar esos datos. OSHA también está de acuerdo en que las conclusiones alcanzadas por NIOSH, de que los resultados epidemiológicos no son inconsistentes entre ellos.

NIOSH comparó los intervalos de confiabilidad para las razones de mortalidad estandarizada (SMRs), del estudio de Kodak con los intervalos de confiabilidad estandarizados derivados de los modelos de avalúo de riesgo de OSHA del NPRM [Ex. 89]. Para estimar los NPRMs usando el modelo multietapa, NIOSH usó el siguiente acercamiento:

1. El número de muertes en exceso esperado en cada uno de los grupos de exposición fue derivado multiplicando el número de trabajadores en cada grupo de exposición por el exceso de riesgo según determinado por el modelo multietapa (después de corregir para equivalencia de dosis entre animales y humanos y las diferencias en longitud de seguimiento).
2. El número de muertes esperadas, derivadas de los datos de animales, fue luego añadido al número añadido (denotado  $E_p$ ), número de muertes que fueron del estudio de Kodak, después de corregir para el HWE (esto puede ser visto como riesgo de trasfondo), para estimar el número de muertes "observadas" que pudieran ser predichas por el modelo multietapa, asumiendo fuera válido para humanos (denotado  $O_p$ ).
3.  $O_p$  fue luego dividido por  $E_p$  para calcular los SMRs predichos y los intervalos de confiabilidad de 95%, donde calculados.

Los resultados de NIOSH indicaron que los hallazgos no positivos del estudio de Kodak no fueron inconsistentes con los estimados predichos en el avalúo de riesgo de OSHA. Los intervalos de confiabilidad observados del modelo multietapa fueron completamente ajustados dentro de los intervalos de confiabilidad del estudio de Kodak. Esto no es para sugerir que los resultados de este estudio epidemiológico no positivo son equivalentes a los resultados positivos del estudio de inhalación con animales. Más bien, basado sobre estos hallazgos, puede concluirse que los resultados no positivos del estudio epidemiológico de Kodak no eran de suficiente poder para contradecir las predicciones de riesgo del modelo multietapa desarrollado de los datos del bioestudio animal (cuando se tomó en cuenta los ajustes apropiados para las diferencias en el protocolo de estudio).

Básicamente, el estudio de Kodak examinó aproximadamente 1,000 trabajadores cuyas exposiciones promedio a CM fue 26 ppm. Por lo tanto, los estimados de potencia basados sobre animales predeciría sólo alrededor de tres muertes de cáncer en exceso en esa cohorte (el riesgo a 26 ppm es aproximadamente 3 por 1000), aún si fueran seguidos por muchas décadas después de haber cesado la exposición. Este pequeño exceso predicho es un incremento claramente muy pequeño para ser observable con confianza estadística, considerando el mucho mayor cáncer de trasfondo presente en la población humana. Las diferencias entre los análisis de NIOSH y Hearne esencialmente representan diferentes maneras de estimar la razón de "señal a ruido" para el estudio de Kodak; OSHA cree que cualquier método razonable de estimar esta razón concluiría que el estudio de Kodak no tiene suficiente poder para descartar una "señal" de riesgo humano significativo.

El enfoque de NIOSH para ajustar para el efecto del trabajador saludable (HWE), fue criticado en los comentarios al expediente sometido por Hearne. Hearne declaró que el HWE es improbable que esté presente en los estudios de cáncer a largo término y por lo tanto, un ajuste para HWE es innecesario [Ex. 91-D]. Hearne arguyó que ya que el HWE disminuye con el tiempo, el efecto del trabajador saludable habría sido mínimo en la cohorte de 1946-70 de Kodak, porque el período medio de seguimiento fue 32 años y que sólo 20% de los miembros de la cohorte estaban aún activamente empleados. [Tr. 10/15/92]

Hay evidencia en la literatura que muestra que el HWE puede ser más débil para algunos tipos de cáncer que para otras causas de muerte; sin embargo en este caso NIOSH creyó y OSHA estuvo de acuerdo en que la diferencia entre control y las poblaciones expuestas reflejaron un HWE para cáncer. Adicionalmente, los resultados de un análisis similar hecho por NIOSH sin el ajuste para HWE no contradujo los resultados que incluían el ajuste HWE. NIOSH testificó [Tr. 985-6, 9/21/92] que habría una diferencia en los resultados obtenidos al ajustar para HWE y los resultados sin ajustar. Sin embargo, las conclusiones alcanzadas no diferirían. En otras palabras, el análisis aún apoyó la conclusión de que los resultados de los bioestudios epidemiológicos y de ratón no eran inconsistentes entre ellos. OSHA apoya la posición de NIOSH sobre el uso de un factor de ajuste para HWE en esta cohorte. Otras críticas al acercamiento de NIOSH pueden hallarse en las transcripciones de vista y los comentarios postvista. OSHA ha evaluado estas críticas metodológicas

y ha determinado que NIOSH usó la mejor metodología disponible al analizar este asunto y que sus conclusiones están apoyadas por las alcanzadas independientemente por Crump y por Tollefson et al.

Específicamente, NIOSH predijo 23.25 muertes debidas a cáncer (en todos los sitios) en la cohorte completa, después de ajustar para el HWE. Este valor es más cercano al número observado (22) que en el número de muerte esperado no ajustado (29.61). Mirando las muertes por cáncer separadamente, NIOSH predijo 22.36 muertes para la cohorte completa (ajustado para HWE), comparado con 22 observadas y 28.67 esperadas por Hearne. Hearne no observó muertes debidas a cáncer del hígado en la cohorte entera ( se esperaba 1.14 muertes). NIOSH predijo 0.88 muertes debidas a cáncer del hígado al ser ajustadas para el HWE.

OSHA cree que este enfoque de NIOSH al comparar resultados de un bioestudio en animales a aquellos de un estudio epidemiológico es la comparación más razonable entre series de datos porque es más preciso y trata mejor los asuntos de computación y experimentales inherentes en las series de datos. La Agencia ha evaluado la extensión a la cual el riesgo de cáncer calculado usando los datos humanos es consistente con el riesgo de cáncer calculado usando los datos humanos es consistente con el riesgo de cáncer calculado usando datos de animales. Basado sobre su revisión de estos estudios OSHA concluyó que los resultados de epidemiología humana no son inconsistentes con los bioestudios de animales y ha determinado que los bioestudios son la base apropiada para su avalúo de riesgo cuantitativo.

### *I. Conclusiones*

OSHA ha determinado que el CM es un carcinógeno ocupacional potencial y ha conducido un avalúo de riesgo cuantitativo para estimar el riesgo humano de cáncer después de la exposición ocupacional a CM. La Agencia revisó todos los datos humanos y animales sobre CM y determinó que el CM es carcinogénico en ratones y en ratas, causando tumores en múltiples sitios en ambas especies y en ambos sexos de los animales. Algunos datos epidemiológicos también indican una asociación entre la exposición a CM y el exceso de cáncer en los trabajadores expuestos (aumentos estadísticamente significativos en cánceres biliares en los trabajadores de textiles y cáncer cerebral astrocítico en los trabajadores expuestos a CM en aplicaciones de solvente). Los datos mecanísticos indican que el CM es probable que sea metabolizado a un carcinógeno genotóxico. El CM se ha mostrado claramente que es metabolizado mediante pasajes metabólicos enzimáticos similares en roedores y humanos, indicando que los procesos metabólicos que producen cáncer en ratones y ratas también están presentes en humanos. Finalmente, no se ha presentado datos que demuestren que el ratón es un modelo inapropiado para humanos debido a un componente o proceso bioquímico. Por lo tanto, la Agencia ha determinado que es apropiado evaluar los riesgos carcinogénicos del CM usando el bioestudio de ratón de NTP de dosis respuesta. Por lo tanto, la Agencia ha determinado que es apropiado evaluar los riesgos carcinogénicos del CM usando el bioestudio de ratón de NTP de dosis-respuesta.

Los bioestudios de CM de ratón de NTP demostró una clara relación dosis-respuesta. OSHA

determinó que la respuesta de tumor de pulmón de fue la mejor serie de datos sobre la cual basar un análisis cuantitativo porque no hay una clara dosis-respuesta, la baja incidencia de tumor de trasfondo y representó la combinación de sitio de tumor/sexo más sensible.

Después de examinar los modelos PBPK sometidos a la Agencia, OSHA concluyó que el modelado PBPK estima la cantidad de metabolitos GST producidos son sustitutos de dosis razonables para CM y están apoyados por evidencia científica substancial en el expediente. Por esta razón, OSHA ha usado modelado PBPK en su avalúo de riesgo final. OSHA revisó las metodologías usadas en los modelos PBPK sometidos a la Agencia y decidió modificar y expandir un modelo existente. Específicamente, se condujo un modelo Bayesian según descrito anteriormente. El uso de análisis de modelo Bayesian fue un próximo paso lógico en el desarrollo y uso de modelos farmacocinéticos para CM. Tiene grandes ventajas en justificar la conveniencia de los parámetros de PBPK y en incorporar las distribuciones de los parámetros fisiológicos obtenidos de la literatura científica. El estimado final de OSHA usa el análisis de PBPK descrito anteriormente y está basado sobre el MLE de los parámetros de dosis-respuesta usando la 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna humana. Para una exposición ocupacional vitalicia a 25 ppm de CM, OSHA estima un exceso de riesgo de 3.6 de muertes por cáncer inducido por CM por 1,000 trabajadores.

## **VII. Significado de riesgo**

### *A. Introducción*

En la decisión de benceno de 1980, el Tribunal Supremo, en su discusión del nivel de riesgo que el Congreso autorizó a OSHA a reglamentar, indicó su punto de vista de los límites de los riesgos aceptables e inaceptables. El Tribunal declaró:

Es responsabilidad de la Agencia determinar en primer lugar lo que considera un riesgo "significativo". Algunos riesgos son claramente aceptables y son claramente inaceptables. Si por ejemplo, las probabilidades son de una en un billón de que una persona muera de cáncer por beber agua clorinada, el riesgo claramente no podría considerarse significativo. De la otra mano, si las probabilidades fueran de una en mil de que la inhalación de vapor de gasolina que sean 2% benceno sea fatal, una persona razonable pudiera bien considerar el riesgo significativo y tomar las medidas apropiadas para disminuirlo o eliminarlo. (I.U.D. v. A.P.I., 448 U.S. 607, 655).

Así que un riesgo de 1/1000 ( $10^{-3}$ ) es claramente significativo. Ello representa el extremo superior del alcance de un millón de veces sugerido por el Tribunal, algo bajo el límite de lo que debe caer el límite de lo aceptable versus lo inaceptable.

El Tribunal declaró además que "aunque la Agencia debe apoyar sus hallazgos de que existe cierto nivel de riesgo reconocemos que su determinación de que un nivel de riesgo es particularmente significativo estará basado grandemente sobre consideraciones de política." El Tribunal añadió que la determinación de riesgo significativo requerida por la Ley OSH no es "una camisa de fuerza

matemática" y que a "OSHA no se le requiere apoyar sus hallazgos con nada que se acerque a la certidumbre científica." El Tribunal dictaminó que "un tribunal de revisión debe a dar a OSHA alguna flexibilidad donde sus hallazgos deban hacerse en las fronteras del conocimiento científico [y que]... la Agencia es libre de usar asunciones conservadoras al interpretar los datos con respecto a carcinógenos, arriesgándose al error del lado de la sobreprotección en vez de la bajoprotección" (448 U.S. at 655, 656).

No obstante, OSHA ha dado varios pasos que le hacen confiar en que su metodología de avalúo de riesgo no es "conservadora" (en el sentido de errar del lado de la sobreprotección). Por ejemplo, hay varias opciones para extrapolar los riesgos humanos de los datos sobre animales via los factores de escalado interespecie. Los factores aceptables variaron de extrapolación de peso de cuerpo (riesgos equivalentes a pesos de cuerpo equivalentes) a  $(\text{peso de cuerpo})^{2/3}$  (riesgos equivalentes a áreas de superficie equivalentes). También se ha usado valores intermedios y el valor de  $(\text{peso de cuerpo})^{2/3}$ , lo que está apoyado por la teoría fisiológica y evidencia empírica, se considera generalmente que sea el punto medio de los valores aceptables,  $(\text{Peso de cuerpo})^{2/3}$  es el valor más conservador en esta serie. La extrapolación del peso de cuerpo es lo menos conservador. OSHA generalmente ha usado la extrapolación del peso del cuerpo al avaluar riesgo de datos sobre animales, nuestro enfoque tiende a ser significativamente menos conservador que otras metodologías y con mayor probabilidad menos conservadora aún que la tendencia central de los valores aceptables.

Otros ejemplos en la metodología de avalúo de riesgo de OSHA donde la Agencia no usa un enfoque conservador son la selección del estimador de de probabilidad máxima para parametrizar la función de dosis-respuesta en vez del límite de confiabilidad de 95%, y el uso de incidencia de tumor específica de sitio al determinar la función de dosis-respuesta para un agente químico.

En enfoque analítico general de OSHA a reglamentar la exposición ocupacional a sustancias particulares es un proceso de cuatro pasos, consistente con la las interpretaciones recientes del tribunal de la Ley OSH, tal como la decisión de benceno y una formulación de política racional, objetiva. En el primer paso, OSHA cuantifica los riesgos a la salud pertinentes, a la extensión posible, realizando avalúos de riesgo cuantitativo. Estos factores incluyen el tipo de riesgo presentado, la calidad de los datos subyacentes, la factibilidad y precisión del avalúo de riesgo, el significado estadístico de los hallazgos y la magnitud del riesgo [48 FR 1864, January 14, 1983]. En el segundo paso, OSHA considera cuáles, si alguna, sean las opciones consideradas que reduzcan substancialmente los riesgos identificados. En el tercer paso, OSHA examina los mejores datos disponibles para establecer los límites de exposición permisible para, a la extensión posible, proteger a los empleados de los riesgos significativos y sean tecnológica y económicamente factibles. En el cuarto y último paso, OSHA considera la manera más efectiva de costo de cumplir con su mandato estatutorio creando reglamentaciones que permitan a los patronos alcanzar el PEL factible tan eficientemente como sea posible.

#### *B. Revisión de la calidad de los datos y significado estadístico*

La antigua norma de OSHA para CM fue diseñada para evitar la irritación y lesión al sistema neurológico de los empleados expuestos a CM. En 1985, el National Toxicology Program (NTP) publicó los resultados de sus bioestudios vitalicios de CM con roedores. Esos resultados indicaron que el CM es carcinogénico a las ratas y ratones. Según discutido en la sección Eventos conducentes a la regla final, basado sobre los hallazgos de NTP, EPA ahora considera el CM un probable carcinógeno humano y NIOSH considera el CM como un carcinógeno ocupacional potencial y recomienda controlar la exposición a CM al nivel más bajo factible. En 1988, ACGIH clasificó el CM como una sustancia industrial sospechada de potencial carcinogénica para humanos.

Según discutido en la sección de Efectos a la Salud, OSHA ha determinado, basado sobre los datos de NTP, que el CM es un carcinógeno ocupacional potencial. Esta conclusión está apoyada por datos de alta calidad sobre ambas especies de roedores. Habiendo determinado, según discutido en la sección de Avalúo cuantitativo, que el estudio NTP proveía datos apropiados para análisis cuantitativo, OSHA llevó a cabo avalúos de riesgo para determinar si la exposición a CM en el PEL actual presenta un riesgo significativo.

Según discutido en la sección de Efectos a la salud y Avalúo de riesgo cuantitativo, OSHA evaluó cuatro bioestudios de CM con roedores [Exs. 4-35, 4-25, 7-29, 7-30, 7-31] para seleccionar el bioestudio más apropiado sobre las bases para un avalúo de riesgo cuantitativo. Esos avalúos fueron conducidos en tres especies de roedores (rata, ratón y criceto), usando dos rutas de administración (oral e inhalación). El estudio de NTP (rata y ratón, inhalación), fue elegido para avalúo de riesgo cuantitativo porque provee la evidencia toxicológica y estadística más clara de la carcinogenicidad del CM [Exs. 12, 7-127] y porque los estudios fueron de la más alta calidad. En el estudio de NTP, CM indujo aumentos significativos. En el estudio de NTP, el CM indujo aumentos significativos en la incidencia y multiplicidad de neoplasma alveolar/bronquiolar y hepatocelular en los ratones machos y hembras. En ratas, también se observó aumentos estadísticamente significativos en tumores mamarios relacionados con dosis. OSHA eligió la respuesta de tumor de ratón hembra como la base de su avalúo de riesgo cuantitativo, debido a la alta calidad de los datos, la clara respuesta a dosis de los tumores hepáticos y pulmonares y la baja incidencia de tumores de trasfondo. OSHA eligió los tumores pulmonares de ratones hembras como el sitio de tumor específico para su avalúo de riesgo cuantitativo final. No hay una razón *a priori* para preferir la respuesta de tumor pulmonar sobre los tumores hepáticos, porque ambas series de datos eran de alta calidad, mostraron una clara relación de dosis-respuesta y tenían baja incidencia de trasfondo. De hecho, en la NPRM, la Agencia informó estimados de riesgo generados usando ambos sitios. Sin embargo, para reducir la complejidad del análisis final de PBPK, el cual requería cómputos altamente intensivos, OSHA seleccionó un sitio (la respuesta de tumor pulmonar de ratón hembra) para sus estimados de riesgo final. Los riesgos calculados usando la respuesta de tumor hepático de ratón hembra con probabilidad sería sólo ligeramente más bajo que aquellos calculados usando la respuesta de tumor pulmonar. De la otra mano, agregando el número total de animales con tumores que tuvieran un tumor pulmonar o hepático (o ambos), hubiera rendido estimados de riesgo más altos que los valores finales de OSHA.

Una vez los neoplasmas alveolares/pulmonares en ratones hembras fueron elegidos como la serie de datos más apropiados, el modelo multietapa de carcinogénesis fue usado para predecir el exceso de riesgo vitalicio de cáncer debido a la exposición ocupacional a CM a varios niveles de concentración. El modelo multietapa es un modelo mecanístico basado sobre asunciones biológicas de que el cáncer es inducido por carcinógenos mediante una serie de etapas. El modelo puede ser conservador, en el sentido de que se arriesga al error del lado de la sobreprotección antes que la bajoprotección, debido a que no asume un umbral para carcinogénesis y porque es aproximadamente lineal a bajas dosis, aunque hay otros modelos aceptables de carcinogénesis que son más conservadores. La Agencia cree que este modelo se conforma más de cerca a lo que conocemos de la etiología del cáncer. No hay evidencia de que el modelo multietapa esté biológicamente incorrecto, especialmente para carcinógenos genotóxicos, lo que es el CM con mayor probabilidad. La preferencia de OSHA es consistente con la posición de la Office of Science and Technology, que recomienda que "cuando los datos e información sean limitados, y cuando exista mucha incertidumbre en relación a los mecanismos de la acción carcinogénica, se prefiere modelos y procedimientos que incorporen linealidad de baja dosis, cuando sea compatible con la información limitada" [Ex. 7-227].

En el NPRM, OSHA solicitó comentario y testimonio sobre la aplicación del modelado farmacocinético (PBPK) fisiológicamente basado para refinar el avalúo de riesgo de CM. Hubo una discusión intensiva de los asuntos farmacocinéticos durante las vistas y comentarios y resúmenes sometidos a OSHA. El modelado farmacocinético es usado para justificar las diferencias metabólicas y farmacocinéticas entre roedores y humanos y al extrapolar de altas dosis experimentales a bajas dosis ocupacionales. OSHA ha evaluado varios avalúos de riesgo producidos usando modelos farmacocinéticos. La discusión de la mayoría de los asuntos sobre el uso de PBPK en avalúo de riesgo puede hallarse en la sección de Avalúo de riesgo cuantitativo. Aunque restan serias preguntas en relación a la aplicación de los modelos en el avalúo de riesgo de CM, la Agencia ha usado los estimados generados via modelado PBPK como su estimado final del riesgo carcinogénico de la exposición a CM.

Al aceptar el análisis PBPK, la Agencia quería poder utilizar todos los datos disponibles y apropiados para el análisis. OSHA también mostró preocupación porque las incertidumbres y variabilidades en los modelos PBPK fueran insuficientemente cuantificados para permitir el análisis del impacto de esas incertidumbres sobre el riesgo. Varios participantes en la reglamentación han conducido análisis de sensibilidad e incertidumbre, el más extenso de los cuales fue el sometido por el Sr. Harvey Clewell de parte de la US Navy. Estos análisis muestran el impacto de la variabilidad e incertidumbre de los parámetros usados en el modelo PBPK y sugieren métodos para cuantificar el impacto de la incertidumbre sobre los estimados de riesgo.

OSHA ha determinado que los datos sobre PBPK son de peso suficiente para ameritar la confianza sobre el modelado PBPK para desarrollar un estimado de riesgo en el caso específico de CM, un químico con información más extensa sobre metabolismo que la que existe para la mayoría de las

substancias. A ese fin, OSHA ha adoptado el enfoque Bayesian en el cual todos los datos fisiológicos y específicos de CM pudieran ser usados para generar una distribución de estimados de los riesgos carcinogénicos del CM. OSHA usó la media y el estimador de la 95ta percentila de la distribución de parámetros PBPK humanos, pareado con el estimador de probabilidad máxima de potencia de cáncer, para generar sus estimados de riesgos finales.

Según discutido en mayor detalle en la sección de Efectos a la salud anterior, los datos humanos concernientes a la carcinogenicidad del CM fueron presentados en varios estudios epidemiológicos. En un estudio de los trabajadores de producción de fibra de triacetato de celulosa (CM usado como solvente), se notó una incidencia aumentada en cáncer hepático/biliar [Ex. 7-260]. Aunque los números de caso fueron pequeños y la información sobre exposición limitada, esta evidencia epidemiológica es consistente con los hallazgos de estudios animales e indica que puede haber una asociación entre riesgo de cáncer humano y exposición a CM. Un estudio de los trabajadores en la producción de película fotográfica fue no positivo [7-163]. Sin embargo, las exposiciones experimentadas por estos trabajadores es probable que fueran mucho menores que las de la planta de fibra de triacetato y según discutido en la sección de avalúo de riesgo cuantitativo, el estudio carecía del poder para detectar la magnitud del aumento en muertes por cáncer y que hubieran sido predichas dados solamente los resultados del bioestudio. Un estudio de caso-control conducido por el National Cancer Institute mostró una asociación estadística significativa entre la exposición ocupacional a CM y el desarrollo de cáncer astrocítico. Los resultados de los estudios epidemiológicos resumidos aquí no fueron inconsistentes con los resultados del estimado de potencia de caso con base animal.

### *C. Daño material a la salud.*

El CM es un carcinógeno ocupacional potencial. El cáncer es un daño material a la salud. OSHA ha establecido el PEL TWA de ocho horas principalmente para reducir el riesgo a los empleados de desarrollar cáncer.

El STEL de 125 ppm promediado durante 15 minutos está principalmente diseñado para proteger contra los riesgo no cancerosos del CM. Según discutido en la sección de los Efectos a la salud, hay riesgos substanciales de efectos CNS y toxicidad cardíaca resultantes de la exposición aguda a CM y sus metabolitos. Los efectos CNS han sido demostrados en trabajadores a concentraciones tan bajas como 175 ppm [Ex. 7-153] y un STEL de 125 ppm por 15 minutos sería así protector contra los efectos CNS descritos. El metabolismo de CM a CO aumenta la carga corporal de COHb en los trabajadores expuestos. Los niveles de COHb sobre 3% COHb pueden exacerbar los síntomas de angina y reducir la tolerancia al ejercicio en los trabajadores con enfermedad cardíaca silenciosa o sintomática. Los fumadores están en mayor riesgo de estos efectos debido a la ya aumentada COHb asociado con fumar (COHb varía de 2 a 10% en la mayoría de los fumadores). Limitar la exposición a corto término a 125 ppm por 15 minutos mantendrá la los niveles de COHb debidos a exposición a CM bajo el nivel de 3%, protegiendo a la subpoblación de trabajadores con enfermedad cardíaca silenciosa o sintomática y también limitando la carga de COHb adicional en los fumadores.

Además de proteger contra CNS y efectos cardíacos, hay evidencia de la reducción de la producción del metabolito GST reduciendo la exposición a corto término a altas concentraciones de CM también puede bajar el riesgo de cáncer. Esto es porque el metabolismo mediante el pasaje MFO (generalmente no se cree que esté asociado con carcinogénesis), parece saturar comenzando alrededor de 100 ppm. Esto significa que la exposición a concentraciones más altas de CM llevarían a metabolismo aumentado del pasaje GST (el pasaje carcinogénico putativo) y por lo tanto, mayor que el riesgo proporcionalmente aumentado.

Todos los efectos a la salud evitados mediante la reducción de la exposición a CM son potencialmente o con probabilidad de ser fatales y esto claramente representa "daño material de la salud" según definido por la Ley OSH y los estatutos.

#### *D. Estimados de riesgo*

El estimado final de OSHA del exceso de riesgo por cáncer en el PEL actual de 500 ppm (TWA de 8 horas) es 126 por 1000. El riesgo en el nuevo PEL de 25 ppm es 3.62 por 1000. El riesgo a 25 ppm es similar al riesgo estimado en el avalúo de riesgo cuantitativo preliminar basado sobre la dosis aplicada de CM sobre las bases de mg/kg/día (2.3 por 1000 trabajadores) y claramente apoya un PEL de 25 ppm. Los riesgos mayores que o iguales a  $10^{-3}$  son claramente significativos y la Agencia los considera inaceptablemente altos. Sin embargo, OSHA no recopiló los datos necesarios para documentar la factibilidad de un PEL bajo 25 ppm por todos los sectores de la industria afectada y así la Agencia ha establecido el PEL a 25 ppm en la regla final. OSHA tiene la intención en el futuro de reunir más información pertinente a la factibilidad de PELs más bajos.

#### *E. Asuntos de política de "riesgo significativo"*

Se provee guía adicional para la Agencia al evaluar el riesgo significativo y estrechar el alcance de un millón de veces provisto en la "decisión de benceno" mediante el examen de los índices de riesgo ocupacional, intención legislativa y la literatura académica sobre asuntos de "riesgo aceptable". Por ejemplo, en las ocupaciones de alto riesgo de minería y cantería, el riesgo promedio de muerte debido a una lesión ocupacional o a una enfermedad aguda ocupacionalmente relacionada durante una vida de trabajo (45 años) es 15.1 por 1,000 trabajadores. El riesgo de muerte ocupacional característico para todas las industrias manufactureras es 1.98 por 1,000. El riesgo de muerte ocupacional vitalicio característico en una ocupación de relativamente bajo riesgo, como la venta al menudeo, es 0.82 por 1,000. (Estos índices son promedios derivados de los datos de 1984-1986 del Bureau of Labor Statistics para patronos con 11 o más empleados, ajustado a 45 años de empleo por 50 semanas al año).

El Congreso pasó la Occupational Safety and Health Act of 1970 (Ley de Seguridad y Salud Ocupacional de 1970), debido a la determinación de que los riesgos de seguridad y salud ocupacional eran demasiado altos. El Congreso, por lo tanto, dio a OSHA la autoridad para reducir los riesgos significativos cuando sea factible hacerlo. Dentro de este contexto, el estimado final de OSHA de

riesgo de exposición ocupacional a CM al PEL TWA actual de ocho horas (126 por 1,000), es substancialmente más alto que los otros riesgos, que OSHA ha concluido que son significativos, es substancialmente más alto que el ejemplo presentado por el Tribunal Supremo. Más aún, un riesgo de 3.62 por 1,000 a 25 ppm es también claramente significativo; por lo tanto, el PEL debe establecerse al menos tan bajo como el nivel de 25 ppm documentado como factible a través de toda la industria.

Adicionalmente, la aplicación de la racional de benceno, el otro avalúo de riesgo presentado por OSHA y los estimados de riesgo presentados por los participantes en la reglamentación, incluyendo HSIA (véase la Tabla VII-1, a continuación), todo apoya la conclusión de OSHA de que el riesgo de cáncer humano para los trabajadores expuestos a CM sobre 25 ppm como un TWA de ocho horas es significativo.

TABLA VII-1.- Estimados de exceso de riesgo vitalicio (por 1000) debido a exposición ocupacional basado sobre datos de tumor pulmonar en ratones hembra.

Modelo	MLE (UCL) **		
	25 ppm	50 ppm	500 ppm
Avalúo de riesgo OSHA NPRM (mg/kg/d, extrapolación BW) sin ajuste PBPK.....	2.32 (2.97) .....	4.64 (5.92) .....	45.5 (57.7)
Extrapolación PPM a PPM sin ajuste PBPK.....	11.3 (14.4).....	22.4 (28.5) .....	203 (251)
PBPK Reitz pulmón de ratón hembra-Reitz humano (Asunciones HSIA).....	0.43 (0.53).....	0.93 (1.17).....	14.3 (17.9)
PBPK Reitz pulmón de ratón hembra-Dankovic promedio humano (Asunciones de NIOSH) .....	0.81 (1.02).....	1.69 (2.12).....	15.0 (18.7)
PBPK Clewell pulmón de ratón hembra-Clewell humano (Asunciones Navy)*.....	0.91 (1.14).....	1.88 (2.36).....	27.5 (34.2)
OSHA Avalúo de riesgo final (pulmón de ratón hembra con PBPK).....	3.62.....	7.47.....	125.8

\* Se usó la 95ta percentila superior de la distribución de los metabolitos GST como insumo en el modelo multietapa.

\*\* Estimados de máxima probabilidad son el limite de confianza superior de la 95ta percentila (en paréntesis) de la función multietapa de dosis-respuesta.

Además de ser 100 a 1000 veces más alto que los niveles de riesgo generalmente considerados por otras agencias federales como el límite entre riesgo significativo y no significativo (véase, e.g. Travis et al., 1987) y 1000 veces más alto que el nivel de "riesgo aceptable" que el Congreso estableció en 1990 Clean Air Act Amendments, el nivel de  $10^{-3}$  está dentro del alcance donde los estudios económicos documentan una no linealidad marcada. En otras palabras, los individuos consideran los riesgos así de altos como cuantitativamente diferentes de riesgos "mas pequeños". Aunque los riesgos bajo  $10^{-3}$  son ambiguamente significativos, dependiendo del tamaño de la población afectada, los beneficios asociados con la actividad riesgosa y otros factores, esta determinación de política no es relevante a esta reglamentación, ya que el estimado de riesgo final de OSHA es substancialmente mayor de 1 por 1000. Los riesgos en o sobre  $10^{-3}$  son siempre significativos por cualquier argumento empírico, legal o económico disponible.<sup>2</sup>

Debido a la falta de datos de factibilidad documentada para PELs potenciales de menos de 25 ppm, OSHA ha concluido que no hay suficiente información disponible para apoyar bajar el PEL TWA o

STEL aún mas ahora. Sin embargo, OSHA ha integrado otras disposiciones protectoras a la regla final para reducir adicionalmente el riesgo de desarrollar el cáncer entre los empleados expuestos a CM. Los empleados expuestos a CM en el límite del PEL TWA sin las disposiciones suplementarias permanecerían en riesgo de desarrollar efectos adversos a la salud, así que la inclusión de otras disposiciones protectoras, tales como vigilancia médica y adiestramiento de los empleados, es necesario y apropiado. El nivel de acción estimulará a esos patronos para quienes es factible hacerlo, a bajar las exposiciones bajo 12.5 ppm para reducir adicionalmente el riesgo. Consecuentemente, los programas activados por el nivel de acción disminuirá la incidencia de enfermedad más allá de las reducciones atribuibles meramente a un PEL más bajo. Como resultado, OSHA concluye que

<sup>2</sup> OSHA también condujo un análisis de PBPK alternativo que usa todos los datos humanos disponibles sobre el metabolismo de CM, a pesar de la cantidad muy limitada de datos disponibles y la derivación adicional introducido por la adopción de las asunciones del "paralelograma" para el escalado interespecie (véase el Avalúo de riesgo cuantitativo para una discusión de este análisis u las incertidumbres y las derivaciones inherentes). El estimado de riesgos usando este método alternativo, 1.2. por 1000, también es inambiguamente significativo.

su PEL TWA de 25 ppm y un nivel de acción asociado (12.5) y STEL (125 ppm) reducirán significativamente el riesgo y que los patronos que cumplan con las disposiciones de la norma estarán dando pasos razonables para proteger a los empleados de los riesgos de CM.

La Agencia señala que aún en los PELs finales, los riesgos a los trabajadores permanecen claramente significativos. OSHA estará recopilando información sobre los riesgos de, y la factibilidad del cumplimiento con, los PELs menores de 25 ppm, para determinar si las futura reglamentación es apropiada para reducir adicionalmente los riesgos de CM a los empleados.

### **VIII. Sumario del análisis económico final.**

En su documento de Análisis económico final y de flexibilidad reglamentaria, OSHA trató los asuntos significativos relacionados a la factibilidad tecnológica y económica y los impactos a los pequeños negocios traídos en el proceso de reglamentación. El Análisis económico final también es la explicación más comprehensiva de OSHA del impacto práctico de la norma sobre la comunidad reglamentada; en el Análisis económico final, OSHA explica en detalle los hallazgos de la Agencia y las conclusiones concernientes a las condiciones prenorma (de línea de base), tal como niveles de exposición, en establecimientos en la comunidad reglamentada y discute cómo y por qué los requisitos de la norma se espera que eliminen riesgo significativo a la extensión factible. Este documento establece el Análisis de flexibilidad reglamentaria final requerido por la Orden Ejecutiva 12866. Este preámbulo del **Federal Register** y el Análisis económico final están integralmente relacionados y juntos presentan la declaración más completa del razonamiento de OSHA concerniente a esta norma. El Análisis económico final y de flexibilidad reglamentaria, junto con el material de apéndice de apoyo, han sido colocados en el docket de reglamentación para cloruro de metileno (Ex. 129).

El propósito del Análisis económico final es:

§ Describir la necesidad de una norma que rija la exposición ocupacional a cloruro de

- metileno;
- § Identificar los establecimientos e industrias potencialmente afectados por la norma;
  - § Evaluar los costos, beneficios, impactos económicos e impacto de los pequeños negocios sobre las firmas afectadas;
  - § Avaluar la factibilidad tecnológica y económica de la norma para los establecimientos, industrias y pequeños negocios afectados;
  - § Evaluar la disponibilidad de los enfoques efectivos no reglamentarios al problema de exposición ocupacional a cloruro de metileno; y
  - § Presentar cambios diseñados para reducir el impacto de la norma sobre las firmas mientras cumplen con los objetivos de la Ley OSH.

### *Necesidad de la norma*

La norma final de cloruro de metileno (CM), de OSHA cubre la exposición ocupacional a esta substancia, una de los más ampliamente usados solventes orgánicos en el empleo de la industria general, construcción y astilleros. En total, se estima que alrededor de 237,000 empleados estén expuestos a CM. Estos trabajadores están expuestos a CM en muchas maneras diferentes, incluyendo la manufactura, formulación, distribución y uso de productos que contienen CM. Los usos más comunes de CM son el decapado de pintura, limpieza de metales y decapado de muebles.

Los trabajadores expuestos a CM están en riesgo significativo de desarrollar cáncer, efectos al hígado y corazón y daños al sistema nervioso central, así como irritación de los ojos, piel y membranas mucosas. Los bioestudios animales han mostrado que el CM es carcinogénico en ratones y ratas de ambos sexos y los estudios epidemiológicos en los trabajadores han producido evidencia sugestiva de su carcinogenicidad en humanos. La sobreexposición aguda a los vapores de CM puede llevar a depresión del sistema nervioso central, parálisis respiratoria y muerte: OSHA recibe informes de muerte anualmente que envuelven a trabajadores que han muerto usando CM para realizar tareas tales como decapado de pisos y remoción de pintura. Para proteger a todos los trabajadores expuestos a CM de estos efectos adversos a la salud, la norma final baja la concentración aerosuspendida de CM a la cual los trabajadores puedan estar expuestos del límite de exposición permisible actual (PEL), de 500 ppm como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA 8 horas), a 25 ppm y el límite a corto término actual de la Agencia de 1000 ppm como un límite máximo aceptable, o 2000 ppm como un pico aceptable sobre el límite máximo aceptable por cinco minutos en cualquier período de dos horas, a un límite de exposición a corto término (STEL) de 125 ppm, promediado durante 15 minutos. (Para una discusión detallada de los riesgos presentados por la exposición a CM, véase las secciones de Avalúo de riesgo cuantitativo y Riesgo significativo del preámbulo.)

La norma de CM final de OSHA es similar en formato y contenido a otras normas de salud emitidas

bajo la Sección (6)(b)(5) de la Ley. Además de establecer PELs, la norma requiere a los patronos monitorear las exposiciones de los trabajadores, establecer áreas reglamentadas cuando las exposiciones pueda razonablemente esperarse que excedan a uno de estos PELs; la implantación de controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir las exposiciones de los trabajadores a CM; proveer protección respiratoria para suplementar los controles de ingeniería donde no sean factibles, sean insuficientes para cumplir con los PELs o en emergencias; proveer otra ropa y equipo protector según sea necesario para la protección de los empleados; proveer facilidades de higiene industrial (tal como lavabo de ojos y duchas de emergencia), en ciertas circunstancias; proveer vigilancia médica; adiestrar a los trabajadores sobre los riesgos del CM (según requerido por la Norma de Comunicación de Riesgos de OSHA (Norma de Comunicación); y mantener los expedientes relacionados con la norma. El contenido de la norma está explicado brevemente en el Capítulo I del Análisis económico final y en detalle en el Sumario y explicación (Sección X del preámbulo, a continuación).

El Capítulo II del análisis económico describe los usos del cloruro de metileno y las industrias en las cuales ocurre tales usos. La exposición de los empleados a CM son analizadas sobre las bases de "grupos de aplicación", i.e., grupos de firmas que usan CM para realizar una función particular, tal como limpieza de metales o decapado industrial de pintura, no empece la industria particular en la cual el uso tenga lugar. LA metodología usada para por OSHA en el análisis es apropiado cuando un químico ubícuo como CM es usado para realizar la misma función en muchas clases de firmas en muchas industrias, porque el proceso usado, las exposiciones de empleados generadas y los controles colocados o necesarios para alcanzar el cumplimiento son los mismos, ya sea que el proceso de usar CM para decapar pintura o revestimiento de un objeto es esencialmente el mismo, ya sea que el objeto siendo decapado en una cabina de asperjar pintura bote, banco de iglesia o automóvil y las exposiciones generadas durante el proceso son similares en aspectos importantes, es apropiado analizar tales actividades como grupo. Sin embargo, el análisis de factibilidad tecnológica y costo de OSHA reflejan el hecho de que las clasificaciones y procesos de trabajo pueden diferir dentro de un grupo de aplicaciones dado. La Tabla VIII-1 muestra los grupos de aplicación analizados en el análisis económico y los números de establecimientos que usan CM, trabajadores expuestos a CM y volumen estimado de CM manejado anualmente por los establecimientos en cada grupo de aplicación.

TABLA VIII-1 Grupos de aplicación de cloruro de metileno

Grupo de aplicación	Número estimado de establecimientos que usan CM*	Empleo total estimado*	Número estimado de trabajadores expuestos*	Estimado de CM manejado (millones de lbs.)
Manufactura de cloruro de metileno.....	4	1,664	84	469.20
.....	320	84,005	1,701	189.65
Distribución/formulado de solventes.....	23,717	901,232	94,537	35.26
.....	278	27,105	608	14.87
.....	45	2,920	75	1.13
Limpieza de metales:	239	217,960	1,392	0.40
Desgrasado en frío y otra limpieza fría:	141	77,795	298	13.98
Desgrasado al vapor de tapa abierta.....	52	4,142	520	25.21
Desgrasado al vapor en correa transportadora.....	80	6,134	200	136.85
.....	49	8,909	229	3.54
.....	300	266,826	2,470	13.17
Semiconductores.....	6,152	23,592	7,872	23.26
.....	35,041	2,312,721	46,605	59.36
Tableros de distribución impresos.....	100	9,800	600	50.32
.....	3,487	1,186,040	10,841	41.90
Empacado de aerosol.....	165	56,254	497	.....
.....	1,753	596,291	5,269	.....
.....	80	27,211	240	.....
Manufactura de removedor de pintura.....	1,323	450,031	4,070	.....
.....	165	56,254	497	.....
Manufactura de pintura.....	15	2,010	58	.....
.....	11,869	197,619	39,481	.....
Decapado de pintura:	60	1,440	120	.....
Decapado de aeronaves.....	108	70,223	1,431	3.88
.....	34	932	137	3.68
.....	1	45,000	500	9.58
Decapado de muebles.....	4	1,898	67	39.53
.....	9,504	63,115	24,896	32.10
.....	25	85,212	3,040	8.90
Otro decapado de pintura industrial.....	91,624	5,598,293	237,496	6.70
.....				2.44
Manufactura de espuma de poliuretano flexible.....				0.47
.....				**
Manufactura y uso de plásticos y adhesivos.....				
Productos adhesivos.....				
.....				
Uso de adhesive.....				
.....				
Moldeo por inyección.....				
.....				
Laminado.....				
.....				

Grupo de aplicación	Número estimado de establecimientos que usan CM*	Empleo total estimado*	Número estimado de trabajadores expuestos*	Estimado de CM manejado (millones de lbs.)
Desmoldado.....				
.....				
Uso de tinta:				
Manufactura de tinta y solvente de tinta.....				
Uso de solvente de tinta en imprenta.....				
Manufactura y formulado de pesticida.....				
Manufactura de farmacéuticos.....				
.....				
Recuperación de solvente.....				
.....				
Manufactura de base de película.....				
.....				
Manufactura de policarbonato.....				
.....				
Construcción.....				
.....				
Astilleros.....				
.....				
Total, todos los grupos de aplicación.....				

\* En la mayoría de los casos, el número estimado de establecimientos en cada grupo de aplicación estuvo basado sobre el flujo de volumen de CM en 1990 dividido por el CM estimado usado por facilidad. El número estimado de establecimientos fue multiplicado por el número total de empleados por establecimiento y empleados expuestos por establecimiento, según informado en un estudio por CONSAD.

\*\* Haciendo neto el manejo, el consumo total estimado es igual a 469.2 millones de libras, menos 129.1 millones de libras exportadas, + 19.3 millones de libras importadas, + 32.10 millones de libras recuperadas de solvente usado. La columna no suma 391.5 millones de libras porque se incluye usos no consumidores tales como producción, distribución y formulado y recuperación de solvente.

Fuentes: CONSAD, HSLA, PRMA, Office of Regulatory Analysis.

En total, OSHA analizó 28 grupos de aplicación. Estos grupos de aplicación incluyen, entre otros, manufactura de cloruro de metileno, manufactura de plásticos y adhesivos, uso de tinta, farmacéuticos y construcción y astilleros. Un total de 91,624 establecimientos se estima que sean potencialmente afectados por la norma. Estos establecimientos emplean un total de 5.6 millones de empleados, de los cuales 237,496 se estima que estén expuestos a CM en el curso de su trabajo. Los grupos de aplicación con los mayores números de empleados directamente expuestos son la limpieza de metales, todo otro decapado de pintura industrial y uso de solventes de tinta. En muchas facilidades, el CM es usado sólo por un pequeño número de empleados; el número promedio de empleados expuestos a CM por establecimiento cubierto por la regla final es sólo 2.6 empleados.

El Capítulo III del análisis avalúa la factibilidad tecnológica de los requisitos de factibilidad tecnológica de la regla final y particularmente sus PELs, para firmas en las 28 grupos de aplicación identificados en el Perfil Industrial. OSHA halla, basado sobre un análisis de datos de exposición tomados de trabajadores que realizan tareas relacionadas con CM identificadas para cada grupo de aplicación, que el cumplimiento con la norma es tecnológicamente factible para establecimientos en cada grupo de aplicación estudiado. Con pocas excepciones, los patrono podrán alcanzar el cumplimiento con ambos PELs mediante el uso de controles de ingeniería y prácticas de trabajo. Las

pocas excepciones son ciertas actividades de mantenimiento, tales como limpieza de recipientes, las cuales tradicionalmente envuelven el uso de protección respiratoria y operaciones en dos aplicaciones donde el uso suplementario de respiradores pueda ser necesario. Estas operaciones son el descargado de centrífuga y carga de secadora en una facilidad manufacturera farmacéutica al grueso operada por Abbott Laboratories y operaciones que envuelven el acceso a, y la entrada a una máquina de revestimiento de rodillos usada por Eastman Kodak Company para hacer base de película.

Los datos de exposición sobre los cuales se basa OSHA al hacer sus determinaciones de factibilidad tecnológica han sido recopiladas en una base de datos que contiene miles de resultados de exposición a CM (véase el Apéndice B de este análisis), tomados por los oficiales de cumplimiento de OSHA, consultores del programa de consultoría, compañías usuarias de CM y partes interesadas. Estos datos muestran que muchas facilidades en muchos de los grupos de aplicación afectados ya han alcanzado las reducciones en exposiciones de empleado requeridas en la regla final. Además, las exposiciones de muchos empleados en muchas categorías de trabajo en un número de grupos de aplicación han sido reducidas a niveles que están cerca de lo requerido por la norma. El análisis de OSHA de factibilidad tecnológica analiza las exposiciones de los empleados en la operación o nivel de tarea a la extensión en que esos datos estén disponibles. En otras palabras, el análisis identifica datos de exposición relevantes sobre las bases de categoría por categoría para permitir a la Agencia identificar a aquellos trabajadores y operaciones de trabajo que aún no estén bajo buen control de proceso y así necesiten controles adicionales (incluyendo procedimientos de orden y limpieza, procedimientos de mantenimiento y prácticas de trabajo de empleados), para alcanzar el cumplimiento. Los costos son entonces desarrollados (véase el Capítulo V del análisis económico) para los controles mejorados necesarios para alcanzar los nuevos niveles.

Los beneficios que se acumularán a los empleados expuestos a CM y a sus patronos son substanciales y toman varias formas. El Capítulo IV del análisis describe estos beneficios, en forma cualitativa y cuantitativa. Primero, basado sobre el modelo farmacocinético (PBPK), fisiológicamente basado, OSHA estimó que, si todos los 237,000 empleados estuvieran expuestos en el límite de exposición TWA de ocho horas de 500 ppm por una vida ocupacional de 45 años, ocurriría un exceso total de 29,862 muertes por cáncer o 126 muertes por cáncer en exceso por cada 1000 trabajadores. Si, no obstante, los 237,000 empleados estuvieran expuestos al PEL de la norma final de 25 ppm por 45 años, se esperaría 8533 muertes por cáncer en exceso (3.6 por 1000 trabajadores). Sin embargo, pocos trabajadores en la actualidad están expuestos a 500 ppm de CM como un TWA de ocho horas. Los niveles de exposición actuales de los trabajadores más afectados son considerablemente más bajos y cuando estos niveles de exposición, en vez de 500 ppm son usados como línea de base, el modelo PBPK estima que se evitará 1405 muertes por cáncer durante un período de 45 años. Reduciendo el número total de muertes por cáncer relacionadas con CM de 1,804 a 399 muertes durante 45 años, la norma evitará 31 muertes por cáncer por año. La Tabla VIII-2 muestra estos estimados de riesgo.

TABLA VIII-2. Riesgo de cáncer pulmonar durante 45 años para trabajadores expuestos a los niveles de exposición actuales y a los niveles esperados después de la implantación de la regla final.

	0c12.5	12.5c25	25	25c50	50c100	100c200	200c350	350c500	500+***	Total
Mucho tiempo Riesgo de exceso de cáncer (Por mil trabajadores) * .....	0.91	2.71	3.60	5.53	11.98	28.45	61.75	104.44	125.78	.....
Base Número de empleados expuestos	141,323	26,464	162	22,839	29,903	14,803	3,281	1,297	3,422	237,495
Estimado de exceso de muertes en la base ( PEL Existente) ***	129	72	1	126	286	421	203	135	430	1,804
Número proyectado de empleados expuestos al nuevo PEL.....	159,825	28,441	29,229	0	0	0	0	0	0	237,495
Exceso proyectado de muertes en el nuevo PEL **	146	77	176	0	0	0	0	0	0	399

\* Basado sobre el estimado final de OSHA usando el modelo PBPK, según presentado en la sección de Avalúo de riesgo cuantitativo del preámbulo .

\*\* Computado como nivel de riesgo vitalicio por el número de trabajadores expuestos.

\*\*\* Para trabajadores expuestos a niveles de más del PEL actual de 500 ppm, el estimado de riesgo es el asociado con una exposición vitalicia a 500 ppm.

Fuente: Office of Regulatory Analysis; OSHA; Department of Labor.

Además de las muertes por cáncer, la norma estima que evite tres muertes al año debidas a efectos agudos al sistema nervioso central y carboxihemoglobinemia. (Carboxihemoglobinemia es la incapacidad de la sangre para cargar suficiente oxígeno para suplir al músculo cardíaco; debido a que el cloruro de metileno interfiere con la capacidad de la sangre para cargar oxígeno, la exposición a ello coloca a los individuos susceptibles, tales como aquellos con enfermedad cardiovascular silenciosa, mujeres embarazadas y fumadores en mayor riesgo.) OSHA recibe informes todos los años de trabajadores que han sucumbido a la toxicidad aguda del CM mientras estaban ocupados en tareas tales como decapado de pisos. Por ejemplo, la Agencia recientemente recibió un informe de muerte sobre dos trabajadores jóvenes que murieron después de vertir 14 galones sobre una cancha de squash que estaban terminando. Ambos de estos empleados perdieron conciencia, colapsaron y murieron subsiguientemente de paro respiratorio. Además, la exposición a CM sobre el nivel al cual está establecido el STEL de la regla final-125 ppm- también están asociados con efectos agudos al sistema nervioso central, tal como mareos, traspies y alerta disminuida, todos efectos que pueden llevar a accidentes en el trabajo. OSHA estima que tantos como 30,000 a 54, 000 trabajadores estarán protegidos por el STEL de la regla final de experimentar efectos CNS y episodios de carboxihemoglobinemia cada año. Más aún, la exposición a formas líquidas o vapores de CM puede llevar a irritación de ojos, piel y membranas mucosas y estos daños materiales también estarán evitados mediante el cumplimiento con la regla final. Finalmente, el contacto de la piel con CM puede llevar a la absorción percutánea y toxicidad sistémica y así llevar a casos de cáncer adicionales que no han sido tomados en cuenta en el avalúo de beneficios presentado en el Capítulo V del análisis económico completo, están anualizados durante un horizonte de 10 años a un índice de descuento de 7%. La Tabla VIII-3 muestra los costos anualizados por disposición de la norma; las disposiciones más costosas son aquellas que requieren controles de ingeniería, ropa protectora y protección para los ojos y vigilancia médica para trabajadores expuestos a CM. Estas tres disposiciones juntas con aproximadamente 75% de los costos de cumplimiento.

TABLA VIII-3.-Costos anualizados por disposición

Disposición	Costos anualizados
Controles de ingeniería.....	\$38,773,642
Respiradores.....	6,347,083
Monitoreo.....	9,849,577
Ropa protectora y protección para los ojos.....	29,578,340
Lavado de ojos y duchas de emergencia.....	3,183,486
Vigilancia medica.....	7,986,493
Programa de detección de fugas y derrames.....	3,703,286
Areas reglamentadas.....	150,884
Archivo de expedientes.....	652,121
Adiestramiento.....	196,666
Comprensión de reglamentación y desarrollo de adiestramiento.....	777,132
Subtotal.....	101,225,701
Costos de sustitución.....	237,336
Total.....	101,463,037

Fuente: Office of Regulatory Analysis; OSHA; Department of Labor.

La Tabla VIII-4 analiza los costos de cumplimiento por grupo de aplicación y muestra que el grupo de aplicación de Limpieza en frío, que es el mayor grupo de limpieza de metales, y el grupo de aplicación de decapado de muebles, que está en la mayor categoría de decapado de pintura, incurrirán en los mayores costos de cumplimiento (aunque no necesariamente los mayores impactos económicos). Estos costos reflejan las altas exposiciones y relativa falta de medidas de control actualmente existentes en muchos establecimientos en estos dos grupos de aplicación. En otras palabras, debido a que las exposiciones a CM están pobremente controladas en tantas facilidades de limpieza en frío y decapado de pintura, a los patronos en estas industrias la norma les requerirá implantar medidas de control para proteger a los empleados de los riesgos significativos de la exposición a CM.

TABLA VIII-4-Costos anualizados por grupo de aplicación de cloruro de metileno

Grupo de aplicación	Costos anualizados
Manufactura de cloruro de metileno.....	8,150
Distribución/formulado de solventes.....	794,099
Limpieza de metales:	
Desgrasado en frío y otra limpieza en frío.....	26,950,869
Desgrasado al vapor destapado.....	371,096
Desgrasado al vapor en correa transportadora.....	97,253
Semiconductores.....	247,666
Tableros de circuitos impresos.....	217,479
Empacado de aerosol.....	297,999
Manufactura de removedor de pintura.....	229,724
Manufactura de pintura.....	89,697
Decapado de pintura:	
Decapado de aeronaves.....	8,148,754
Decapado de muebles.....	10,689,840
Todo otros decapado de pintura industrial.....	24,413,840
Manufactura de espuma de poliuretano flexible.....	4,252,861
Manufactura y uso de plásticos y adhesivos.....	5,417,950
Producción de adhesivos	
Uso de adhesivos	
Moldeo por inyección	
Laminado	
Desmoldado	
Manufactura de tinta y solventes de tinta.....	23,518
Uso de solventes de tinta.....	3,360,723
Manufactura y formulado de pesticidas.....	106,060
Manufactura farmacéutica.....	311,708
Recuperación de solventes.....	49,829
Manufactura de base de película.....	47,454
Manufactura de policarbonato.....	4,651
Construcción.....	14,922,000
Astilleros.....	518,544
Total, todo grupo de aplicación.....	101,463,037

Fuente: Office of Regulatory Analysis; OSHA; Department of Labor.

El Capítulo VI del análisis económico analiza los impactos de costos de cumplimiento sobre las firmas en los grupos de aplicación afectados. La norma es claramente económicamente factible: en promedio, los costos de cumplimiento anualizados ascienden sólo a 0.18 por ciento de las ventas estimadas y 3.79 de las ganancias y para todas, excepto un grupo de aplicación-decapado de muebles- los costos de cumplimiento anualizados son menos de 0.5 por ciento del valor de las ventas. La Tabla VIII-5 muestra los impactos de los costos de cumplimiento promedio a través de muchos códigos de Standard Industrial Classification (SIC), potencialmente envueltos en los grupos de aplicación estudiados.

TABLA VIII-5.-Análisis de selección para identificar el impacto económico posible de la norma final de CM

Grupo de Aplicación	Número de establecimientos en cumplimiento	Costo anual de sumisión	
		Porcentaje de ventas	Porcentaje de ganancia
Manufactura de CM.....	4	( <sup>o</sup> )	0.04
Distribución/formulado de solventes.....	320	0.04	0.55
Limpieza de metales:			
Desgrasado en frío y otro			
Limpieza en frío.....	23,717	0.01	0.18
Desgrasado al vapor abierto .....	278	0.01	0.22
Desgrasado al vapor en correa transportador.....	45	0.02	0.35
Semiconductores.....	239	( <sup>o</sup> )	0.05
Tableros de circuitos impresos.....	141	0.02	0.41
Empacado de aerosol.....	50	0.01	0.13
Manufactura de removedor de pintura.....	80	0.02	0.06
Manufactura de pintura.....	49	0.01	0.04
Uso de removedor de pintura (Decapado de pintura):			
Decapado de aeronaves (Firmas grandes).....	75	0.07	1.34
Decapado de aeronaves (Firmas pequeñas).....	225	0.08	2.12
Decapado de muebles.....	6,152	2.04	** 39.40
Todo otro decapado industrial.....	35,041	0.01	0.11
Manufactura de espuma de poliuretano flexible.....	100	0.32	** 9.23
Manufactura y uso de plásticos y adhesivos.....	3,487	0.03	0.52
Manufactura de tinta y solvente de tinta.....	15	( <sup>o</sup> )	0.03
Uso de solvente de tinta.....	11,869	0.03	0.05
Manufactura y formulado de pesticidas.....	60	0.01	0.35
Manufactura de farmacéutica.....	108	( <sup>o</sup> )	0.05
Recuperación de solventes.....	37	0.05	0.85
Base de película.....	1	( <sup>o</sup> )	0.01
Policarbonatos .....	4	( <sup>o</sup> )	( <sup>o</sup> )
Construcción.....	9,504	0.35	** 9.67
Astilleros .....	25	0.07	1.72
Toda otra aplicación.....	91,625	0.18	3.79

\* = menos de .005%

\*\* Estos impactos relativamente altos sobre las ganancias asumen que no es posible aumento de precio. En los tres casos, aumentos de precio de 2.1 por ciento o menos restaurarían completamente las ganancias. En todos estos grupos de aplicación, la mayoría de las firmas podrán aumentar los precios para contrabalancear los costos reglamentarios. En el decapado de muebles, una porción substancial del mercado es para terminado antiguo que envuelve el uso de CM, un servicio que es relativamente insensible de costo. La espuma flexible suave, de la clase en que se usa CM, es un material esencial en la construcción de cojines de todo tipo. En el sector de la construcción, el decapado de pintura con base de CM y el soplado de espuma son operaciones esenciales de muchos de los trabajos en los cuales son usados.

Fuentes: CONSAD; Dun & Bradstreet; Office of Regulatory Analysis, OSHA, Department of Labor.

Es importante comprender que la metodología de OSHA tiende a sobreestimar los impactos económicos de la norma, por un número de razones. Por ejemplo, la metodología de costo de OSHA no toma en cuenta que muchas mejoras simples o virtualmente libres de costo en las prácticas de trabajo y procedimientos de orden y limpieza en el empleo para alcanzar cumplimiento con los PELs

de la regla final. En la manufactura de espuma de poliuretano flexible, por ejemplo, los costos de OSHA pueden estar sobreestimados porque se asumió que ninguna firma sustituiría el CM completamente, aunque algunas firmas ya lo han hecho (según descrito en el Capítulo III, Factibilidad tecnológica). A pesar del hecho de que los estimados de costo probablemente estén sobreestimados, OSHA decidió examinar en mayor detalle los tres grupos de aplicación que el análisis económico muestra que tienen los mayores costos como porcentaje de ganancias, i.e., decapado de pintura, manufactura de espuma de poliuretano y construcción.

En el grupo de aplicación de terminado de muebles, los costos de cumplimiento son 2.0 % del valor de las rentas y 39% del valor de las ganancias antes de los impuestos. Aproximadamente la mitad de las ventas de terminado de muebles se derivan de terminado de antigüedades, un nicho de mercado que es improbable que sea sensible a un 2.0% de cambio en precio. Aún en las áreas de terminado de muebles usados, que constituye la mitad restante del mercado de terminado de muebles, un aumento de precio de 2.0% es improbable que alterara significativamente la cantidad de muebles terminados. En general, los aumentos de precio de esta magnitud se esperarían que resultara en sólo en una baja muy pequeña en la demanda por terminado de muebles. Si este no fuera el caso, las fluctuaciones de negocio normales, tales como las bajas en el costo relativo de nuevos muebles o aumentos mayores en el precio del cloruro de metileno (tal como ha ocurrido en años recientes) también tendrían impactos mayores sobre la industria.

En construcción y manufactura de espuma de poliuretano, los costos de cumplimiento para la firma promedio son 9.2 y 9.7 por ciento de las ganancias, respectivamente. Sin embargo, para contrabalancear estos costos, las firmas de construcción necesitarían sólo aumentar sus rentas en 0.35% y las operaciones de soplado de espuma necesitarían sólo aumentar el precio de sus productos en 0.32%. En construcción, tales aumentos de precio es improbable que presenten un problema, ya que el uso de MC es esencial en muchos proyectos de construcción mayores. Por ejemplo, es difícil creer que la demanda por proyectos de remodelado y removación serían seriamente alterados por un aumento de 0.35% en el costo de la porción de decapado de pintura del trabajo. En la manufactura de espuma de poliuretano flexible, ya sea CM o un sustituto apropiado es esencial a la producción de espuma de baja densidad, o suave, y la espuma es a su vez, esencial a la producción de muchas clases de muebles. La demanda por tales productos es improbable que cambie como resultado de un aumento de 0.32% en el precio de la espuma flexible. OSHA, por lo tanto, concluye que aún las firmas marginales en estos tres sectores-decapado de pintura, construcción y soplado de espuma flexible-es improbable que cierren como resultado de los costos de cumplimiento de esta norma.

Para garantizar que el análisis de impactos promedio presentados en el análisis económico no oscurecieran impactos económicos significativos potenciales en el nivel SIC de cuatro dígitos, OSHA realizó un análisis de profundidad para los SICs de cuatro dígitos potencialmente envueltos en los grupos de aplicación de Limpieza en frío y Todo otro decapado de pintura industrial. Los resultados de este análisis de profundidad están presentados en el Apéndice D del impacto económico completo. En total, se analizó 162 SICs de cuatro dígitos potencialmente impactados por la norma en el grupo de limpieza en frío y más de 200 SICs de cuatro dígitos en el grupo de otro decapado de pintura industrial. A través de todos los SICs de limpieza en frío, el impacto promedio de los costos de cumplimiento es

0.06% de las rentas y 1.12% de las ganancias. Los impactos mayores sobre las ganancias ocurren en el SIC 3412, Barriles, tambores y pailas de metal y el SIC 3494, guarniciones de válvulas y tuberías no clasificados en otra parte; en estos casos, los impactos sobre las ganancias son 13.3 y 15.1 por ciento, respectivamente. En ambos de estos casos, sin embargo, estos impactos están explicados por márgenes de ganancia extremadamente bajos (menos de .02 por ciento de las ventas, i.e. menos de \$2 por \$10,000 en ventas, en 1994). Como resultado, un aumento de precio de menos de un centavo por \$100 de renta dejaría a las ganancias sin cambio. Tal aumento de precio es factible porque un aumento de esta magnitud es improbable que lleve a cambios significativos en la demanda de barriles o mitades de metal y guarniciones de tubería. En ningún otro SIC de limpieza en frío de cuatro dígitos los impactos alcanzaron aún 5% de las ganancias.

A través de los más de 200 SICs de decapado de pintura industrial, el impacto promedio de los costos de cumplimiento sobre las rentas es 0.03 por ciento y ocurre en el SIC 7532, Capotas, reparación de carrocería y talleres de pintura de automóviles (discutido adicionalmente a continuación). Los impactos promedio de los costos sobre las ganancias a través de estos SICs es 0.17%. Los impactos mayores sobre las ganancias ocurren en el SIC 3412, SIC 3494 (ambos discutidos anteriormente), y en el SIC 7532, Capotas, reparación de carrocerías y talleres de pintura de automóviles; en los tres de estos SICs, los impactos de costo están entre 6 y 8 por ciento de las ganancias. Nuevamente, la explicación para estos impactos en los SICs 3412 y 3494 es que su margen de ganancia en 1994 era muy bajo. Los aumentos en precio resultantes requeridos para mantener las ganancias también son extremadamente pequeños y OSHA concluye que tal aumento es probable que tenga lugar en estos casos. En el SIC 7532, el otro SIC de relativamente alto impacto, los márgenes de ganancia son relativamente altos (aproximadamente 4.4%) y así una pequeña declinación de esta magnitud sería de relativamente poco impacto.

### *Sumario de análisis de flexibilidad reglamentaria*

En su propuesta de 1991, OSHA pidió comentarios e información que asistirían a la Agencia a identificar a los usuarios CM de pequeños negocios y en estructurar la norma final de modo que estos usuarios fueran capaces de alcanzar las metas de protección a los trabajadores en modos que fueran tecnológica y económicamente factibles para ellos. (56 FR 57041 a 57043). OSHA anticipó que, según establecido en la propuesta, la norma pudiera tener un impacto económico significativo sobre pequeñas entidades en al menos dos grupos de aplicación; firmas con menos de 20 empleados que se dediquen al decapado de pintura de aeronaves y de firmas con menos de 20 empleados dedicados al decapado de muebles.<sup>3</sup> OSHA también pidió comentario concerniente al impacto de la norma sobre los pequeños patronos a la luz del mandato de la Regulatory Flexibility Act de considerar y minimizar los impactos sobre los pequeños negocios, consistente con los propósitos y criterios de la legislación capacitadora de la norma (56 FR 57115 a 57121).

Muchos comentaristas identificaron grupos de aplicación adicionales que incluyen pequeños establecimientos con probabilidad de tener dificultad en alcanzar todas las metas de protección de la norma si los requisitos de la norma estuvieran estructurados de manera que un tamaño le sirve a todos.

Estos comentaristas proveyeron datos considerables e identificaron muchas posibles modificaciones y alternativas a la norma propuesta que ellos creyeron que facilitaría el cumplimiento y mitigaría el impacto de la norma sobre los establecimientos que usan CM con menos de 20 empleados.

---

<sup>3</sup> Como resultado de los datos e información recibidos de los comentaristas y otra información en el expediente, el Análisis Económico Final no identifica los impactos significativos o tecnológicos o problemas de factibilidad económica para operaciones de decapado de aeronaves de cualquier tamaño.

Ninguno de los comentarios concernientes a asuntos de pequeños negocios, ya sea en el contexto de factibilidad económica o tecnológica de la Regulatory Flexibility Act, estuvo en desacuerdo con la premisa básica de OSHA de que menos de que el límite de 20 empleados era apropiado para distinguir entre grandes y pequeños establecimientos que usen CM, era una manera útil de caracterizar las capacidades de cumplimiento y limitaciones de los patronos afectados y es una definición apropiada para propósitos de la Regulatory Flexibility Act. El uso de este límite numérico recoge 61% de todos los establecimientos potencialmente afectados por la regla final. Los usuarios de CM con menos de 20 trabajadores tienden a tener las características de negocios "mamá y papá", mientras que los establecimientos con más de 20 trabajadores son generalmente más sofisticados en términos de tecnología que usan y sus recursos gerenciales. El umbral de 20 empleados también ha resultado tener un límite acordado y útil en pasadas reglamentaciones de OSHA (véase, por ejemplo, la norma de espacios confinados de permiso requerido (58 FR 4547) y la norma de manejo de seguridad de proceso (57 FR 6402).

Durante la revisión de la Orden Ejecutiva 12866, la Office of Advocacy of the Small Business Administration expresó sus puntos de vista concernientes a la definición de pequeño negocio de OSHA. En una carta a OMB, el SBA's Chief Counsel for Advocacy declaró en una carta fechada el 15 de agosto de 1996, que "las alternativas reglamentarias desarrolladas, usando la norma de tamaño de OSHA de menos de 20 empleados, fue algo beneficioso en dos de tres industrias (decapado de muebles, soplado de espuma de poliuretano y construcción). Estas industrias, i.e., decapado de muebles y construcción, son predominantemente micro-negocios que caen en la definición de OSHA de pequeño" (Ex. 130). La Office of Advocacy mostró preocupación, sin embargo, porque el límite de 20 empleados no trataba adecuadamente el sector de manufactura de espuma de poliuretano que usa CM. (En este grupo de aplicación, la mayoría de los establecimientos con probabilidad de experimentar impactos económicos significativos caen en la categoría de tamaño de empleado de 20 a 99.) "Las características del sector manufacturero indican que la norma de tamaño [20 empleados] no es apropiada en esta industria para propósitos de flexibilidad reglamentaria." *Id.* La SBA concluyó que OSHA debiera considerar dar pasos adicionales para tratar las cargas de implantación y las necesidades del sector manufacturero de espuma de poliuretano.

Trabajando con OMB y SBA's Office of Advocacy para resolver esta preocupación, OSHA reexaminó los impactos potenciales de la norma sobre los establecimientos de manufactura de espuma de poliuretano en la categoría de tamaño de 20 a 99 empleados en el contexto de asuntos de impacto

económico. Según mejor explicado en el Análisis económico final y de flexibilidad reglamentaria, OSHA concluyó que, aunque los miembros de este grupo no eran pequeños patronos, sería necesario algún acomodo para asegurar que los empleados que trabajen en establecimientos de este tamaño en esta industria no recibirían menos protección que todos los otros empleados expuestos a CM. De conformidad, OSHA extendió la fecha de implantación de controles de ingeniería para este grupo de establecimientos en un año. Este faseo extendido está diseñado para hacer posible que este grupo de patronos planifique y acumule el capital para financiar los controles necesarios, instalarlos ya asegurar su operación efectiva y consistente antes de la fecha límite de cumplimiento.

Los estudios y enfoque de factibilidad extensos de OSHA sobre asuntos de pequeños negocios resultaron en un número de modificaciones que han hecho a la norma más efectiva de costo para los negocios, mientras mantienen la protección para los trabajadores. Además, OSHA condujo un análisis de selección alternativo para medir los impactos potenciales de la regla final sobre los establecimientos en la comunidad reglamentada usando los estándares de tamaño de SBA. Para la mayoría de los grupos de aplicación, esto significó que OSHA examinara los impactos económicos de la norma sobre las firmas en el nivel de 500 empleados. (Los datos financieros no están disponibles para límites más altos de 500 empleados; así, OSHA usó el límite para todos los grupos de aplicación.) En algunos casos, los estándares de tamaño de SBA están definidos en términos de rentas anuales y para los SICs definidos así, OSHA tradujo estas cifras de rentas a la categoría de tamaño apropiada. Este análisis de selección alternativo basado sobre SBA hace posible que la Agencia determine si, omitiendo mirar al impacto potencial entre las firmas en otros clases de tamaño, se ha obviado impactos significativos. El análisis conducido usando los estándares de tamaño de SBA confirmaron que cualquier impacto económico potencialmente significativo asociados con la regla final ocurren entre firmas de la categoría de menos de 20 empleados, con una excepción, i.e., firmas en la categoría de tamaño de 20-99 empleados en la industria de manufactura de poliuretano. (Véase el Análisis económico final para detalle adicional.)

Para la regla final OSHA ha analizado los costos de cumplimiento como un porcentaje de las ganancias y los costos de cumplimiento como porcentaje de las rentas, para firmas con menos de 20 empleados en cada grupo de aplicación. Este análisis identificó impactos económicos significativos sobre un número substancial de pequeñas entidades y la Agencia ha conducido de conformidad un Análisis de flexibilidad reglamentaria final, según enmendado en 1996. Los tres grupos de aplicación para los cuales tales impactos fueron identificados fueron Decapado de muebles, Soplado de espuma de poliuretano y Construcción. La Tabla VIII-6 muestra los resultados de este análisis en detalle.

El análisis de flexibilidad reglamentaria completo está presentado en el Capítulo VI del Análisis económico y de flexibilidad reglamentaria final. El resto de esta sección resume brevemente ese análisis.

Esta regla es necesaria para evitar muertes por cáncer y otras enfermedades, según discutido en mayor detalle en la Sección de efectos a la salud (Sección V de este preámbulo). La Sección III de este

preámbulo, Eventos conducentes a la regla final, resume los esfuerzos de OSHA para garantizar el insumo a esta reglamentación de las pequeñas firmas afectadas. OSHA estima que un total de 56,000 pequeñas firmas serán afectadas por esta norma.

TABLA VIII-6 Análisis de selección de impactos económicos potenciales sobre pequeñas firmas

Grupo de aplicación	Número de pequeños establecimientos afectados	Costos como porcentaje de las ganancias para pequeñas firmas	Costos como porcentaje de las ventas para pequeñas firmas
Manufactura de CM.....	0	NA	NA
Distribución/formulado de solventes.....	139	3.0%	0.2
Limpieza de metales:			
Desgrasado en frío y otra limpieza en frío.....	9,223	0.9	0.0
Desgrasado al vapor abierto.....	0	NA	NA
Desgrasado al vapor en correa transportadora.....	11	2.4	0.1
Semiconductores.....	0	NA	NA
Tableros de circuitos impresos.....	20	2.0	0.1
Empaque de aerosol.....	10	0.7	0.1
Manufactura de removedor de pintura.....	34	0.3	0.1
Manufactura de pintura.....	7	0.1	0.0
Uso de removedor de pintura (decapado):			
Decapado de aeronaves (Grandes firmas).....	0	NA	NA
Decapado de aeronaves (Pequeñas firmas).....	75	4.5	0.1
Decapado de muebles.....	5,901	41.5*	2.2
Todo otro decapado de pintura industrial.....	25,441	0.8	0.0
Manufactura de espuma de poliuretano flexible.....	8	60.3*	1.7
Manufactura y uso de plásticos y adhesivos.....	498	1.8	0.1
Manufactura de tinta y solventes de tinta.....	3	NA	NA
Uso de solvente de tinta.....	5,395	0.1	0.1
Manufactura y formulado de pesticidas.....	40	6.6	0.2
Manufactura de fármacos.....	0	NA	NA
Recuperación de solventes.....	17	2.7	0.1
Base de película.....	0	NA	NA
Policarbonatos.....	0	NA	NA
Construcción.....	9,085	19.9*	0.5
Astilleros .....	0	NA	NA
Todo grupo de aplicación.....	55,908	8.2	0.3

NA=No hay pequeñas firmas en este grupo de aplicación.

\* Estos impactos relativamente altos sobre las ganancias asumen que no es posible el aumento de precios. En los tres casos, aumentos en precio de 2.1 por ciento o menos restaurarían completamente las ganancias. En todos estos grupos de aplicación, la mayoría de las firmas podrán aumentar los precios para contrabalancear estos costos. En decapado de pintura, una porción substancial del mercado es el terminado de antigüedades que envuelve el uso de CM, un servicio que es relativamente insensible de costo. La espuma flexible suave para hacer la clase para la cual se usa CM es un material esencial en la construcción de cojines de todo tipo. En el sector de la construcción, el decapado de pintura con base de CM y el soplado de pintura son operaciones esenciales de muchos de los trabajos en los cuales son usados.

Fuentes: CONSAD; Dun & Bradstreet; Office of Regulatory Analysis, OSHA, Department of Labor.

La sección de Sumario y explicación de este preámbulo provee una descripción de los requisitos de cumplimiento asociados con esta regla y se provee un análisis de carga de trámites de los requisitos de archivo de expedientes en la sección de Petición de comentario de recopilación de información al comienzo de este preámbulo. Basado sobre comentarios en relación a los efectos anticipados sobre pequeños negocios, OSHA ha reducido los requisitos de trámites de la regla final de los propuestos y

ha refinado algunos requisitos de trámites para simplificar el cumplimiento para pequeñas entidades.

OSHA consideró numerosas alternativas y modificaciones reglamentarias a los requisitos de la norma propuesta (variando desde PELs más altos a límites de exposición de promedio de tiempo ponderado de 40 horas, a la implantación de fechas pospuestas), que los comentaristas creyeron que pudieran minimizar los impactos económicos significativos sobre pequeños negocios. OSHA rechazó estas alternativas que claramente disminuyen la seguridad de los trabajadores en los pequeños establecimientos, pero la Agencia también adoptó muchos cambios reglamentarios que proveen a los empleados del mismo nivel de protección que la ofrecida a los trabajadores en los grandes establecimientos. Según explicado más detalladamente en el Análisis Económico final y resumido en la Tabla VIII-7, la regla final contiene las fechas de implantación pospuestas, requisitos de trámites reducidos, disposiciones de vigilancia médica refinadas y otros acomodos que, a juicio de la Agencia, minimizará cualesquiera impactos económicos de la norma sobre los pequeños patronos a la extensión necesaria para capacitarlos a cumplir con las metas protectoras de la norma.

**TABLA VIII-7 Cambios hechos desde la reglamentación propuesta para reducir los impactos de la regla final sobre los pequeños negocios.**

Cambio a la reglamentación propuesta	Impacto sobre pequeños negocios
<p>A las firmas con menos de 20 empleados se da tres años (en vez de uno), para alcanzar el PEL usando controles de ingeniería.</p> <p>Permite el uso de profesionales de la salud licenciados además de médicos para la vigilancia médica.</p> <p>Las pruebas de laboratorio son a discreción de médico, en vez de ser estar automáticamente requeridas</p> <p>A los empleados de menos de 45 años se les requiere examen físico cada tres años en vez de anualmente.</p> <p>Respirador requerido en áreas reglamentadas sólo cuando haya probabilidad de que el PEL sea excedido.</p> <p>Si se usa CM menos de 30 días al año, el monitoreo puede ser condicionado con instrumentos de lectura directa.</p> <p>Programa de cumplimiento escrito no será más requerido.</p> <p>Los requisitos de comunicación de riesgo no van más allá de lo ya requerido por la norma de comunicación de riesgos.</p> <p>Readiestramiento de los empleados según requerido en lugar de anualmente,</p> <p>Archivo de expedientes simplificado para pequeños negocios para datos de monitoreo de exposición.</p>	<p>Más orientado a la ejecución y flexible, reduce los costos a los pequeños negocios en los primeros dos años en 30 a 40%, dando tiempo a los pequeños negocios tiempo para planificar los gastos mayores.</p> <p>Provee mayor flexibilidad.</p> <p>Reduce los costos de la vigilancia médica en más de 14%, más orientada a la ejecución.</p> <p>Reduce los costos de la vigilancia médica en 30%.</p> <p>Disminuye el uso y costos de respirador para los pequeños negocios.</p> <p>Reduce significativamente los costos de monitoreo a los establecimientos que hacen uso limitado de CM; esta disposición será especialmente útil en la construcción.</p> <p>Reduce los trámites de papel.</p> <p>Reduce los trámites de papel y costos.</p> <p>Más orientada a la ejecución, reduce los costos de adiestramiento 80%.</p> <p>Reduce los trámites.</p>

## IX. Impacto ambiental

Esta sección analiza el impacto sobre el ambiente de cambio de la norma para cloruro de metileno (CM), a un límite de exposición permisible (PEL), de promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA8), de 25 partes por millón (ppm), con un límite de exposición a corto término (STEL), de 125 ppm por 15 minutos y requisitos supeditados. Está basada principalmente sobre la información recopilada por OSHA mediante CONSAD Research Corporation y su subcontratista, PEI Associates

Inc., e informados en *Economic Analysis of Draft Regulatory Standard for Methylene Chloride*, 1990, OSHA Docket, Ex. 15, y también sobre otros materiales en el sumario de OSHA.

Los usos actuales del cloruro de metileno envuelven escapes al aire a través del ventilado de los tanques de almacenado o tambores y mediante la evaporación de CM durante la ejecución de varias actividades tales como decapado de pintura o limpieza en frío en interiores y exteriores. El volumen de CM emitido como porcentaje de CM usado varía grandemente entre industrias. Algunos procesos, tal como la manufactura de espuma de poliuretano y decapado de pintura característicamente liberan 100 del CM a la atmósfera (Ex. 15). Otros usos, tales como recuperación de solventes y la manufactura de cloruro de metileno envuelve menos de 1% del CM usado emitido a la atmósfera (Ex. 15). Además, puede ocurrir la contaminación de aire, agua o puede ocurrir desperdicio sólido como resultado del desecho de residuos de desperdicios que contengan CM. Los detalles adicionales por grupo de aplicación están presentados en el informe de CONSAD [Ex. 15].

Las futuras liberaciones ambientales de cloruro de metileno resultantes de la norma final serán grandemente una función de cómo afecta la demanda de cloruro de metileno y sus substitutos. La demanda por cloruro de metileno ha ido declinando (e.g., generalmente, ya no está siendo usado en el formulado de aerosoles para el pelo). Cualquier acción reglamentaria por OSHA se espera que reduzca adicionalmente la demanda por CM, y así la extensión de sus liberaciones al ambiente.

Aunque es técnicamente posible substituir los clorofluorocarbonos (CFCs) por cloruro de metileno en electrónica y soplado de espuma, OSHA no espera que la revisión de la norma de CM tenga tal efecto. Los productos de CFC son significativamente más caros que los productos de CM y están siendo eliminados por fases o prohibidos debido a sus efectos sobre el ambiente.

A la extensión en que las firmas tengan que usar mayores cantidades de químicos substitutos para obtener los mismos efectos antes obtenidos con el CM, los residuos de desperdicios y el costo de disposición aumentarían. De la otra mano, los aumentos en prevención de escapes y reciclado de CM mejorarían el ambiente,

La Paint Remover Manufacturers Association (PRMA) ha aducido que la norma causaría que se emitiera "cantidades masivas" de cloruro de metileno a la atmósfera (Ex. 19-11).

En el capítulo III, OSHA señaló que no podía hallar argumento convincente por PRMA en relación a por qué la cantidad total emitida después de la instalación de ventilación de educación diferiría significativamente de la cantidad que ahora simplemente escapa a la atmósfera.

En vistas públicas informales, PRMA declaró que "un nivel de exposición de 25 ppm es tan bajo que trae el asunto de la formación de nubes de vapor con niveles mayores de 25 ppm que pudiera moverse en y alrededor del vecindario," alegadamente mediante la descomposición del CM [Tr. 245, 9/17/92]. No hay evidencia de que esta situación hipotética haya ocurrido alguna vez. PRMA puede haber confundido la descomposición con la difusión [Tr. 940-941, 9/21-92]. En Eastman Kodak Company,

que en la actualidad emite más cloruro de metileno a la atmósfera que lo que pudiera emitir cualquier decapado de pintura, el químico ha sido difundido tan rápidamente que no se han formado nubes de CM [Tr. 1237-1238, 9/22/92].

En general, no se espera impacto ambiental significativo alguno que resulte de la revisión de la norma de cloruro de metileno.

## **X. Sumario y explicación de la norma final**

### *Introducción*

La norma final para exposición ocupacional a cloruro de metileno (CM) es diferente en varios aspectos importantes, de la norma propuesta de CM publicada en el **Federal Register** en 1991 (56 FR 57036). Por ejemplo, la norma ha sido escrita en lenguaje sencillo, es más orientada a la ejecución que la propuesta y reduce substancialmente la cantidad de trámites que los patronos tendrán que completar. Los patronos así hallarán el cumplimiento con la norma más fácil, sus trámites menos extensos y sus obligaciones más claras y menos cargosas. Estos cambios están discutidos en mayor detalle en las secciones apropiadas de este Sumario y explicación. OSHA busca insumo de los usuarios de la norma sobre si estos cambios son útiles y qué otros cambios pudieran hacerse a futuras normas para aumentar su facilidad. OSHA también conducirá un número de proyectos de asistencia y alcance de cumplimiento en conexión con esta norma para asistir a los patronos y empleados a cumplir.

Como parte del nuevo enfoque de la Agencia sobre la escritura de normas, OSHA ha incluido un párrafo introductorio en la norma para proveer a los lectores de información sobre CM, sus efectos a la salud y las razones por las cuales OSHA está reglamentando esta sustancia tóxica. El lenguaje introductorio no es mandatorio y tiene la intención sólo de proveer información y mejorar el cumplimiento.

La regla final es una norma de salud ocupacional que establece los requisitos para controlar la exposición de los empleados a CM, un compuesto químico hallado en muchos tipos diferentes de industrias. OSHA ha determinado esta norma es necesaria debido a que la exposición a CM coloca a los empleados en riesgo significativo de desarrollar efectos adversos a la salud relacionados a la exposición. Estos efectos incluyen cáncer, efectos al corazón y sistema nervioso central e irritación de la piel y ojos. La exposición de los empleados a CM puede ocurrir a través de inhalación o absorción por la piel. Esta sustancia es frecuentemente usada como solvente en muchas diferentes clases de trabajo, incluyendo decapado de pintura, soplado de pintura, manufactura de película y desgrasado de metal.

Aunque la regla final cubre muchos diferentes tipos de lugares de trabajo donde se usa CM, la extensión de la cubierta depende de la magnitud de la exposición de los empleados. Aunque todos los

empleados cubiertos, i.e., aquellos con CM en el lugar de trabajo, deben determinar inicialmente la extensión a la cual los empleados estén expuestos a CM, aquellos con exposición en o bajo el nivel de acción sólo tendrán que documentar los resultados de la determinación inicial, proveer información a los empleados de contacto con CM líquido. Los otros requisitos de la norma, tales como controles de ingeniería, vigilancia médica, etc. aplican sólo a lugares de trabajo donde las exposiciones de los empleados a CM exceden al nivel de acción.

*Párrafo (a) Alcance y aplicación.*

La norma aplica a todas las exposiciones ocupacionales en lugares de trabajo cubiertas por OSHA en la industria general, construcción y astilleros donde se produzca, libere almacene o use CM.

Según discutido en las secciones de Efectos a la salud y Riesgo significativo de este preámbulo, OSHA ha determinado que la exposición a CM en el antiguo PEL crea un riesgo significativo de que la salud de los empleados sea materialmente dañada. Los posibles efectos a la salud incluyen cáncer, efectos cardíacos, efectos al sistema nervioso central e irritación de la piel y ojos. Las exposiciones a CM se hallan en varias facilidades de la industria general, construcción y astilleros, y OSHA ha determinado que hay medidas factibles para controlarlas en cada uno de estos tipos de empleo.

En la sección de Autoridad de la propuesta, OSHA determinó preliminarmente, bajo la Sección 4(b)(2) de la Ley OSH que sería apropiado que la norma de CM sobresea a cualesquiera normas de operaciones portuarias correspondiente en el ' 1910.16 y 29 CFR parte 1918. La Agencia, por lo tanto, propuso añadir un nuevo párrafo (m) al ' 1910.19. Además, las preguntas traídas por la Agencia en su Notice of Public Hearing, OSHA pidió insumo en relación al uso de CM en las operaciones portuarias. Sin embargo, OSHA ha propuesto subsiguientemente (59 FR 28594, June 2, 1994), para revisar sus normas de terminales marítimos (parte 1917) y operaciones portuarias (parte 1918). Esas normas propuestas (propuestas ' 1910.16(b)(2), 1917.1(b)(2)(xiv) y 1918.1(b)(1)) aplicarían las normas de substancias tóxicas de OSHA (parte 1910, subparte Z), sólo cuando el empaque en el cual la substancia esté siendo transportada en el ambiente marítimo haya sido roto. Este lenguaje, basado sobre la norma de terminales marítimos actual ( ' 1910.16(b)(2)(ii), refleja el punto de vista de que las substancias peligrosas, al estar apropiadamente empacadas, no presentan riesgos de exposición significativos para los empleados de astilleros que los transportan en empaques cerrados.

Por lo tanto, según revisada, la regla final ' 1910.19(m) establece que ' 1910.1052 tratarán la exposición a CM en los terminales marítimos y las operaciones portuarias sólo cuando empaques con fugas o rotos permitan la exposición a CM que no esté tratada a través del cumplimiento con las partes 29 CFR 1917 y 1918. Dada la promulgación del ' 1910.19(m), la Agencia ha determinado que es innecesario mencionar los terminales marítimos y operaciones marítimas en la regla final ' 1910.1052(a).

### *Alcance y aplicación*

OSHA no se ha enterado de circunstancia alguna en la cual los empleados de terminales marítimos y operaciones portuarias hayan sido expuestos a CM debido a daño a los empaques. La Agencia, de conformidad, anticipa que la regla final de CM tendrá poco a ningún impacto sobre la industria de terminales marítimos y operaciones portuarias.

Al desarrollar esta regla, OSHA ha consultado con su Shipyard, Employment Standards Advisory Committee (SESAC), para obtener la información sobre uso y exposición de CM en astilleros y ha

tomado en consideración en el insumo del comité en el desarrollo de la norma. En particular, OSHA ha confiado sobre los datos provistos por SESAC al evaluar la tecnología y los costos de cumplimiento para los astilleros cubiertos por la regla.

Ya que la industria de la construcción está también incluida en el alcance de la regla final, a OSHA se le requiere consultar al Advisory Committee on Construction Safety and Health (ACCSH) de acuerdo con la sección 107 de la Contract Work Hours and Safety Standards Act (40 U.S.C. 333) (la Construction Safety Act) y 29 CFR 1911.10. El 28 de julio de 1992, OSHA consultó formalmente con ACCSH en relación a los aspectos específicos a construcción de la exposición ocupacional a CM. La Agencia solicitó comentario y testimonio en relación a las recomendaciones de ACCSH a través de un aviso en el **Federal Register** (57 FR 36964. August 17. 992). Uno de las sugerencias de ACCSH fue que específicamente requiere a los originadores de licitaciones de contrato para estipular un requisito de cumplimiento con la norma de CM en sus licitaciones. OSHA no ha adoptado esta sugerencia en la regla final porque los contratos de construcción ya requieren cumplimiento con todas las reglamentaciones Federales relevantes. Las sugerencias específicas hechas por ACCSH y las respuestas al insumo de ACCSH están discutidas a continuación en los párrafos relevantes del Sumario y explicación.

En la propuesta, el párrafo de alcance y aplicación incluía una exención para patronos con lugares de trabajo donde los productos de CM estaban presentes pero había datos objetivos disponibles para demostrar que el producto no podía liberar CM sobre el nivel de acción o STEL bajo aquellas condiciones previsibles de procesado, uso y manejo que causara el mayor escape posible. Este concepto permanece en la regla final, aunque la disposición ha sido movida a la sección de monitoreo de exposición (párrafo (d)), porque esta disposición constituye, en efecto, una excepción al requisito de la norma de monitoreo inicial.

La Air Transport Association [Ex.19-75] pidió que las líneas aéreas sean excluidas de la norma de industria general y que se desarrolle una norma separada que cubra el uso de CM en la industria de aerolíneas. OSHA ha determinado específicamente que las exposiciones, operaciones de trabajo y medidas de cumplimiento para los usos de CM relacionados con aeronaves son similares a aquellos en muchos otros establecimientos y por lo tanto, no hay base substancial para la exención requerida.

Consecuentemente, OSHA ha concluido que no se amerita una norma específica para líneas aéreas. Los usos de CM en la industria de aerolíneas están discutidos en la sección del análisis económico final titulada "Decapado de aeronaves".

*Párrafo (b) Definiciones*

Este párrafo incluye definiciones de un número de términos usados en el texto reglamentario de la norma final. Aunque algunos de estos términos son de uso común, OSHA cree que estas definiciones ayudarán a asegurar que su significado en el contexto de esta norma esté claro.

*Nivel de acción* significa una concentración de CM de 12.5 ppm, medido como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas. Un propósito del nivel de acción es aliviar la carga sobre los patronos proveyendo un límite bajo el cual muchas actividades de cumplimiento en la norma no están requeridas. Además debido a la naturaleza variable de las exposiciones de los empleados a concentraciones aerosuspendidas de CM, el cumplimiento con el nivel de acción provee a los patronos de mayor garantía de que sus empleados no estarán expuestos a concentraciones de CM sobre los límites de exposición permisible.

El nivel de acción también aumenta la efectividad de costo y la orientación de ejecución de la norma, mientras mejora la protección a los empleados. La norma estimulará a los patronos que puedan, de manera efectiva de costo, identificar los enfoques o metodologías innovadoras para reducir las exposiciones de sus empleados a niveles bajo el nivel de acción, porque esto eliminará los costos asociados con el monitoreo de exposición y vigilancia médica, dos disposiciones de la norma que son activadas por exposiciones que excedan al nivel de acción. Al mismo tiempo, los empleados de tales patronos estarán protegidos porque sus exposiciones a CM serán menos de la mitad de las permitidas por el límite de exposición permisible. Los empleados de aquellos patronos que no sean capaces de bajar las exposiciones bajo el nivel de acción tendrán protección adicional provista por la vigilancia médica, monitoreo de exposición, y otras disposiciones de la norma que son activadas por el nivel de acción.

La base estadística para usar un "nivel de acción" ha sido discutida en conexión con varias otras normas de salud de OSHA, [véase, por ejemplo, acrilonitrilo (29 CFR 1910.1045), y óxido de etileno (29 CFR 1910.1047)]. En resumen, aunque todas las mediciones de exposiciones de empleados en un día dado pueden caer bajo el límite permisible de exposición, existe alguna probabilidad de que los días no medidos la exposición actual del empleado pueda exceder al límite de exposición permisible. Donde las mediciones de exposición estén sobre el nivel de acción, el patrono puede razonablemente estar confiado en que el empleado no estará sobreexposto en un día dado. Por lo tanto, requerir que las mediciones periódicas de la exposición de los empleados comiencen al nivel de acción provee a los patronos de un grado razonable de confianza en los resultados de su programa de medición de exposición [Ex. 7-248]. La decisión de OSHA de establecer el nivel de acción a mitad del PEL está

basada sobre su experiencia exitosa usando esta fracción como el nivel de acción, en muchas normas, tal como arsénico, óxido de etileno, cloruro de vinilo y benceno.

OSHA recibió comentarios de un número de participantes en la reglamentación [Exs. 19-16, 19-20, 19-22, 19-31, 19-47, 19-75], que sugieren que los PELs propuestos y por asociación, el nivel de acción, sean revisados. Por ejemplo, Hukill Chemical Corporation [Ex. 19-47], arguyó que el nivel de acción debe ser establecido a 100 ppm porque cree que: 1) Los efectos CNS del CM no son observados en humanos hasta 300 ppm; y 2) no hay evidencia de exceso de mortalidad por cáncer en humanos hasta un nivel de 475 ppm. Según explicado en las secciones de Efectos a la salud y Avalúo de riesgo cuantitativo de este preámbulo, OSHA está en desacuerdo con este comentarista porque la agencia ha determinado que existe riesgo significativo a niveles substancialmente bajo estos ha que hace referencia el comentarista y por lo tanto que los niveles sugeridos no serían adecuadamente protectores.

La Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) [Ex. 19-25], comentó que el nivel de acción de 12.5 ppm es apropiado, pero pidió una exención de "varios requisitos de la norma" si la exposición ocurre menos de 30 días al año. En particular, PMA sugiere que el monitoreo periódico esté requerido sólo cuando haya exposición sobre el PEL o el STEL por al menos 10 días al año o en o sobre el nivel de acción por al menos 30 días al año. OSHA ha considerado este asunto, junto con preocupaciones similares traídas por ACCSH y acordó que en casos donde la exposición ocurra sólo durante unos pocos días al año, es apropiado alterar los requisitos de monitoreo de exposición. Específicamente, el párrafo (d)(2)(iii) permitiría a los patronos cuyos empleados estén expuestos a CM en menos de 30 días al año omitir el monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2), siempre que el patrono haya tomado mediciones que den resultados inmediatos (tales como aquellos tomados mediante tubo detector), y que provea suficiente información sobre las exposiciones para determinar cuáles (si alguna), medidas de control sean necesarias. Además, el requisito de vigilancia médica (párrafo (j)), con las excepciones descritas en la regla final, aplica sólo donde los empleados estén expuestos sobre el nivel de acción en al menos 30 días al año o sobre los PELs en al menos 10 días dentro del año.

Newport News Shipbuilding [Ex. 19-37] sugirió que se establezca el nivel de acción a 15 ppm. Sin embargo, la adopción de esta sugerencia no sería consistente con las bases estadísticas para establecer el nivel de acción a la mitad del PEL, según descrito anteriormente. Además, Markey Restoration Company [Tr. 2671-72, 10/16/92], recomendó que el nivel de acción sea eliminado basado sobre los costos de vigilancia médica activados por este nivel. Según señalado anteriormente, un nivel de acción está basado sobre la probabilidad de exceder al PEL y está diseñado para mejorar la protección a los empleados y a efectividad de costo de la norma y OSHA no cree que serviría a los patronos ni a los empleados eliminar este concepto de la regla final.

UAW [Tr. 1885-86, 9/24/92], cuestionó los argumentos estadísticos que basan el nivel de acción que OSHA ha usado por algunos años. De acuerdo con los cálculos de UAW, el nivel de acción el nivel de acción debiera establecerse actualmente a una décima parte del PEL para alcanzar el propósito de OSHA. De conformidad, UAW arguyó que: "Si se deja el nivel de acción a la mitad del PEL hay la casi certidumbre virtual de que los trabajadores estén sobreexpuestos en el trabajo."

En respuesta, OSHA señala que su experiencia con los niveles de acción establecidos a la mitad de un PEL TWA de ocho horas ha sido favorable y que los patrono y empleados se han beneficiado del uso del concepto del nivel de acción. En particular, es la experiencia de OSHA que, para la mayoría de los lugares de trabajo, la variabilidad es normalmente tal que un nivel de acción establecido a la mitad del PEL TWA es apropiado. La norma final continúa así esta práctica.

*Emergencia* significa cualquier ocurrencia tal como, pero no limitada a fallas de equipo, rotura de envases, o la falla de equipo de control que resulte en, o sea probable que resulte en un escape no controlado de CM. La palabra "descontrolado" fue cambiada de "inesperado" en la propuesta para ser más descriptiva y para ser consistente con la Norma de comunicación de riesgos (29 CFR 1910.1200 y la Norma de operaciones de desperdicios peligrosos y respuesta de emergencia (29 CFR 1910.120). Los escapes incidentales de CM-i.e., aquellos en los cuales la substancia puede ser absorbida, neutralizada o de otro modo controlada al tiempo del escape por el personal de mantenimiento u otros empleados que trabajen en el área inmediata al escape-no son considerados emergencias dentro del alcance de la norma . Dow Chemical Company [Ex. 19-31] indicó que los ejemplos de emergencias provistos en la propuesta (purgar líneas y limpiar los residuos de los tanques) no deben estar incluidos en la regla final. Otros comentaristas [Exs. 19-25, 19-28, 19-57] estuvieron de acuerdo con Dow en que los ejemplos provistos con la definición en la propuesta eran inapropiados. En particular, Eli Lilly and Ccompany [Ex. 19-28, p. 7] declararon:

Lilly está de acuerdo con el concepto de que una emergencia debe estar ligada a escapes inesperados. Por lo tanto, es curioso e ilógico que los ejemplos dados-purga de líneas y limpieza de tanques-no son casos inesperados. Al contrario, en la industria farmacéutica estos son eventos planificados que pudieran ocurrir diariamente.

De la otra mano, Upjohn Company [Ex. 19-49], comentó como sigue:

El lenguaje "escape inesperado significativo" es muy vago y no resultará en interpretación consistente alguna en cuanto al tipo de escape que cumpla con la definición. Recomendaríamos que el lenguaje fuera cambiado a " \* \* \* que pudiera llevar a la exposición de los empleados a, o sobre el promedio de tiempo ponderado (TWA) de ocho horas o el límite de exposición a corto término (STEL)."

OSHA reconoce que el lenguaje en cuestión pudiera ser malinterpretado y ha eliminado el listado parentético de algunos ejemplos de situaciones de emergencia. Más aún, la Agencia reconoce que las situaciones de emergencia, debido a su misma naturaleza, son difíciles de anticipar y describir. Por lo tanto, OSHA no ha provisto ejemplos de situaciones de emergencia en la regla final. En vez, la regla final lista situaciones que OSHA no considera emergencias, porque estas ayudarán a los patronos a identificar situaciones en sus lugares de trabajo que sí constituyen emergencias. OSHA reconoce que las emergencias tienen ciertos aspectos en común pero que otros aspectos son específicos a un lugar de trabajo dado. Por ejemplo, la exposición de los empleados debe ser descontrolada para que exista una emergencia. Las disposiciones de la norma que incluyen requisitos que los patronos deban cumplir en caso de una emergencia incluyen Métodos de cumplimiento, Protección respiratoria, Vigilancia médica

e Información y adiestramiento de los empleados.

*Exposición de empleados* está definido como la exposición a CM aerosuspendido que ocurra o que pudiera ocurrir si el empleado no estuviera usando equipo de protección respiratoria. Esta definición es consistente con el uso previo de OSHA del término "exposición de empleados" en otras normas de salud.

*Cloruro de metileno (CM)*, o diclorometano, significa un compuesto orgánico con la fórmula química  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Su Chemical Abstracts Registry Number es 75-09-2. Su peso molecular es 84.9 g/mol. Otra información en relación a las características del CM pueden hallarse en los apéndices a la regla final. El CM es un líquido incoloro, volátil, con un olor parecido al cloroformo y no es inflamable mediante pruebas estándar en aire, pero arde bajo circunstancias extremas. Tiene un punto de ebullición de 39.85C (104 F) a presión atmosférica estándar, un límite de exposición explosivo inferior de 12% y un límite de exposición explosivo superior de 19.5% en aire. Es completamente miscible con la mayoría de los solventes orgánicos, pero es ligeramente soluble en agua (1.3% por peso a temperatura ambiente). Tiene extensa solubilidad en aceite y grasa. Los productos de descomposición durante la combustión o fuego incluyen fosgeno, ácido hidrocloídrico y monóxido de carbono.

*Médico u otro profesional de la salud licenciado* está definido como una persona cuyo alcance de práctica le permita legalmente proveer independientemente o delegarse la responsabilidad de proveer algunos o todos los servicios de cuidado de la salud requeridos por el párrafo (j) de la regla final, Vigilancia médica. El uso de esta frase está diseñado para aumentar la flexibilidad de la norma; la propuesta usó el término más restrictivo "médico." OSHA tiene la intención de que los patronos consideren la opinión de la junta de licencias estatal aplicable, la cual define el alcance de la práctica para los profesionales de la salud licenciados, cuando están determinando al provisor adecuado para suplir algunos o todos los servicios médicos requeridos por la norma. La nueva terminología reconoce que hay muchos servicios que pueden proveer los no-médicos, que algunos no-médicos tienen peritaje particular en el diagnóstico y tratamiento ocupacionalmente relacionado, y que el uso de estos provisos con frecuencia es un enfoque efectivo de costo y protector a la disposición del cuidado médico.

*Area reglamentada* significa un área demarcada por el patrono, donde la exposición de los empleados a concentraciones aerosuspendidas de CM excedan o pueda razonablemente esperarse que excedan ya sea al límite de promedio de tiempo ponderado de ocho horas o al límite de exposición a corto término. El fraseo de esta definición ha sido cambiado ligeramente del de la propuesta para claridad. Estos requisitos para área reglamentada están discutidos a continuación en relación al párrafo (e).

OSHA ha añadido una definición para *síntoma* a la regla final para aclarar lo que se quiere significar por ese término cuando se hace referencia a ello en el texto reglamentario. El CM tiene un amplio alcance de posibles efectos adversos a la salud. Esta definición aclara qué porción del alcance debiera ser considerado un síntoma para propósitos de esta norma. Los síntomas cubiertos incluirían indicios de efectos al sistema nervioso central, tal como jaquecas, desorientación, mareo, fatiga y alcance de

atención disminuido; efectos cardíacos, tales como dolor en el pecho y cortedad de respiración; y efectos a la piel, tal como cuarteamiento, eritema o quemaduras de la piel.

Las definiciones de "Secretario auxiliar," "persona autorizada," "Director" y "Esta sección" son consistentes con los usos previos de OSHA de estos términos en otras normas de OSHA.

Boeing Company [Ex. 19-26] sugirió que se añadiera una definición para "área de trabajo" para evitar cualquier monitoreo innecesario en áreas que no contengan CM. OSHA no cree que esto sea necesario. Si no hay CM presente en un área, no se necesita realizar monitoreo para CM. Además, el enfoque de esta norma es la exposición de los empleados, según medida por el monitoreo personal y no localizaciones particulares.

*Párrafo (c) Límites de exposición permisible*

OSHA está promulgando un límite de exposición permisible (PEL), de promedio de tiempo ponderado (TWA) de ocho horas de 25 ppm y un límite de exposición a corto término (STEL) de 125 ppm promediado durante 15 minutos, según propuesto. OSHA ha determinado, basado sobre la evidencia en el expediente, que la exposición ocupacional a CM en PEL TWA de ocho horas actual de 500 ppm presenta un riesgo significativo de daño material a la salud y particularmente de cáncer, a los empleados expuestos y que el cumplimiento con la nueva norma reducirá substancialmente ese riesgo.

En combinación con el STEL, el PEL TWA de ocho horas y otras disposiciones de higiene industrial de la norma también protegerá a los empleados expuestos de los otros efectos a la salud causados por la exposición ocupacional a CM.

La base para el límite de exposición permisible de ocho horas está discutido anteriormente en la sección sobre Efectos a la salud y significado de riesgo, así como en el análisis económico. OSHA cree que el cumplimiento con el nuevo PEL TWA de ocho horas de 25 ppm es factible y necesario para proteger a los empleados expuestos de riesgo significativo de daño material a la salud.

OSHA ha recibido comentarios de un número de participantes a la reglamentación que sugieren que los PELs propuestos y por asociación, el nivel de acción, sean revisados. Los argumentos para revisar los PELs propuestos estuvieron basados sobre las interpretaciones del soporte científico para los PELs dados y la factibilidad de los PELs particulares en ciertas situaciones. Algunos comentaristas pensaron que el nivel actual de 500 ppm no provee la protección adecuada para los empleados y estuvieron de acuerdo en que el PEL debiera establecerse a 25 ppm [Ex. 19-15, 19-49]. Específicamente, Stripstech International, Inc. [Ex. 19-15] declaró:

El estándar propuesto de 25 ppm de OSHA para CM no elimina substancialmente el riesgo significativo y es factible y definitivamente apropiado. Existe la tecnología para capacitar a las industrias que usan CM para cumplir o para usar métodos alternativos.

Sin embargo, un número de participantes en la reglamentación [Exs. 19-22, 19-23, 19-36, 19-38, Tr.

530, 9/24/92] sugirieron que OSHA establezca el PEL TWA de ocho horas bajo 25 ppm, porque ellos creen que el límite propuesto de 25 ppm no sería adecuadamente protector para los trabajadores. Por ejemplo, el UAW declaró que establecer un PEL de 25 ppm "permitirá demasiada exposición a cloruro de metileno, colocando así a los trabajadores en mayor riesgo, contrario a los requisitos de la Ley OSH" [Tr. 1869, 9/24/92]. UAW declaró que el límite propuesto "permitiría dos muertes por mil trabajadores," y por lo tanto sugirió establecer el PEL a 10 ppm, que la unión pensó que sería factible a través de controles de ingeniería y prácticas de trabajo especificados [Ex. 19-22, Tr. 1869, 9/24/92]. Scott Scheneider, en representación de IUE, también sugirió que "debido a que la evidencia de los efectos a la salud de exposiciones a bajo nivel" a CM, el PEL debiera bajarse a bajo 25 ppm [Ex. 19-38]. IUE y ACTWU ambos apoyaron la recomendación de UAW de 10 pm [Tr. 530, 9/18/92, Tr. 1776, 9/24/92].

El Laborer's Safety and Health Fund of North America [Ex. 19-36] sugirió que la exposición de los trabajadores pudiera ser controlada al nivel más bajo factible, lo que es consistente con la posición de NIOSH. NIOSH recomendó "que la exposición ocupacional a cloruro de metileno, que es un carcinógeno ocupacional potencial y puede inducir a enfermedad cardíaca isquémica, sea reducida bajo el PEL propuesto al nivel más bajo factible" (Tr. 868, 9/21/94). OSHA está de acuerdo con estos comentaristas en resta un riesgo significativo a 25 ppm, pero cree que este es el más bajo nivel para el cual OSHA puede actualmente documentar factibilidad a través de los grupos de aplicación e industrias afectados.

La justificación primaria de OSHA para la nueva norma es el riesgo de cáncer asociado con la exposición a CM. Algunos comentaristas declararon que la carcinogenicidad del CM no ha sido probada y por lo tanto, que la carcinogenicidad no debe ser la base para establecer el PEL [Exs. 19-18, 19-29, 19-31, 19-45]. En particular, Kodak [Ex.19-18] declaró que "no cree que los datos sobre humanos o animales demuestren la necesidad de establecer límites de exxposición para cloruro de metileno a los niveles propuestos por OSHA para proteger adecuadamente la salud de los empleados."

El sr. Bixenman, en representación de Benco Sales, testificó [Tr. 2638, 10/16/92] "Y seguramente con nuestro nivel actual de tecnología, si el cloruro de metileno fuera un carcinógeno para humanos, pudiera establecerse sin duda con los casos actuales diagnosticados." También, la Air Transport Association delcaró [Ex. 19-75]:

Los hallazgos limitados en relación a cáncer en ratones a altas dosis de CM es una justificación débil para la acción reglamentaria propuesta. Ninguno de nuestros miembros ha hallado síntomas de daño a la salud permanentes relacionados al uso de CM; mientras el uso en ciertas facilidades se remonta a al menos 30 años. No tenemos datos o experiencia que conecte la enfermedad cardíaca con el uso de CM.

Según discutido más extensamente en la sección de Avalúo de riesgo cuantitativo anterior, OSHA ha basado su avalúo de riesgo de cáncer por CM sobre la determinación (apoyada por NTP, EPA y otras agencias), de que hay clara evidencia de carcinogenicidad por CM en ratones y ratas. Aunque hay pocas substancias para las cuales la clara evidencia de carcinogenicidad en roedores haya sido considerada irrelevante a humanos debido a la evidencia compelente de los mecanismos de acción únicos a la especie probada, no existe tal evidencia para CM. De hecho, según discutido en la sección

de Avalúo de riesgo cuantitativo, la evidencia mecánica añade al peso de la evidencia que sugiere que el CM también es carcinogénico en humanos.

El estimado de riesgo final de OSHA indica un riesgo de 7.5 muertes por mil trabajadores expuestos a CM a 50 ppm durante una vida de trabajo y un riesgo de 3.6 muertes por mil expuestos a CM a 25 ppm durante una vida de trabajo. OSHA ha determinado, usando avalúo de riesgo cuantitativo, que el riesgo estimado de desarrollar cáncer amerita el establecimiento de un PEL TWA de ocho horas a 25 ppm y un STEL de 15 minutos a 125 ppm; de hecho, en el PEL de 25 ppm, el riesgo residual excede grandemente a cualquier umbral de riesgo significativo, y sólo la falta de documentación de la factibilidad de los PELs más bajos a través de las industrias afectadas ha convencido a la Agencia a no reducir el PEL aún más a este tiempo.

OSHA disputa la contención del sr. Bixenman de que los "casos diagnosticados actuales" sean una precondition para establecer que una sustancia particular sea carcinogénica a humanos. Debido al índice de trasfondo natural de de todos los cánceres, los estudios epidemiológicos de grupo son la única manera de analizar las relaciones causa-efecto. Según discutido en la sección de Avalúo de

riesgo cuantitativo, OSHA ha concluido que algunos de los estudios epidemiológicos disponibles sugieren una asociación positiva entre la exposición a CM y el cáncer humano y que no existen estudios epidemiológicos de suficiente poder para causar seria duda sobre tales conclusiones.

Varios comentaristas prefirieron un PEL de 50 ppm, lo que es en la actualidad el valor límite umbral de la ACGIH para CM, porque pensaron que un PEL de 25 ppm sería, o muy costoso de implantar o la tecnología para alcanzar tal nivel de control no estaría disponible [Exs. 19-2, 19-3, 19-12, 19-14, 19-15, 19-29, 19-31, 19-35, 19-37, 19-39, 19-48, 19-50, 19-56, 19-57]. Por ejemplo, Abbott Laboratories [Ex. 19-29], comentó que los procesos específicos de la industria farmacéutica "no pueden ser controlados a través de los controles de ingeniería convencionales." También, AMETEK [Ex. 19-12] declaró que: "Será difícil para muchas industrias alcanzar el nivel de 50 ppm y extremadamente difícil, si no imposible, para la mayoría, alcanzar el nivel de 25 ppm." Por lo tanto, este comentrista propuso "que OSHA establezca el PEL para cloruro de metileno a 50 ppm (TWA ocho horas) sin AL [nivel de acción] y deje el STEL en 125 ppm (15 minutos promediado), según originalmente escrito." AMETEK contendió que este enfoque combina los aspectos de ambas las guías de ACGIH y la norma propuesta de OSHA en una reglamentación que sería protectora de la salud de los trabajadores y económicamente factible para la industria." [Exs. 19-12].

Muchos otros comentaristas argumentaron en favor de un PEL de al menos 100 ppm [Exs. 19-1, 19-4, 19-10, 19-11, 19-16, 19-24, 19-47, 19-51, 19-52, 19-53, 19-54, 91-67, 19-75, 19-79, 98, 115-3, Tr. 397, 9/17/92, Tr. 2216, 10/14/92, Tr. 2627, 10/16/92, Tr. 2671, 10/16/92, Tr. 2702, 10/16/92]. Por ejemplo, Besway Systems, Inc., testificó [Tr. 397, 9/17/92]: "Nos gustaría ver un PEL para estas compañías de 200 ppm, lo que hemos podido mostrar que seguro y económicamente alcanzable en nuestra experiencia de mundo real. Creemos que el PEL máximo absoluto para nuestra industria

debiera establecerse a 100 un promedio de tiempo pesado de ocho horas ..." También, Benco Sales [Tr. 2627, 10/16/92] declaró: "Creemos que los trabajadores americanos deben recibir mayor beneficio de la implantación de un nivel de exposición de 100 partes por millón, lo que es alcanzable y el subsiguiente cumplimiento con ese nivel." ChemDesign Corporation [Ex. 19-24 cree que "la drástica reducción en el límite de exposición no está justificada basado sobre la falta de datos creíbles de que este químico tenga el potencial de casuar cáncer en humanos." Este comentarista por lo tanto, sugirió que el PEL sea "bajado por un factor de cinco a 100 partes por millón" [Ex. 19-24].

Otros comentaristas apoyaron una variedad de valores PEL. Uno sugirió que un PEL más bajo fuera faseado, con 75 ppm por dos años, 50 ppm por dos años y finalmente 30 ppm [Ex. 19-20]. El razonamiento detrás de esta sugerencia fue que, durante este período, las opciones alternativas para mejor ajustarse a las operaciones específicas pudieran ser evaluadas e implantadas y proveerse bastante tiempo para juntar los fondos necesarios para implantar el sistema entero [Ex. 19-20]. OSHA sostiene, sin embargo, que los tipos de controles de ingeniería requeridos bajo esta norma son relativamente simples y que hacer adaptaciones para 75 ppm y luego para 50 y luego para 30 ppm es probable que sea más costoso en tiempo y dinero que hacer adaptaciones para 25 ppm inicialmente. El faseo sugerido también sería administrativamente cargoso para los patronos, que estarían sujetos a los requisitos cambiantes de OSHA, sin ninguna ventaja clara en reducir los costos de cumplimiento. Además, si OSHA permitiera tal período de faseo, los trabajadores estarían expuestos a CM a niveles más altos que lo que ocurriría si OSHA no requiriera un período de faseo. Por lo tanto, la Agencia no ve ventaja alguna en usar el enfoque de faseo descrito. Más aún, la Agencia señala que las agendas para cumplimiento con las disposiciones de la norma, incluyendo la implantación de los controles de ingeniería, han sido adaptados al tamaño de los establecimientos, para dar a todos los patronos una cantidad de tiempo razonable para hacer acopio de recursos y la información necesaria para cumplir con esta reglamentación. Véase la discusión de las fechas de comienzo más adelante en este documento.

Smith Fiberglass Products, Inc. sugirió que el PEL debiera permanecer a 500 ppm porque no hay evidencia de cáncer humano al presente PEL y STEL, ya que "los estudios con ratas y ratones muestran que sólo una seria sobre dosis muy sobre el presente STEL puede causar efectos carcinogénicos." [Ex.19-82]. Otro comentarista [Ex. 19-86], declaró que "El PEL actual de 500 partes por millón (ppm) no es lo suficientemente protector de los empleados basados sobre los datos toxicológicos desarrollados desde que el PEL fuera establecido." Este comentarista, por lo tanto, sugiere que el PEL debe ser más bajo de 500 ppm pero más alto de 25 ppm (sin especificar valor). Según discutido anteriormente, sin embargo, OSHA ha determinado que la exposición a CM sobre 25 ppm presenta riesgos significativo de cáncer y que es factible para proteger a los empleados afectados de esos riesgos (véase la sección de Riesgo significativo de este preámbulo).

Un número de comentaristas trató la disponibilidad de los substitutos apropiados para CM en su preocupación sobre factibilidad [véase, e.g., Exs. 19-6, 19-8, 19-37, 19-43, 19-55, 19-74, 19-84, 115-3; Tr. 1712-13, 9/24/92; Tr. 2636-38, 10/16/92]. La substitución es con frecuencia un medio válido de controlar las exposiciones a un químico particularmente peligroso cuando hay disponible uno

menos peligroso que puede ser usado para realizar una función similar. En particular, algunos comentaristas declararon que no hay substitutos viables para los productos de CM usados para realizar tareas particulares. Estos participantes arguyeron que las compañías no quedarían fuera del negocio debido a que no pudieran cumplir con la norma final en un modo factible [Exs. 19-6 y 19-8]. Además, un comentarista [Ex. 19-8] expresó preocupación porque los productos substitutos presentarían riesgo de fuego. La National Tank Truck Carriers, Inc. testificó [Tr. 17-12, 9/24/92]:

Una compañía que discontinuó el uso de cloruro de metileno halló necesario suplementar el substituto de cloruro de metileno con acetona y tolueno aún más peligrosos para remover los residuos de los transportes y envases y dar servicio apropiado a la industria proveyendo transportes limpios.

OSHA ha determinado que para todos los grupos de aplicación, el cumplimiento con esta reglamentación puede generalmente ser alcanzado mediante el uso de controles de ingeniería y prácticas de trabajo. El Análisis económico final de la Agencia estimó el costo de cumplimiento asumiendo que casi todas las firmas continuarían usando CM y que sólo una pequeña fracción de las firmas substituirían para CM. OSHA está de acuerdo en que, en un establecimiento individual, el uso potencial de substitución como un medio de control debe ser evaluado cuidadosamente para garantizar que la magnitud del riesgo presentado no sea igual o mayor como resultado de la substitución. Para algunas aplicaciones descritas en esta reglamentación, hay disponibles muchos substitutos de MC que no presentan riesgos aumentados a la salud o seguridad. En general, sin embargo, OSHA ha basado