

**DEPARTAMENTO DEL TRABAJO Y RECURSOS
HUMANOS
OFICINA DE SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO
(OSHO)**

**EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A
CADMIO; REGLA FINAL**

Federal Register Vol. 57, No. 178, Monday, September 14, 1992/Rules and Regulations
Registro Federal Vol. 57, Núm. 178, lunes, 14 de septiembre de 1992/Reglas y Reglamentos

Departamento del Trabajo

Administración de Seguridad y Salud Ocupacional

29 CFR Partes 1910, 1915 y 1926

[Docket No. H-057a]

RIN 1218-AB16

Exposición ocupacional a cadmio

AGENCIA: Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA), Departamento del Trabajo.

ACCIÓN: Regla final

SUMARIO: La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional por la presente pública una nueva norma para exposición ocupacional a cadmio, aplicable a la industria general, agrícola y marítima. También, se desarrolló una norma separada que reglamenta la exposición a cadmio en la industria de la construcción, porque las diferencias en duración de trabajo, exposición y condiciones de sitio de trabajo requieren tratamiento único. OSHA publica la norma de construcción en el 29 CFR 1926.63.

La base de esta reglamentación es una determinación por el Secretario Auxiliar de que los empleados expuestos a cadmio afrontan un riesgo significativo a su salud de cáncer pulmonar y daño renal serio en los límites permisibles de exposición actuales y que la promulgación de esta norma reducirá substancialmente el riesgo. La información recogida durante la reglamentación demuestra que los empleados crónicamente expuestos a niveles de cadmio muy por debajo de los límites permisibles existentes están en riesgo aumentando de desarrollar disfunción renal y cáncer.

La nueva norma establece un límite de exposición permisible de tiempo promedio ponderando de ocho horas único (TWA PEL) de cinco microgramos de cadmio por metro cúbico ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) de aire para todos los compuestos de cadmio, incluyendo polvos y emanaciones. Se requiere a los patronos el cumplimiento con éste límite principalmente por medio de controles de ingeniería y prácticas de trabajo. Para un pequeño número de industrias, OSHA también ha establecido un límite de aire de control de ingeniería separando (SECAL), de $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ como el más bajo nivel factible sobre el PEL que pueda alcanzarse mediante controles de ingeniería y prácticas de trabajo.

Al igual que el PEL para otras industrias, el SECAL, donde aplicable, debe alcanzarse mediante controles de ingeniería y practicas de trabajo excepto en la extensión en que el patrono pueda demostrar que tales controles no son factibles.

FECHA DE EFECTIVIDAD: Las nuevas normas publicadas hoy entrarán en vigor el 14 de diciembre de 1992.

DIRECCIONES: Para copias adicionales de estas normas finales, comuníquese con: OSHA Office of Publications, Room S-4203, U.S. Department of Labor, 200 Constitution Avenue NW. Washington, DC 20210 Teléfono (202) 523-8151.

PARA INFORMACIÓN ADICIONAL COMUNÍQUESE:

Mr. James F. Foster, Director, Office of Information ad Consumers Affairs, OSHA, U.S. Department of Labor, Room N-3647, 200 Constitution Avenue Nw., Washington, DC 20210. Telephone (202) 523-8151.

INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA:

Tabla de Contenido

- I. Introducción
- II. Autoridad Legal Pertinente
- III. Historial Regulador
- IV. Identificación Química, Producción y Uso de Cadmio
- V. Efectos de Salud
- VI. Avalúo de Riesgo Cuantitativo
- VII. Significando del Riesgo
- VIII. Análisis de Impacto Regulador
- IX. Sumario y Explicación de la Norma Final (Industria General, Agrícola y Marítima) (Industria de la Construcción)
- X. Autoridad y Firma
- XI. Norma Final (Industria General, Agrícola, y Marítima) (Industria de la Construcción)

Hay referencias al expediente de reglamentación en este texto, y se ha usando las siguientes abreviaturas: 1. Ex.: Exhibit, con un número acompañante en el Docket H-057a, el cual está localizando en la oficina N-2625 en el Departamento del Trabajo. 2 Tr. Transcrito, con fecha y número de páginas acompañantes.

I. Introducción

A. General

El preámbulo a esta norma sobre exposición ocupacional a cadmio discute los eventos que llevaron al desarrollo de la propuesta, propiedades físicas del cadmio, manufactura y uso, los efectos de salud asociados con la exposición a cadmio, y el grado y significado del riesgo. Además, se ha presentado un análisis de impacto reglamentario y factibilidad económica de la norma propuesta y el razonamiento detrás de las disposiciones expuestas en el texto reglamentario.

OSHA actúa para reglamentar un riesgo ampliamente reconocido por otras agencias federales, expertos en salud, y el público en general. Estas normas serán codificadas en el 29 CFR 1910.1027 para industria general y en el 29 CFR 1926.63 para la industria de la construcción. A tenor con las secciones 4(b)(2), 6(b), 8(c) y 8(g) de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional de 1970 (la Ley) (84 Stat. 1592, 1593, 1596, 1599; 29 U.S.C. 653, 655, 657), la Ley de Seguridad en la Construcción (40 U.S.C.333), la Ley de Compensaciones a los Trabajadores Portuarios (33 U.S.C. 941), la Orden del Secretario del Trabajo No. 1-90 (55 FR 9033), y el 29 CFR Parte 1911, estas normas finales por la presente enmiendan y revisan las normas corrientes de cadmio.

Esta acción sigue a la publicación de una regla propuesta el 6 de febrero de 1990 (55 FR 4052) y a la celebración de vistas públicas desde el 5-13 de junio de 1990 en Washington, DC y del 17-19 de julio de 1990 en Denver, Colorado, para proveer al público de la oportunidad de comentar sobre la regla propuesta de cadmio de OSHA. Se recibió aproximadamente 2,000 páginas de testimonio y 100 comentarios al expediente de esta reglamentación y han sido analizados por la Agencia al crear esta norma final.

B. Construcción

OSHA ha decidido emitir dos normas separadas que reglamenten la exposición ocupacional a cadmio; una que aplica a los lugares de trabajo en la industria general y las industrias agrícola y marítima, y otra que cubre los sitios de trabajo de construcción. Al hacerlo así, OSHA actúa de acuerdo con las recomendaciones del Comité Asesor para Seguridad y Salud en la Construcción (ACCSH), el cual ha revisado y comentado sobre la propuesta y ha sometido cambios en esa propuesta para el expediente de la reglamentación.

Las razones adicionales que apoyan una norma separada para construcción pueden resumirse brevemente como sigue:

(1) La industria de la construcción esta caracterizada por sitios de trabajo no fijos que son de naturaleza temporera y difieren de los de la industria general en relación a la necesidad de una

persona competente designada, así como diferencias significativas entre lugares de trabajo en términos de condiciones de sitio, tamaño y alcance de tareas, métodos de operación y condiciones ambientales.

(2) Los empleados en la industria de la construcción con frecuencia no permanecen en la construcción o en el empleo del mismo patrono por un período largo de tiempo, en contraste con los empleados de las facilidades de manufactura de sitio fijo.

(3) Las características especiales de la industria de la construcción hicieron necesaria la adaptación de algunos requisitos tradicionalmente incluidos en las normas de salud de OSHA a las necesidades específicas de la industria de la construcción.

OSHA ha adaptando los requisitos de la norma de construcción final para reflejar diferencias en operaciones de varios tipos dentro de la misma industria de construcción. En reconocimiento de esta gran diversidad en proyectos de construcción, la Agencia ha identificando específicamente en la regla final aquellos requisitos adicionales que apliquen a tales operaciones de construcción. El expediente demuestra, con pocas excepciones, las exposiciones generalmente bajas y las condiciones bien contraladas prevalecientes en las operaciones de construcción que envuelven el uso de cadmio.

II. Autoridad Legal Pertinente

A. Propósito

El propósito principal de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional (la Ley) (29 U.S.C. 655 et seq.) es asegurar, en tanto sea posible, condiciones de trabajo seguras y salubres para todo trabajador americano durante el periodo de su vida de trabajo. Un medio prescrito por el Congreso para alcanzar esta meta es el mandato dando a, y la autoridad concomitante investida en el Secretario del Trabajo para establecer normas mandatorias de seguridad y salud. El Congreso específicamente requirió que:

El Secretario, al promulgar normas que traten con materiales tóxicos o agentes físicos dañinos bajo esta subsección, deberá establecer la norma que más adecuadamente asegure, en la extensión factible, sobre las bases de la mejor evidencia disponible, que ningún empleando sufrirá daño material de salud o capacidad funcional, aún si tal empleando tiene exposición regular al riesgo tratando por tal norma por el periodo de su vida de trabajo. El desarrollo de normas bajo esta subsección deberá estar basando sobre investigación, demostraciones, experimentos, y tal otra información como pueda ser apropiada * * * en adicción a la consecución del más alto grado de protección de seguridad y salud para el empleando, otras consideraciones deberán ser los últimos datos científicos en el campo, la factibilidad de las normas, y la experiencia ganada bajo esta u otras leyes de seguridad y salud. Siempre que sea práctico, la norma promulgada deberá estar expresada en términos de criterios objetivos y de la ejecución deseada [sección 6(b)(5)].

B. Acción Necesaria

La emisión de esta norma final está autorizada por las secciones 6(b), 8(c), y 8(g)(2) de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional de 1970 (la Ley), (84 Stat. 1593; 29 U.S.C. 655(b), 657(g)(2)). La sección 6(b)(5) gobierna la emisión de normas de seguridad y salud que traten los materiales tóxicos o agentes físicos dañinos. La sección 3(8) define una norma de seguridad y salud ocupacional como:

*** Una norma que requiere condiciones, o la adopción o uso de una o más prácticas, medios, métodos, operaciones o procesos, razonablemente necesarios o apropiados para proveer empleo y lugares de empleo seguros y salubres.

El Tribunal Supremo sostuvo que bajo la Ley, el Secretario, antes de emitir alguna norma nueva, debe determinar si es razonablemente necesario y apropiado para remediar un riesgo significativo de daño material a la salud. *Industrial Union Department v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. 607 (1980). El tribunal declaró que "antes de que pueda promulgar cualquier norma de seguridad y salud permanente, se requiere al Secretario que haga un hallazgo inicial de que un lugar de empleo es inseguro en el sentido de que hay presente riesgos significativos y que pueden ser eliminados o disminuidos mediante un cambio en prácticas" (488 U.S. at 642). El Tribunal también declaró "que la Ley limita el poder del Secretario para requerir la eliminación de riesgos significativos" (448 U.S. at 644, n.49).

El tribunal indicó, sin embargo, que la determinación de riesgo significativo "no es una camisa de fuerza matemática", y que "no se requiere que OSHA apoye su hallazgo de que existe un riesgo significativo con nada que se asemeje a la certidumbre científica." El tribunal ordenó que "un tribunal de revisión (ha) de darle a OSHA algún margen 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 lugar de la baja protección" (448 U.S. at 655, 656). El tribunal también declaró que "aunque la Agencia debe apoyar sus hallazgos de que existe cierto nivel de riesgo con evidencia sustancial, reconocemos que su determinación de que un nivel de riesgo particular es 'significativo' estará basando grandemente sobre consideraciones de política". (448 U.S. at 655, 656, n.62).

Después de OSHA haber determinado que existe un riesgo significativo y de que tal riesgo puede ser reducido por la norma propuesta, debe establecer una norma "la cual más adecuadamente asegure, a la extensión factible sobre las bases de la mejor evidencia disponible, que ningún empleando sufrirá daño material a la salud" (sección 6(b)(5) de la Ley). El Tribunal Supremo ha interpretado que esta sección significa que OSHA debe aprobar la norma más protectora posible para eliminar un riesgo significativo de daño material a la salud, sujeta a los constreñimientos de la factibilidad tecnológica y económica. *American Textile Manufacturers Institute, Inc. v. Donovan*, 452 U.S. 490 (1981). El tribunal sostuvo que "el análisis de costo-beneficio no está requerido por

el estatuto porque el análisis de factibilidad lo está." (452 U.S. at 509). El Tribunal declaró que la Agencia pudiera usar el análisis de costo-efectividad y elegir la menos costosa de dos normas igualmente efectivas. (452 U.S. 531, n. 32).

C. Reglamentación

La autoridad para emitir esta norma propuesta también se halla en la sección 8(c) y (g) de la Ley. La sección 8(c)(3) confiere al Secretario la autoridad para requerir a los patronos que "mantengan expedientes exactos de las exposiciones de los empleados a materiales potencialmente tóxicos o agentes físicos dañinos que se requiere que sean monitoreados o medidos bajo la sección 6." La sección 8(g)(2) confiere al Secretario la autoridad de "prescribir tales reglas y reglamentos como considere necesario para ejercer * * * [sus] responsabilidades bajo esta Ley".

En adición, las responsabilidades del Secretario bajo la Ley están amplificadas por sus propósitos enumerados, los cuales incluyen:

* * * Exhortar a los patronos y empleados en sus esfuerzos por reducir el número de riesgos de seguridad y salud ocupacionales en sus lugares de empleo, y a estimular a los patronos y empleados a instituir nuevos programas y mejorar los ya existentes para proveer condiciones de trabajo seguras y salubres; * * *

Autorizar al Secretario del Trabajo a establecer normas de seguridad y salud ocupacional mandatorias aplicables a negocios que afecten el comercio interestatal; * * *

Construir sobre los avances ya alcanzados mediante la iniciativa de los patronos y empleados para proveer condiciones de trabajo seguras y salubres; * * *

Disponer para el desarrollo y promulgación de normas de seguridad y salud ocupacional; * * *

Disponer para procedimientos de informe apropiados con respecto a la seguridad y salud ocupacional cuyos procedimientos ayudarán a alcanzar los objetivos de la Ley y describan exactamente la naturaleza del problema de seguridad y salud ocupacional;

* * *

Explorar modos de descubrir enfermedades latentes; * * *

Establecer conexiones causales entre enfermedades y trabajo en condiciones ambientales; * * *

Exhortar a los esfuerzos conjuntos entre trabajadores y la gerencia para reducir lesiones y enfermedades que surjan del empleo; * * *

Y * * * desarrollar métodos, técnicas y enfoques innovadores para tratar problemas de seguridad y salud ocupacional * * *

Debido a que la norma final de cadmio está razonablemente relacionada a estas metas estatutarias y porque el juicio de la Agencia es que la evidencia satisface los requisitos estatutarios y de que la regla final es factible y reduce sustancialmente un riesgo significativo de cáncer y otros efectos

adversos de salud, el Secretario halla que esta norma es necesaria y apropiada para llevar a cabo sus responsabilidades bajo la Ley.

D. Requisitos de Recopilación de Información:

El 5 CFR Parte 1320 establece procedimientos a seguir por las agencias para obtener el permiso de la OMB para requisitos de recopilación de información bajo la Ley de Reducción de Papeleo de 1980, 44 U.S.C. 3501 et seq. La norma final de cadmio requiere que el patrono permita a OSHA acceso a varios expedientes, incluyendo los planes de cumplimiento y adiestramiento del patrono; monitoreos de exposición de los empleados, expedientes de adiestramiento y médicos. De acuerdo con las disposiciones de la Ley de Reducción de Papeleo y la reglamentación emitida de conformidad a ello, OSHA certifica que ha sometido los requisitos de recopilación de esta norma a OMB para revisión bajo la sección 3504 (h) de esa Ley.

La carga de información pública para esta recopilación de información se estima que promedia cinco (5) minutos para dar acceso a los oficiales de cumplimiento de OSHA a los expedientes del patrono. Envíen comentarios con relación a esta carga estimada, o cualquier otro aspecto de esta recopilación de información, incluyendo sugerencias para reducir la carga, a la " Office of Information Management, Department of Labor, Room N-1301, 200 Constitution Avenue NW., Washington, DC, 20210; y a la "Office of Management and Budget, Paperwork Reduction Project (Cadmium Standard), Washington, DC, 20503.

E. Federalismo

Esta norma final ha sido revisada de acuerdo con la Orden Ejecutiva 12612, 52 FR 41685 (30 de octubre de 1987), concerniente al federalismo. Esta orden requiere que las agencias, en la extensión posible, se abstengan de limitar las opciones de política estatales, consulten con los estados antes de tomar cualesquiera acciones que pudieran restringir las opciones de política estatales, y tomen tales acciones sólo cuando haya clara autoridad constitucional y la presencia de un problema de alcance nacional. La Orden dispone para la preeminencia de la ley federal sólo si hubiera clara intención del Congreso de que la agencia lo haga así. Cualquier preeminencia ha de estar limitada en la extensión posible.

La sección 18 de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional [Ley OSH], expresa la clara intención del Congreso de dar preeminencia a la ley federal con respecto a la cual OSHA federal ha promulgando normas de seguridad y salud ocupacional. Bajo la Ley OSH, el estado puede evitar la preeminencia sólo si somete y obtiene aprobación federal de un plan para el desarrollo de normas estatales comparables y su ejecución. Las normas de seguridad y salud ocupacional desarrolladas por tales planes estatales deben, entre otras cosas, ser al menos tan efectivas como las normas federales en proveer empleo y lugares de empleo seguros y salubres.

Aquellos estados que hayan elegido participar bajo la Sección 18 de la Ley OSH tendrán preeminencia sobre esta reglamentación y serán capaces de tratar con condiciones especiales

locales dentro del marco de trabajo provisto por esta norma orientada al cumplimiento mientras aseguran que sus normas son al menos tan efectivas como la norma federal.

F. Planes Estatales

Los 25 estados y territorios con sus propios planes de seguridad y salud ocupacional aprobados por OSHA deben revisar sus normas existentes dentro de los seis meses de la fecha de publicación de esta norma final. Estos estados o territorios son: Alaska, Arizona, California, Connecticut, Hawaii, Indiana, Iowa, Kentucky, Maryland, Michigan, Minnesota, Nevada, Nuevo México, Nueva York, Carolina del Norte, Oregon, Puerto Rico, Carolina del Sur, Tennessee, Utah, Vermont, Virginia, Islas Vírgenes, Washington y Wyoming. (En Connecticut y Nueva York, el plan cubre solo a los empleados del gobierno local y estatal.) Hasta el tiempo en que se promulgue una norma estatal, OSHA federal proveerá asistencia de cumplimiento provisional, según sea apropiando.

III. Historial Regulador

A. PELs Existentes de OSHA

Los límites de exposición permisible existentes de OSHA para cadmio fueron originalmente desarrollados por el American National Standards Institute. En 1941 la American Standards Association (ahora el American National Standards Institute, o ANSI) estableció como guía un American Defense Standard de 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para cadmio y sus compuestos. Esto fue hecho para reducir la incomodidad de las exposiciones a cadmio y para reducir la incidencia de los efectos agudos de salud. ANSI revisó su norma a los niveles actuales (ANSI Z37.5, 1970), el cual OSHA adoptó en 1971 como una norma de consenso nacional bajo la sección 6 (a) de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional de 1970 (29 U.S.C. 655). Estos PELs según especificando en el 29 CFR 1910.1000, Tabla Z-2 son un promedio de tiempo ponderando de ocho horas (TWA PEL) de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para emanaciones de cadmio con una concentración máxima de 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y un promedio de tiempo ponderando de ocho horas de 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para polvo de cadmio con una concentración máxima de 600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Los Pel existentes de OSHA en la industria de la construcción es de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para emanaciones de óxido de cadmio y 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para polvo de metal en sales solubles (29 CFR 1926.55).

B. Otros Hallazgos de la Agencia

Al preparar este documento, OSHA revisó la reglamentación existente para exposiciones ocupacionales en otros países alrededor del mundo. El alcance de los PELs existentes varía desde la prohibición de todos los usos no esenciales de cadmio en Suecia al TWA PEL existente de OSHA de 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para polvo de cadmio.

Suecia también estableció un PEL de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para todos los usos existentes de cadmio junto con

un PEL de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para todos los nuevos lugares de trabajo. Australia tiene un PEL de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para ambos polvos y emanaciones, pero al presente esta proponiendo un nivel de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. China y la antigua Unión Soviética siguen un PEL de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Finlandia estableció un PEL para emanaciones de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y un PEL para polvos de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, mientras Francia permite que el polvo de óxido de cadmio sea de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. El PEL del Japón está establecido en 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La reglamentación en el Reino Unido están bajo revisión, pero el nivel de exposición permisible en la actualidad es 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ excepto para el nivel de sulfuro de cadmio que esta establecido en 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Ex. L-140-50).

El gobierno alemán prohíbe el uso de cloruro de cadmio y también ha sido tenaz en cambiar sus niveles de exposición a cadmio para todos los otros compuestos de cadmio basando sobre la clasificación carcinogénica MAK "A2", la cual define al cadmio como un "carcinógeno indudable en animales experimentales solamente" (ACGIH documentation of TLV, 1991).

Otras agencias e instituciones distintas de OSHA han revisando sus normas de calidad de aire para cadmio. En 1976, el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), recomendó que las exposiciones a cualquier forma de cadmio no deberían exceder a una concentración mayor de 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ como un TWA de 10 horas o una concentración mayor de 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para cualquier período de 15 minutos. Este límite recomendando tiene la intención de proteger contra daño renal y enfermedad pulmonar. En 1984, NIOSH emitió un "Current Intelligence Bulletin" (CIB), el cual recomendaba que el cadmio y sus compuestos fueran considerandos como carcinógenos ocupacionales potenciales basado sobre la evidencia de cáncer pulmonar en los trabajadores expuestos a cadmio en una fundición y que las exposiciones deberían ser reducidas al nivel más bajo posible.

La Agencia de Protección Ambiental (EPA) emitió un "Health Assessment Document (HAnd) para cadmio en 1981, el cual presentó los efectos de salud y el riesgo potencial a la salud humana asociado con la exposición ambiental a cadmio. Una actualización del Had en 1985 concluyó que la evidencia epidemiológica es sugestiva de un riesgo significativo de cáncer pulmonar debido a exposición a cadmio. De acuerdo a las "Proposed Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment" de 1984 de EPA, el cadmio esta clasificando como una sustancia Grupo B1 y así es considerando ser un "probable" carcinógeno humano (Ex. 4-04).

En 1987, la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la World Health Organization (WHO), resumió los resultados de pruebas para efectos genéticos y relacionados de un gran número de compuestos que se piensa que sean carcinógenos potenciales. El grupo de trabajo de expertos de IARC evaluó estos datos, así como estudios epidemiológicos y animales y concluyó que el cadmio y los compuestos de cadmio deberían clasificarse en el Grupo 2A- "probablemente carcinogénico para humanos" (Ex. 8-681). Desde 1946, la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) recomendó que la exposición a cadmio debería ser controlada. En 1946, la ACGIH recomendó una Concentración Máxima Permisible (MAC) de

100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para cadmio. Después de 1948, el MAC fue llamando Valor Limite Umbral (TLV). En 1956, se asignó un TLV de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a las emanaciones de óxido de cadmio. En 1965, se propuso un valor de 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para cadmio (polvos de metal y sales solubles); fue adoptado como valor recomendado en 1967. En 1970, el ACGIH TLV de 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para polvo y sales de cadmio permaneció sin cambios, pero el TLV para emanaciones de cadmio se cambió a un máximo. En 1973, la ACGIH anunció su intención de cambiar el TLV para emanaciones de cadmio a 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y en 1974 anunció su intención de extender su TLV a polvos y sales de cadmio. En 1975 se añadió un señalamiento indicado que la producción de óxido de cadmio envuelve potencial carcinogénico o co-carcinogénico.

Recientemente, la ACGIH recomendó cambios adicionales en las normas de calidad de aire para cadmio. Ellos han clasificado el cadmio como un carcinógeno humano potencial y publicaron una "Notice of Intent" para bajar el TLV a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para polvo total y 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para polvo respirable para proteger a los trabajadores de cáncer del pulmón y disfunción renal. La ACGIH justificó éste último cambio en parte al señalar:

En consideración a la fuerza de los estudios de inhalación en ratas blancas y con algún apoyo adicional del estudio retrospectivo de mortalidad humana por Thun *et al.*, se da una designación A como una sustancia industrial de carcinógeno potencial para el hombre al cadmio y sus compuestos (Ex. 8-664).

La Administración de Seguridad de Minas (MSHA) publica normas de calidad de aire que incluyen el cadmio. MSHA frecuentemente incorpora, por referencia, los TLVs de la ACGIH como límites permisibles de exposición. En la actualidad MSHA está en el proceso de actualizar sus PELs para tomar en cuenta los cambios ACGIH propuestos en los TLVs. MSHA publicó una notificación de reglamentación propuesta (NPRM, 8/29/89), proponiendo TWA PELs alternativos de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para cadmio. El expediente para esta notificación cerró el 30 de agosto de 1991 y la revisión interna está ahora en progreso con una fecha anticipada de publicación de norma final de febrero de 1993.

Desde 1987, el Centro Nacional para Estadísticas de la Salud (NCHS), Departamento de Salud y Servicios Humanos, Centro para el Control de Enfermedades, ha incluido las mediciones de cadmio en orina en su tercer Estudio de Examen de Salud y Nutrición Nacional (NHANES III). Este estudio, originalmente comenzado en 1974, provee estimados nacionales de condiciones médicas diagnosticadas y no diagnosticadas, así como información sobre condiciones normales y anormales en la población general de los EEUU. Tal información es usada por las agencias de gobierno para obtener un cuadro más claro de las necesidades de salud y médicas nacionales. (Ex. 8-679). OSHA considera que la inclusión de cadmio por el NCHS para indicar un alto nivel de preocupación en relación a los efectos de salud relacionados con el cadmio entre la población general de los EEUU. Esto enfatiza la importancia de la promulgación de una norma final de cadmio ya que las exposiciones de cadmio entre la población de los EEUU son mucho más bajas que las exposiciones de cadmio entre la mayoría de los grupos ocupacionales.

C. PEL Unificado

Al mantenerse con las recomendaciones de otras agencias como NIOSH, EPA y ACGIH, esta norma no diferencia entre exposiciones a emanaciones o a polvo. Ya que las inhalaciones agudas de cadmio a principios de los '40 debidas a soldadura o bronce soldadura se conoce que causó severos efectos de salud tales como pneumonitis química y muerte (Ex. 8-678). Estas propiedades llevaron a los investigadores a aceptar prontamente la posibilidad de efectos adversos de salud asociados con la exposición a emanaciones. Ahora está generalmente aceptado que las sobreexposiciones a cadmio en cualquier forma resultan en el mismo efecto crónico final de cáncer y disfunción renal (Exs. 4-27, 4-28, 4-68, y 4-19). Para 1970, cuando ANSI volvió a publicar sus guías originales, reconoció que las exposiciones a emanaciones o polvo de cadmio causan daño pulmonar irreversible, proteinuria y daño renal. A mediados de los '70, la ACGIH anunció un intento para cambiar el TLV para todas las formas de cadmio (emanaciones, polvos y sales) a $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$, y la diferenciación entre emanaciones y polvo se echo a un lado.

D. Cronología de la reglamentación de cadmio

La decisión de OSHA de reducir los PELs para exposiciones a cadmio es, en parte, en respuesta a una petición, del 18 de junio de 1986, del Health Research Group (HRG) of Public Citizen, en conjunto con la International Chemical Workers Union (ICWU), los cuales pidieron a OSHA emitir una Norma Temporera de Emergencia (ETS), para cadmio, que dispusiera para un límite de exposición permisible (PEL) de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ como un TWA de ocho horas y $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ como límite máximo. En apoyo a la posición los peticionarios citaron varios estudios los cuales creían que proveían evidencia de que los trabajadores estaban en grave peligro de exposición ocupacional a cadmio en y bajo los PELs actuales.

El principal estudio humano citado fue el de Thun et al. (Ex. 4-68), el cual encontró aumentos significativos en cáncer del pulmón en los trabajadores de fundición de cadmio. Los peticionarios también citaron varios estudios de animales que demostraron el potencial carcinogénico del cadmio. El más notable de estos fue un estudio sobre inhalación citado en el cual las ratas expuestas a niveles de cloruro de cadmio bajo los PELs de OSHA, desarrollaron cáncer pulmonar, mientras que los controles no expuestos no lo desarrollaron (Ex. 4-67). Otros estudios humanos citados por los peticionarios mostraron aumentos estadísticamente significativos en cáncer prostático entre trabajadores de fábrica de baterías y trabajadores de fundición y aleación expuestos a cadmio. Otros estudios humanos citados por los peticionarios también mostraron evidencia de daño renal y enfermedad renal y enfermedades respiratorias no maligna entre los trabajadores expuestos a cadmio en niveles bajo el PEL. Los límites de exposición pedidos por HRG y ICWU estaban dirigidos a asegurar que los trabajadores no estuvieran en un riesgo excesivo de cáncer y enfermedad renal.

El 1 de julio de 1987, OSHA denegó la petición para un ETS sobre las bases de que el expediente no apoyaba hallazgos de que el cadmio presentara un "peligro grave" según definido por los

tribunales. Sin embargo, OSHA determinó que los PELs existentes en ese tiempo no eran lo suficientemente protectores y que la Agencia debería proceder con la reglamentación permanente bajo la sección 6 (b) de la Ley para reducir la exposición de cadmio. En julio de 1989, peticionarios alegando una demora innecesaria de parte de OSHA, sometieron una petición de un Auto de Madamus en el Tribunal de Apelaciones de Estados Unidos para el Circuito D.C. buscado constreñir a la Agencia a emitir las normas propuesta y final para sus fechas especificadas. El 20 de octubre de 1989, el tribunal ordenó que el caso se mantuviera a la espera y ordenó a OSHA que sometiera un informe dentro de tres meses sobre el status de la regla propuesta y la fecha para la cual la Agencia esperaba emitir una regla final. OSHA sometió debidamente su informe de status, proyectado la publicación de la regla final de cadmio dentro de los 24 meses a partir de entonces.

El 6 de febrero de 1990 OSHA publicó su regla propuesta para reglamentar la exposición ocupacional a cadmio (55 FR 4052). Los principales efectos de salud a que apuntó la Agencia fueron el cáncer del pulmón y el daño renal. Basado sobre la revisión de la Agencia de los principales estudios epidemiológicos de cáncer pulmonar y disfunción renal entre los trabajadores expuestos a cadmio, y basado sobre el avalúo de riesgo cuantitativo de la Agencia, OSHA propuso establecer un PEL de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, o en la alternativa, un PEL de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Al proponer dos PELs alternativos OSHA reconoció que cualquiera de los PELs sería difícil de alcanzar en algunos sectores solo mediante controles de ingeniería. En esta industria y sectores ocupacionales la dependencia en los respiradores sería considerable.

Después, el 12 de febrero de 1990, el Tribunal de Apelaciones indicó que estaba satisfecho con el cumplimiento de OSHA para la fecha, pero señaló: (1) Que la proyección de OSHA de 24 meses para publicar una norma final excedía por seis meses el período de 18 meses previamente proyectado por la Agencia, y (2) que todas las partes acordaron que la exposición a cadmio presenta un riesgo significativo a los trabajadores y que OSHA debería, por lo tanto, proceder prontamente. Consecuentemente, el tribunal ordenó que el caso continuara a la espera, pendiente de revisión subsiguiente, y además ordenó a OSHA a someter al tribunal, cada seis meses hasta que la norma fuera emitida, un informe indicado el status de la reglamentación y la fecha para la cual la Agencia espera emitir la regla final.

Se celebró una vista pública sobre la propuesta en Washington, DC del 5-13 de junio de 1990, y en Denver, del 17-19 de julio de 1990. En respuesta a los comentarios públicos y periciales significativos sobre las disposiciones de la vigilancia médica, OSHA, el 2 de julio de 1990 envió un memorando a todos los participantes a la vista, pidiendo información, testimonio y comentarios adicionales sobre vigilancia médica y el fumar en el lugar de trabajo (Ex. 46). OSHA hizo esta petición a los participantes a la vista con el propósito de maximizar su participación en el desarrollo de los requisitos finales para vigilancia médica y a la luz de comentario substancial en el testimonio pericial y otro testimonio en las vistas en Washington, DC, y en comentarios escritos antes de las vistas.

En el memorado, OSHA resumió las sumisiones al expediente como sigue:

- (a) La acción del patrono generalmente no debiera ser precipitada sobre las bases de un parámetro biológico único;
- (b) Antes del principio de la enfermedad renal, los niveles de cadmio en la orina proveen la indicación más práctica de carga de cadmio en el cuerpo;
- (c) Los valores concurrentemente altos en pruebas para cadmio en orina y en beta-2-microglobulina proveen la mejor indicación temprana de disfunción renal;
- (d) Un examen médico antes de la colocación (inicial), es necesario para todos los empleados previamente, así como los actualmente expuestos sobre el nivel de acción para establecer sus status de salud;
- (e) Un examen de terminación de empleo también es necesario para establecer un status de salud de todos los empleados previamente expuestos sobre el nivel de acción para facilitar la prognosis;
- (f) Los exámenes médico pueden no ser necesarios anualmente siempre que los resultados de monitoreo biológico estén dentro de los alcances normales;
- (g) La discreción del médico debe ser una parte importante de cualquier programa de vigilancia médica;
- (h) La decisión de un médico de que un empleado debe ser médicamente removido de la exposición a cadmio sobre el nivel de acción puede significar que el empleado no pueda ser devuelto a trabajar en facilidades con exposición a cadmio;
- (i) La revisión de múltiples médicos puede ser un mecanismo apropiado para asegurar la calidad de las determinaciones médicas; y
- (j) OSHA debe tratar directamente el asunto de fumar entre los trabajadores expuestos a cadmio.

En respuesta a estas sumisiones OSHA presentó disposiciones de vigilancia médica actualizadas y buscó testimonio y comentario adicional.

Además, en el memorado, OSHA pidió información y comentarios sobre varios asuntos relacionados con el fumar, incluyendo, pero no limitado a: Si fumar tiene la probabilidad de

aumentar la carga de cadmio del cuerpo; si fumar tiene la probabilidad de contribuir a la enfermedad inducida por el cadmio; si OSHA debiera requerir al médico examinador que haga indagaciones sobre el historial y status de fumador del paciente, y; si OSHA debiera requerir al médico examinador que advierta al paciente de que fumar es una fuente de exposición a cadmio que es acumulativa con cualquier exposición ocupacional que el paciente absorba y que el paciente, por lo tanto, debe dejar de fumar. Se pidió que se proveyera comentario e información en testimonio en el sitio de vista de Denver y/o su comentario post-venta.

Después de la vista de Denver de julio de 1990, se estableció un período de comentarios post-venta de 90 días por el oficial de la vista, el Juez Administrativo Julius A. Johnson. El 18 de septiembre de 1990, SCM Chemicals, Inc., un fabricante de pigmentos de cadmio, se movió para extender el período de comentario post-venta. SCM buscó la extensión para permitir la submisión al expediente de los estudios que estaban a punto de ser iniciados con relación al posible efecto confuso de la fotodescomposición (solubilización) del sulfito de cadmio en los resultados de un importante estudio de inhalación a largo termino de ratas expuestas a sulfito de cadmio y otros compuestos de cadmio (Glaser, U., et al., "Carcinogenicidad y Toxicidad de Cuatro Compuestos de Cadmio Inhalados por Ratas", *Toxicological ad Environmental Chemistry*, Vol. 27, pp.153-62, 1990). El estudio por Glaser et al. mostró que el sulfito de cadmio es un carcinógeno pulmonar de aproximadamente igual potencia que otros compuestos de cadmio. Los estudios de seguimiento fueron para probar si la evidencia de igual potencia pudiera ser atribuible, del todo o en parte, a la existencia de compuestos más tóxicos en el aerosol de sulfito de cadmio inhalado. Los representantes de la industria aseveraron que los compuestos tóxicos fueron producidos por fotodescomposición de sulfito de cadmio antes de la inhalación por los animales de prueba. La moción de la SCM fue denegada por el juez Johnson, pero OSHA indicó que si surgía nueva evidencia significativa pronto, la Agencia reconsideraría volver a abrir el expediente. El período de comentarios post-venta terminó el 18 de octubre de 1990.

El 22 de abril de 1991, la Dry Color Manufacturers' Association (DCMA), en representación de los fabricantes y usuarios de pigmentos de cadmio, sometió una moción al juez Johnson, para reabrir la vista para permitir el contrainterrogatorio de los testigos de OSHA en relación a la carcinogenicidad del sulfito de cadmio a la luz de los resultados de los estudios de seguimiento que habían sido completados, o en la alternativa remover los pigmentos de cadmio de la reglamentación actual. En su oposición a la moción, OSHA indicó que, en el interés de la justicia y el completo desarrollo del expediente, la Agencia llevaría a cabo una reapertura limitada del expediente para permitir la submisión de los resultados de seguimiento u comentario público sobre los estudios y asuntos subyacentes. La moción de la DCMA fue denegada por el juez el 13 de mayo de 1991. El 24 de mayo de 1991, el juez Johnson certificó el expediente para la vista pública como cerrado. Después de es, el 17 de junio de 1991, la DCMA movió para la reconsideración de su moción previa. El 5 de julio de 1991, OSHA denegó la moción para reconsiderar. En su carta de denegación, OSHA reiteró que la Agencia reabriría el caso con el propósito limitado de recibir los informes finales de los dos estudios recientes y el avalúo actualizado de esos informes y para buscar comentario público sobre la nueva evidencia y los

asuntos subyacentes concernientes al sulfito de cadmio. OSHA contrató entonces a uno de sus expertos en la vista, el Dr. G. Oberdorster, quien es co-autor de uno de los estudios de seguimiento y a uno de los co-autores del otro estudio, el Dr. U. Heinrich, para evaluar la solubilidad del sulfito de cadmio, su biodisponibilidad, toxicidad, carcinogenicidad y potencia en relación a otros compuestos de cadmio a la luz de toda la evidencia, incluyendo sus propios estudios.

El expediente fue reabierto por 45 días el 18 de septiembre de 1991 y cerrado el 4 de noviembre de 1991. OSHA sometió los informes de los estudios adicionales de sulfito de cadmio y los avalúos por los Drs. Oberdoster y Heinrich. Hubo que someter nuevos datos para el 18 de octubre de 1991, y otros comentarios pudieran colocarse en el expediente hasta que cerrara.

El 12 de febrero de 1992 OSHA sometió al tribunal el informe requerido pidiendo una extensión de seis meses debido a dificultades anticipadas en el desarrollo de porciones específicas de la norma final y a las complejidades de los asuntos que necesitan ser tratados.

La International Chemical Worker's Union (ICWU) y Public Citizen's Health Research Group (HRG) movieron para hacer que el tribunal impusiera una fecha límite del 31 de agosto de 1992, para que OSHA publicara la norma final. Aunque OSHA esperaba haber completado la norma para esta fecha, la Agencia opuso una fecha límite impuesta por el tribunal. El 20 de marzo de 1992, el tribunal ordenó a OSHA emitir una regla final para el 31 de agosto de 1992 (*International Chemical Workers Union, et al., v. Strunk ad Martin*, No.89-1357, March 20, 1992).

El 5 de junio de 1992, la DCMA sometió otra moción a la Agencia para remover los pigmentos de cadmio de la consideración en la regla final debido a la evidencia aducida subsiguientemente a las vistas públicas alegado que los pigmentos de cadmio son menos tóxicos que otros compuestos de cadmio (Ex. 171; y ver Ex. 172). OSHA denegó la moción por razones establecidas en respuestas previas a la DCMA y en este preámbulo (Ex. L-173).

En esta reglamentación, OSHA ha desarrollado dos normas finales, una para la industria general, marítima y agrícola, y una separada para la industria de la construcción. En ambas normas, la Agencia ha concluido que el exceso de exposición a cadmio en cualquier forma sí presenta un riesgo a la salud de los trabajadores, ya sea de daño material a la función renal, pulmonar, cáncer u otras enfermedades relacionadas con cadmio. OSHA determinó que el TWA PEL no debería establecerse sobre $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ basado sobre el expediente de evidencia y su propio avalúo de riesgo cuantitativo. La Agencia encontró que los datos humanos y animales muestran evidencia asombrosamente similar de toxicidad de cadmio. La decisión de establecer el PEL en $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ se hizo sobre las bases de factibilidad también. El avalúo de riesgo cuantitativo no toma en cuenta las reducciones en riesgo atribuibles a las disposiciones subordinadas. Aunque el avalúo de riesgo de OSHA indica que puede permanecer algún riesgo en el TWA PEL de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, la Agencia ha dependido de las disposiciones subordinadas para eliminar riesgo significativo en el nuevo PEL.

IV. Identificación Química, Producción y Uso del Cadmio

El cadmio (Chemical Services Registry Number 7740-43-9) es un metal blando, blanco-azul, maleable, lustroso, o un polvo grisáceo-blanco. Es insoluble en agua y reacciona fácilmente con ácido nítrico diluido. Reacciona lentamente con ácido hidrociorídrico caliente y no reacciona con álcali. Se oxida lentamente por el aire húmedo para formar óxido de cadmio. El cadmio ocurre en la naturaleza en minas, y es obtenido como un producto secundario de la extracción, separación y recuperación de esos metales en plantas de refinería.

De acuerdo a la Administración de Seguridad y Salud de Minas (MSHA), la mina de cadmio no existe, ya que el cadmio es un subproducto de las minas extraídas para otros metales. De hecho, el cadmio se considera un "contaminante" en la minería porque simplemente no es lucrativo que las industrias lo extraigan por ello solamente. El cadmio también se encuentra con otros elementos tales como zinc, plomo, cobre o arsénico. Una mina debe contener al menos una traza de un mineral o un agregado de minerales; sin embargo, para ser considerado valioso, debe contener un cierto porcentaje de un mineral deseado, que sea efectivo de costo y lucrativo para la mina procesar la mina. Generalmente, se nombra la mina por los minerales que contenga, que estén siendo recuperados. Usualmente sigue que la mina se nombra en el orden del porcentaje de los elementos presentes. Por ejemplo, si una mina contiene mayormente zinc, luego selenio y finalmente cadmio, sería llamada mina zinc-selenio-cadmio [personal comunicación 4/27/90. Mine Safety and Health (MSHA)]

El metal de cadmio se produce por tres procesos básicos: precipitación fraccional y destilado deasado de minas de zinc: destilado directo de zinc cargado de cadmio: y, procesamiento electrolítico de zinc. Actualmente, hay cuatro lugares en los cuales se procesa cadmio: ASARCO Incorporado en Denver, Colorado y Corpus Christi, Texas, donde el cadmio se recupera de polvo en fundición de plomo: Big River Zinc in Sauget, Illinois: Jersey Miniere Zinc Company en Clarksville, Tennessee: y Zinc Corporation of America en Bartlesville: Oklahoma donde el cadmio se recupera como un resultado de fundir concentrados de zinc. ("Mineral Industry Surveys * * * Cadmium in 1991", Negociado de Minas, Departamento del Interior, 4/9/92).

Un uso primario para cadmio es como un anticorrosivo, galvanizado con acero. El cadmio puede servir como un componente de electrodo en baterías alcalinas y puede utilizarse como aleaciones de soldaduras de plata, y soldadura. La exposición a cadmio en general ocurre en operaciones de refinado y fundición. Con relación a los metales con los cuales se encuentra, el cadmio se volatiliza fácilmente durante este proceso debido a su bajo punto de ebullición (765 grados C), y alta presión de vapor. El cadmio entonces se condensa para formar finas partículas aerosuspendidas que reaccionan casi inmediatamente con oxígeno para formar óxido de cadmio respirable. Otros grupos de industria general donde puede ocurrir exposición a cadmio es el plateado, manufactura de baterías y manufactura de pigmentos y plásticos. Además, la exposición a cadmio esta asociada con las operaciones de soldadura, bronce soldadura y pintura en muchas otras industrias.

El cadmio existe en estado de valencia de +2, y no forma compuestos alquílicos estables u otros compuestos organometálicos de significado toxicológico conocido. Aunque el cadmio y todos los compuestos de cadmio están comprendidos bajo esta norma, OSHA enfoca en esta sección sobre aquellos compuestos más comúnmente asociados con los procesos industriales en los Estados Unidos de América que presenten efectos de salud potencialmente serios: óxido de cadmio, sulfato de cadmio, cloruro de cadmio, y sulfito de cadmio (Ex. 8-671).

El óxido de cadmio (CdO ; Chemical Services Registry No.1306-19-0), ocurre como un polvo infusible o cristales cúbicos marrón oscuro. Es prácticamente insoluble en agua, pero es soluble en ácidos diluidos. También es lentamente soluble en sales de amoníaco. Es usado como un químico en el galvanizado y como componente de aleaciones de plata, fósforos, y semiconductores; y en glaseados de cristal y cerámica. También es usado como vermicida y es materia prima para estabilizadores de calor de cloruro de polivinilo (PVC). El óxido de cadmio es usado como un polarizador secundario en baterías de almacenamiento de plata-zinc y en plásticos tales como el Teflón para mejorar sus propiedades de alta temperatura.

Los vapores de óxido de cadmio se forman cuando los componentes de cadmio se calientan y los iones de cadmio son alejados. Según los iones se enfrían, se condensan del aire como óxido de cadmio. Las exposiciones a óxido de cadmio pueden ocurrir en una variedad de industrias donde los compuestos que contienen cadmio son calentados, tales como fundiciones, refinerías, y plantas manufactureras de aleaciones de cobre-cadmio. Trabajadores que realizan soldadura en partes de automóviles en las plantas manufactureras, usado soldeos que contengan cadmio pueden estar expuestos a vapores de óxido de cadmio.

El cloruro de cadmio (CdCl_2 ; Chemical Service Registry No. 10108-64-2) es ampliamente usado en la industria. Es higroscópico y ocurre en cristales rombohedros. También es libremente soluble en agua y en acetona, pero ligeramente soluble en metanol y etanol. Es usado: en fungicidas, en la manufactura de pigmentos amarillos de cadmio, en galvanoplastia, como agente nucleante de hielo, en análisis de laboratorio de sulfitos para absorber H_2S , como una prueba para bases de piridina, y en galvanizado. También es usado como un aditivo a soluciones de estañado, como mordiente en el teñido y estampado de textiles, como componente de baños y aerosoles de acabados de metal, como un agente en el fotocopiado, como agente en la manufactura de revestimientos para tubos al vacío electrónicos, como agente en la manufactura de espejos especiales, como lubricante de película sólida, como catalítico, como inhibidor de niebla en las emulsiones de películas fotográficas, como intermediario químico para sulfito de cadmio, como colorante para pirotecnia, y en pesticidas. Los trabajadores pueden estar expuestos a polvos y aerosoles de cloruro de cadmio en: manufactura de baterías, galvanizado, producción de aleación y soldeo, producción de cerámica y lámparas de vapor, y en soldadura.

El sulfato de cadmio (CdSO_4 ; Chemical Services Registry No. 10124-36-4) también tiene muchas

aplicaciones en la industria. Ocurre como un hidrato monoclinico inholoro. Es libremente soluble en agua pero es casi insoluble en alcohol y acetato etílico. Es usado: en fungicidas; como intermediario en la recuperación de cadmio de minas de zinc; en la electrodeposición de cadmio, cobre y níquel; como catalítico en pruebas analíticas para determinar para arsénico, sulfito de hidrógeno y ácidos fumáricos; en la manufactura de sales de cadmio de ácidos grasos de cadena larga; para estabilizar plásticos, especialmente cloruro de polivinilo; en la producción de tubos al vacío, pantallas fluorescentes, y fósforo: como electrólito en celdas estándar; en CdS, cadmio litpfena y en la producción de pigmento sulfoselenida de cadmio como intermediario químico, en la formación de cemento, como acelerador químico, y en la manufactura de elementos de cadmio estándar. Además, el sulfato de cadmio tiene la capacidad para absorber ácido clorhídrico de los gases de desecho de plantas químicas.

El sulfito de cadmio (CdS; Chemical Services Registry No. 1306-23-6) también tiene muchos usos industriales. Ocurre en la naturaleza como el mineral greenoquita. Ocurre como cristales cúbicos o hexagonales de color amarillo pálido o anaranjado. Su solubilidad en agua es aproximadamente 0.13 mg/100g a 18 grados Centígrado. Algunas aplicaciones incluyen: Como fotoconductor inorgánico puro; como pigmento permanente contra la luz en cristal; como colorante para jabones, textiles, papel y caucho; en tintas de estampar, glaseados de cerámica y fuegos artificiales; en pantallas fosforescentes de rayos X; en detectores de temperatura corporal; en rectificadores, transistores, celdas fotovoltáicas, y en celdas solares; en pigmentos que incluyan sustancias fosforescentes; y, en aglomerantes de cristal selladores de plomo para proveer una superficie de esmalte de cristal lisa que sea duradera y resistente a daño debido al desarrollo, limpieza y manejo.

El sulfito de cadmio también provee estabilidad contra oxidación y radiación UV en productos industriales específicos.

Se usa una cantidad sustancial de sulfito de cadmio y sulfoselenida de cadmio para producir colores que varían del amarillo al rojo intenso. Estos pigmentos tienen una alta tolerancia al calor y a la luz y son usados principalmente en colorear plásticos, cerámica y pinturas. El estearato de cadmio es usado como estabilizador en plásticos porque inhibe el deterioro del producto. Los compuestos de cadmio también son usados en cantidades más pequeñas en baterías eléctricas y componentes electrónicos. De los muchos compuestos de cadmio inorgánico, varios son muy solubles en agua.

V. Efectos de Salud

Existe una gran cantidad de literatura que documenta los efectos adversos de salud de exposición aguda y crónica a cadmio en humanos y animales, ambos. Los principales efectos de salud adversos que han sido observados son el cáncer pulmonar y el daño al riñón. Esta sección sobre efectos de salud no intentará describir estudio alguno conducido sobre la toxicidad del cadmio. En su lugar, los estudios más importantes serán revisados y los testimonios y comentarios sometidos al expediente de la reglamentación serán presentados. Para más detalle, debe consultarse las revisiones y artículos citados.

A. *Metabolismo*

El cadmio entra al cuerpo humano mediante inhalación, ingestión, y quizá, mediante absorción por la piel. El cadmio inhalado es más fácilmente absorbido por el cuerpo que el cadmio ingerido. La entrada de cadmio mediante ingestión y absorción por la piel se considera de relativamente menor importancia en el marco ocupacional.

En el marco ocupacional el cadmio es inhalado ya sea en pequeñas partículas de emanación o partículas mayores de polvo. La extensión de la deposición depende del tamaño de partícula. Se estima que 10% de las partículas de aproximadamente 5.0 micrómetros significa diámetro de más a media (MMD), son depositadas en el pulmón, donde 50 % de las partículas de 1.0 micrómetro MMD son depositadas en el pulmón. De la proporción depositada, 20% a 25% es sistemáticamente absorbido (Exs. 8-619; 8-086a, página 107). Los datos limitados sobre fumadores indican un alto índice de absorción (10% a 50%) del cadmio inhalado (Ex. 8-86 y 29). Los experimentos en animales muestran un índice de absorción de entre 10% a 60% de cadmio inhalado (Ex. 29). Así, los hábitos de fumar y de higiene personal son de gran importancia como fuente de exposición indirecta en un ambiente contaminado de cadmio.

Muchos de los efectos del cadmio son sistémicos. Después de la exposición inicial, inhalación, y absorción, el cadmio es transportado por el plasma sanguíneo, aunque la mayoría del cadmio se liga a las células sanguíneas. De acuerdo con Clarkson et al.:

El cadmio en la sangre es distribuido entre las células sanguíneas y el plasma * * * En personas con exposición industrial a cadmio y en animales experimentales expuestos a cadmio, el cadmio en la sangre se encuentra principalmente en los eritrocitos * * * (Ex. 14-18, pp. 160-161)

Los estudios de corte transversal de trabajadores que tenían duraciones de exposición variantes a niveles variantes de exposición resultaron en poca información definitiva sobre la cinética del cadmio sanguíneo y la distribución del cadmio entre el plasma y las células sanguíneas. Por lo tanto, el cadmio en la sangre se mide con mayor precisión en la sangre completa.

Después de un aumento súbito en exposición, el cadmio en la sangre aumenta rápidamente durante los primeros tres a cuatro meses y entonces alcanza un nivel aparentemente constante que probablemente refleje la exposición promedio durante esos meses. Cuando la sobreexposición termina, los niveles de cadmio en la sangre disminuyen con dos componentes de media vida. Un componente tiene un media vida de unos cuantos meses y probablemente refleja el índice de sustitución de las células rojas de la sangre. El otro componente de media vida es de varios años y tiene la probabilidad de reflejar carga corporal, presumiblemente consistente en varios componentes con medias-vidas que varían desde alrededor de un año en sangre a alrededor de cinco años en tejido blando (De Silva, Ex. 8-718; ad Friberg, Ex. 8-068-B). Por lo tanto, el transporte del cadmio absorbido en la sangre es de crucial importancia.

El cadmio transportado al hígado induce a la síntesis de metalotioneína, una proteína de bajo peso molecular que fija los metales. El cadmio se fija a esta proteína, formando un complejo metal-proteína que entonces es devuelto a la sangre y transportado al riñón. En el riñón, el complejo cadmio-metalotioneína pasa a través del glomérulo y es reabsorbido por los túbulos proximales. Este complejo puede romperse mediante lisosomas, liberando el cadmio no fijado que puede inducir a la síntesis renal de la metalotioneína. En trabajadores con solo exposiciones a corto término a bajos niveles de cadmio, el cadmio se fijará nuevamente en el riñón a la metalotioneína localmente producida, proveyendo un efecto protector del cadmio. Sin embargo, después de exposición prolongada, el proceso de fijación en el riñón se satura, llevando a un aumento a cadmio libre que puede resultar en efectos tóxicos (Dr. Goyer, Tr. 6/6/90, pp. 129-131).

A diferencia de otros metales pesados tales como mercurio y plomo, el cadmio ocurre en solo un estado de valencia, +2, y no forma compuestos alcalinos u otros compuestos organometálicos de conocido significado toxicológico (Casarett, 1980, Referenced in Ex. 8-735, Casarett, 1986). Así, es el cadmio elemental el que es un agente tóxico. En su testimonio, Lars Friberg, M.D., Profesor Emérito en el Instituto Karolinska en Estocolmo donde antes fuera Director del Departamento de Salud Ambiental, un experto y pionero en el campo de la enfermedad inducida por cadmio, antiguo Director de la comisión WHO sobre cadmio, y editor principal de una cantidad de monografías comprensivas sobre cadmio, discutió los mecanismos mediante los cuales el cadmio es admitido por el cuerpo humano y como el cadmio afecta últimamente los riñones. El Dr. Friberg declaró:

Se tiene firme evidencia epidemiológica, gracias a los datos de Ellis y Roels * * * de que hay una asociación entre el cadmio total en los riñones y efectos * * * (Tr. 6/6/90, página 100)

Los estudios por Ellis y Roels están discutidos más adelante.

No importa la ruta de absorción o el tipo de compuesto de cadmio, aproximadamente de la mitad a un tercio de la carga corporal de cadmio se halla en los riñones después de exposición crónica de bajo nivel, con las más altas concentraciones halladas en la corteza renal (Ex. 8-086a, página 168).

Después de exposición a largo término un sexto y un quinto de la carga del cuerpo se hallan en el hígado y en los músculos, respectivamente. Según aumenta el nivel de exposición, una carga corporal mayor de cadmio se hallará en hígado relativo al riñón. También, al comienzo de la disfunción renal, el nivel de cadmio en el hígado disminuirá. (Friberg. Tr. 6/6/90, página 84). La media vida de cadmio en el hígado, riñones y músculos es de 5 a 15 años, 10 a 30 años, y más de 30 años, respectivamente. (Ex. 8-086a, página 168).

B. Efectos de Salud No Carcinogénicos

1. Efectos Agudos

a. Evidencia en humanos. Puede resultar una variedad de efectos adversos de salud de exposición aguda a compuestos de cadmio. Los efectos más ampliamente reconocidos se ven en el sistema respiratorio debido a la inhalación de emanaciones y polvo de cadmio. La pneumonitis aguda ocurre de 10 a 24 horas después de la inhalación aguda inicial de altos niveles de emanaciones de cadmio, con síntomas tales como fiebre y dolor en el pecho (Exs. 30, 8-086b. p.4). En casos de exposición extrema puede desarrollarse edema pulmonar y causar la muerte varios días después de la exposición. Tales síntomas han sido informados entre trabajadores expuestos a altas concentraciones de cadmio. Por ejemplo, después de la exposición de un día a emanaciones de cadmio, los trabajadores desarrollaron debilidad severa, disnea, tos y pecho apretado. Las radiografías del pecho mostraron señales de edema pulmonar (Ex. 8-41).

Como en el caso anterior, los niveles de exposición a los cuales ocurrieron los efectos adversos no están registrados en muchas investigaciones de efectos de salud agudos debidos a altas exposiciones a cadmio. La estimación de los niveles de exposición asociados con efectos respiratorios agudos ha dependido de las mediciones de la cantidad de cadmio encontrada en los pulmones después de la muerte modificado por las asunciones sobre la proporción de emanaciones de cadmio retenido en los pulmones. A una vez, una concentración letal de cadmio esta considerada ser no más alta de (y probablemente más baja de), 5 mg/m^3 sobre un periodo de ocho horas (Exs. 8-41 ad 29). Este número fue estimado asumiendo que 11% de las emanaciones de cadmio eran retenidas en los pulmones. Dado que las victimas estuvieron expuestas por cinco horas, la concentración promedio fue estimada ser 8.6 mg/m^3 . Esto es equival mg/m^3 ente a una exposición de ocho horas de aproximadamente 5 mg/m^3 . Debido a que este estimado descansa sobre un número de asunciones usadas para derivar este nivel de exposición, sin embargo, hay alguna incertidumbre en lo que respecta a la precisión de este estimado. También, la cantidad de cadmio medida en los pulmones de los casos fatales puede haber sido más alta que la cantidad necesaria para causar muerte. También debe señalarse que este tipo de estimado es para concentraciones letales, y las concentraciones más bajas pueden causar síntomas agudos y daño pulmonar significativo sin resultar en muerte.

Hay pocos datos de mediciones de exposición actual disponibles sobre el nivel de exposición de cadmio aerosuspendido que causa tales efectos de salud dañinos inmediatos. Estudios más recientes han revelado que una exposición de ocho horas a 5 no debe considerarse como la más baja concentración que pueda causar un envenenamiento fatal. Es razonable creer que una concentración de cadmio de aproximadamente 1 mg/m^3 durante un periodo de ocho horas es "inmediatamente peligroso" (Exs. 8-86B; 29). Tales exposiciones pueden últimamente amenazar la vida. En respuesta a la pregunta durante las vistas, George Kazantzis, M.D. Profesor Emérito de Medicina Ocupacional en la Universidad de Londres, Médico Consultor Honorario en el Hospital de Middlesex en Londres, y miembro de la comisión WHO sobre salud ambiental, testificó que él hallo un exceso estadísticamente significativo de muertes de trabajadores debidas a bronquitis crónica en su estudio de cohorte de 17 plantas en el Reino Unido. Estas muertes estuvieron, en su opinión, directamente relacionadas a altas exposiciones a cadmio de 1 mg/m^3 o

más. (Tr.6/8/90, pp. 165-157).

Aunque hay pocos datos sobre el nivel de exposición a cadmio más bajo que pueda precipitar un efecto agudo, se conoce que unos cuantos días de exposición a cadmio en exceso de 200 mg/m³ resultará en niveles elevados de cadmio en la orina. Basado sobre su experiencia, el Dr. Friberg dijo que una exposición promedio tiempo ponderado de ocho horas (TWA) de 75-100 mg/m³ no debe excederse nunca para evitar efectos adversos de salud (Ex. 144-15).

Los animales experimentales expuestos a cadmio a través de varias rutas de exposición han experimentado efectos pulmonares agudos. En un número de estudios revisados por Friberg (Ex. 8-086b, p.2), NIOSH (Ex. 4-02) y EPA (Ex. 8-619), las exposiciones a cadmio variaron de 5 a 10 mg/m³ sobre períodos de 15 a 120 minutos fueron suficientes para inducir aumentos significativos en pesos pulmonares indicadores de edema pulmonar. También, las ratas expuestas a aerosol de cadmio a 60 mg/m³ por 30 minutos murieron dentro de tres días de edema pulmonar (Ex. 8-402). Múltiples estudios experimentales confirman estos hallazgos de efectos pulmonares agudos. Además, los animales inyectados con compuestos de cadmio han exhibido efectos agudos en los testículos, ovarios, hígado y sangre (Exs. 8-420, 8-86B, 8-370, y 668).

2. Efectos Renales

a. Evidencia en humanos-introducción.

El riñón humano es un mecanismo de filtración para la sangre. Tiene tres funciones principales que son vitales para mantener la salud normal: Remover desperdicios; evitar la fuga de elementos y compuestos químicos esenciales del cuerpo; y proveer homeostasis. De acuerdo a Robert A. Goyer, M.D., Profesor y Director del Departamento de Patología de la Universidad de Western Ontario, Director de la World Health Organization (WHO) Task Force on Environmental Health Criteria for Cadmium en 1989 y coautor del WHO Environmental Health Criteria Document on Nephrotoxicity (1989), estos:

* * * son aquellos mediante los cuales medimos la salud del riñón y la salud de la persona * * * (Tr. 6/6/90, p.123)

La corteza de los riñones, incluyendo los nefrones es la división anatómica del riñón de mayor interés al considerar la toxicidad del cadmio. Cada nefrón es una unidad de filtración funcional del riñón y esta compuesta de glomérulos y túbulos. Cada glomérulo es un sistema de recolección constituido de capilares que filtran la sangre y evitan el escape de las partículas grandes con un peso molecular mayor de 30,000. El peso molecular de una molécula es el peso que es igual a la suma de los pesos atómicos de sus átomos constituyentes. Normalmente, según la sangre pasa a través del riñón, las proteínas de alto peso molecular tales como albúmina, inmunoglobulina G, y una variedad de glicoproteínas no atraviesan la membrana basal del glomérulo hacia el túbulo del

riñón. La función del tubo proximal es filtrar hacia afuera pequeños compuestos orgánicos. Esto incluye electrólitos esenciales, metales, y elementos que son esenciales a la vida, tales como potasio, calcio, sodio, y magnesio, entre otros. El tamaño de las proteína de bajo peso molecular y los pequeños compuestos esenciales les permite cruzar una membrana basal glomerular al túbulo del riñón donde rutinariamente son reabsorbidos por el túbulo proximal del nefrón. Solo cantidades muy pequeñas de estos son excretadas en la orina.

Más abajo del túbulo, en la porción distal, el balance del agua es ajustado y la orina es concentrada o diluida. Hay capilares muy finos a lo largo del túbulo para el intercambio de sustancias esenciales entre la sangre y la orina. Es en el túbulo que las células están más activas metabólicamente y donde ocurre la mayor parte del intercambio de electrólitos. Por ejemplo, los metabólicos biológicamente activos de la vitamina D son producidos principalmente en los túbulos, y puede resultar un metabolismo de vitamina D alterado debido a la disfunción tubular renal asociada con el cadmio (Ex. 8-086).

La forma más temprana de toxicidad de cadmio ocurre en la porción proximal del túbulo. De acuerdo con el Dr. Friberg:

La primera señal de daño renal inducido por cadmio es la proteinuria tubular con excreción urinaria aumentada de proteínas de suero de bajo peso molecular, tales como la beta-2-microglobulina * * * Al mismo tiempo hay un dramático aumento de cadmio en la orina * * * (Tr. 6/6/90, p.72)

Cualquiera de las varias pequeñas proteínas en la orina puede ser monitoreada como marcadores de función renal: Proteína Fijadora de Retinol (RBP), Beta-2-Microglobulina (β_2 -M), N-Acetil- β_D Glucosaminidasa (NAG), y Metalotioneina (MT). En ausencia de niveles elevados de estos análisis, se considera que el riñón esta funcionando normalmente.

La Proteína Fijadora de Retinol (RBP) es una proteína transportadora de vitamina A, de bajo peso molecular, que es depurada del suero al filtrado glomerular y reabsorbido a las células renales tubulares. β_2 -M es una proteína de bajo peso molecular que normalmente es reabsorbida por el túbulo proximal. La Metalotioneina (MT) es una proteína fijadora de metales que correlata con los niveles de cadmio y β_2 -M. . La N-Acetil- β_D -Glucosaminidasa (NAG), es un análisis que puede correlatar bien con niveles de cadmio bajo 10 microgramos por gramo de creatinina ($\mu\text{g/g CR}$) (Ex. 30), pero este hallazgo está disputado (Ex. 148).

Sólo la β_2 -M es ampliamente usada como indicador temprano de disfunción renal inducida por cadmio. Carl-Gustav Elinder, M.D., Director del Departamento de Nefrología en el Instituto Karolinska, testificó que las mediciones de β_2 -M en orina constituyen un indicador muy sensitivo de daño tubular. Esto es porque una pequeña disminución en la reabsorción tubular del 99.9% normal a 99% resultaría en un aumento de diez veces en la excreción urinaria de esta proteína (Ex.55).

El Dr. Kazantzis, testificado para el Consejo de Cadmio, declaró que el indicador más temprano de cualquier efecto del cadmio sobre el riñón es la excreción aumentada en la orina de un número de proteínas de plasma de bajo peso molecular, y que este efecto puede ser monitoreado estimado la concentración de β_2 -M o RBP en la orina (Ex.19-43A).

Según indicado por los Drs. Friberg y Goyer, el hallazgo de exceso de proteínas β_2 -M en la orina, en conjunción con hallazgos de una carga corporal de cadmio elevada, según indicado por los niveles elevados de cadmio en la orina (CdU) y cadmio en la sangre (CdB), ayuda a establecer que existe enfermedad renal y que probablemente este asociada con toxicidad de cadmio. Por ejemplo, el Dr. Goyer testificó que si la β_2 -M esta bajo 300 $\mu\text{g/g}$ Cr y el CdU esta bajo 2 $\mu\text{g/g}$ Cr, es probable que los trabajadores no tengan daño. La proteinuria glomerular, otra forma de disfunción renal relacionada con el cadmio, se refiere a la presencia de proteínas de alto peso molecular en la orina debido a la permeabilidad aumentada del glomérulo (un glomérulo con "escape"), que permite el pasaje de proteínas de alto peso molecular al túbulo proximal. Cuando las proteínas de alto peso molecular no son reabsorbidas por el túbulo proximal, las proteínas son excretadas en la orina. La proteinuria glomerular esta considerada ser una forma clínicamente significativa de disfunción renal que difiere de la proteinuria tubular (Exs. 8-086b, página 63, 4-54). En algunos casos, el daño glomerular y tubular puede ocurrir al mismo tiempo resultado en un tipo mixto de proteinuria.

El concepto de "concentración crítica" de cadmio en el riñón ha sido usado repetidamente a través de la literatura médica sobre disfunción renal inducida por cadmio. Una concentración crítica es un umbral que al cruzarse lleva a efectos adversos de salud. Cuando la concentración de cadmio en el riñón excede a la concentración crítica, los efectos de la disfunción renal inducida por el cadmio empiezan a ocurrir en los individuos (Ex. 144-3-C).

El Dr. Goyer testificó que de acuerdo a su revisión de la literatura, hay:

* * * una concentración de cadmio crítica comúnmente codificada para gente para la tal llamada [concentración crítica de población], donde 50% de la población trabajadora que tiene una concentración renal de 200 microgramos por gramo de tejido tendría enfermedad renal detectable. Y esto parece ser cerca del mismo nivel en las ratas * * * en personas hay una variación mucho más amplia en lo que ese nivel * * * porque hay personas con diferentes estados de capacidad para hacer metalotioneina y diferentes admisiones de hierro * * * las variaciones informadas por Roels y por Ellis en sus estudios humanos por activación de neutrón son de uno a 300 o más microgramos * * * " (Tr. 6/6/90, pp. 130-131)

A pesar de la variabilidad individual, el concepto de la concentración crítica de un individuo en el riñón ha sido bien establecida. Hay un acuerdo general de que la concentración crítica en la corteza renal es alrededor de 200 $\mu\text{g/g}$ de peso mojado de corteza renal. Sobre las bases de los estudios de autopsia, la comisión WHO concluyó que el nivel crítico en la corteza renal necesario

para la aparición de proteinuria alcanzó de 100 a 300 µg de cadmio (Cd) con el estimado probable siendo 200 µg Cd/g peso mojado, o 200 mg/kg, (Exs. 4-12, 8-440). Similarmente, una revisión de mediciones de autopsia e *in vivo*, hechas a través de análisis de activación de neutrón de tejidos de riñón humano, mostraron que los efectos adversos ocurren primero en el alcance de 170 a 200 µg Cd/g de peso mojado (Ex. 8-086b, página 99). Roels et al., concluyeron que la "concentración crítica" para cadmio en la corteza renal se halla en el alcance de 160 a 285 µg Cd /g. Sobre 285 µg Cd/g de corteza renal, la probabilidad es muy alta de que todas las personas muestren señales de disfunción renal (Ex. 57-K). En animales, la concentración de cadmio en la corteza renal a la cual primero aparece la disfunción alcanza de 100 a 300 µg Cd/g peso mojado, con la mayoría de las especies mostrando proteinuria a 200 µg Cd/g (Ex. 8-086b, p.97). De acuerdo con Clarkson et al.,:

* * * la concentración crítica de cadmio en la corteza renal para una proporción substancial (pero no especificada), de un grupo expuesto de individuos ha sido estimado ser alrededor de 200 (µK/g)mg/kg (1.78 mmol/kg) en animales y en humanos * * * Los cálculos para humanos basados sobre análisis de activación de neutrón *in vivo* * * * [indican] que alrededor de 10% de la población desarrolla efectos renales a concentraciones de Cd en la corteza renal más bajo de 200 mg/kg peso mojado * * * (Ex. 14-18, p.157).

En un estudio por Ellis (Ex. 4-27), la carga de cadmio corporal para cada trabajador fue determinada a través de la medición directa del nivel de cadmio en los riñones de los trabajadores con y sin daño renal. Según señalado por C.H. Hine, M.D., Director Médico de ASARCO, esta técnica, sin embargo, "no es de uso práctico" para monitoreo de rutina (Ex. 107). Un método más simple y más comúnmente usado para evaluar si un trabajador se haya acercado a esta "concentración crítica" individual es usar la exposición acumulativa a cadmio como representación de la concentración de cadmio en la corteza del riñón. Los historiales de exposición a cadmio y los datos de muestreo personal pueden ser usados para calcular un nivel acumulativo de exposición, como hicieron los miembros de la cohorte Ellis. A pesar de la incertidumbre inherente a estimar exposiciones acumulativas de historiales de trabajo, Ellis encontró una correlación significativa entre exposición y carga corporal de cadmio según medido en el hígado y el riñón.

b. *Revisión de la literatura.* Los autores de al menos siete estudios incluyendo a Ellis buscaron examinar la relación entre exposición acumulativa a cadmio y disfunción renal. En vez de relacionar la concentración de cadmio en la corteza renal a la incidencia de proteinuria tubular, estos autores relacionaron la exposición acumulativa a cadmio a la incidencia de proteinuria tubular. Las exposiciones y respuestas en todos los siete estudios han estado bien caracterizadas. Los siete principales estudios revisados a profundidad a continuación son: Kjellstrom et al. (Ex. 4-47); Falck et al., (Ex. 4-28); Ellis et al., (Ex. 4-27); Jarup et al., (Ex. 8-661); Elinder et al., (Ex. L-140-45); Mason et al., (Ex. 8-669-A); y Thun et al., (Ex. 8-670). Los datos de estos estudios proveen fuerte evidencia de que la exposición ocupacional a todas las formas de cadmio están asociadas con daño al riñón en niveles de exposición acumulativa similares.

Los siete estudios principales cubren cinco poblaciones de trabajadores expuestos a cadmio. El exceso de proteínas de bajo peso molecular en orina se observó en todas estas poblaciones ocupacionalmente expuestas. En cada uno de estos estudios, los autores definieron la disfunción

renal sobre las bases de los marcadores biológicos antes de analizar los datos, y la respuesta fue una variable dicotomía con trabajadores separados en dos categorías: aquellos con función renal anormal (i.e. disfunción) y aquellos con función renal normal.

Los hallazgos de cada estudio dependen de la manera en que cada investigador definió la disfunción renal; las pruebas usadas para identificar la presencia o ausencia de disfunción; y la metodología de referencia usada por cada laboratorio. En general, pocos estudios de la función renal entre las cohortes ocupacionalmente expuestas han dependido de RBP, NAG, o MT. De los siete principales estudios epidemiológicos revisados aquí, solo uno (Mason et al, Ex. 8-669-A) se basó sobre la RBP como un marcador de la función renal. En el estudio Mason, también se midió β_2 -M. En los otros seis estudios, la β_2 -M fue el analíto usado para distinguir entre función renal normal y anormal.

Los resultados de los estudios son sorprendentemente similares. Los autores encontraron que el tipo de anormalidad y la prevalencia de anormalidad era similar en niveles similares de exposición, no empece el tipo de compuesto de cadmio al cual los trabajadores estén expuestos. Estos resultados, de diferentes poblaciones de trabajadores en diferentes países, demuestran que el riñón es de los principales órganos blanco de la toxicidad de cadmio. Los estudios también implican que hay acuerdo en lo que constituye anormalidad.

i. *Kjellstrom et al.* (Ex. 4-47).

Kjellstrom condujo un estudio de disfunción renal entre 240 trabajadores en una fábrica de baterías sueca. La cohorte estaba comprendida de 197 hombres y 43 mujeres. La fábrica tenía dos plantas separadas: la planta de material que manufacturaba material crudo para electrodos de baterías y la planta de ensamblaje de baterías que hacía las baterías y los electrodos completos. Las principales exposiciones en la fabrica eran a polvo de óxido de cadmio (CdO) e hidróxido de níquel [Ni(OH)₂]. Un grupo de 87 madereros y trabajadores de astillero que pertenecía a la misma clínica de salud ocupacional sirvieron como controles.

Se tomó una muestra de orina in situ de cada participante en el estudio, y el pH y la gravedad específica fueron inmediatamente determinados. Veinte de las 327 muestras de orina recogidas para el estudio dosis-respuesta tenía un pH < 5.6 y tuvieron que ser estabilizadas con un estabilizador de fosfato con pH de 7.6 para aumentar el pH sobre este nivel. Las muestras fueron congeladas. La β_2 -M en orina fue medida usando la microprueba Phadebas β_2 -M de Pharmacia.

La disfunción renal fue determinada por el nivel de β_2 -M en orina porque la excreción urinaria aumentada de β_2 -M sería causada por el cadmio, no por las exposiciones a polvo de hidróxido de níquel (Friberg, 1950, referenciado en Kjellstrom). Kjellstrom clasificó a un trabajador como que tenía proteinuria anormal si el nivel de β_2 -M excedía 290 $\mu\text{g/litro}$, el límite de tolerancia superior de 95% para la población de control. Entre los hombres en la planta de ensamblaje, 25% excedía a este límite, una proporción significativamente más alta que el 3.4% de los controles que excedieron a este limite ($p < 0.001$). La proporción de hombres en la planta de material que

excedía al límite era 50%, también significativamente mayor que la proporción en el grupo de control ($p < 0.001$). Entre mujeres, solo 2.3% de aquellos en la planta de ensamblaje excedían al límite.

Los estimados de exposición basados sobre muestras de área fueron provistos por la gerencia de la fábrica de baterías para los años 1949 al 1972. Kjellstom estimó que las exposiciones a cadmio en la planta de ensamblaje había sido alrededor de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ desde 1963. Los datos de muestreo de área y personal en la planta de material fueron escasos. Los primeros datos disponibles fueron de 1968 cuando dos muestreadores de área encontraron que las exposiciones a cadmio eran de 7 y $31 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3$. Algunos datos de muestreo personal de 1972 también estaban disponibles. La información sobre la continuidad de la exposición, tiempo de la primera exposición, y duración de exposición fue provista por el ingeniero de seguridad de la fábrica.

Los trabajadores fueron clasificados en cuatro categorías de acuerdo a los historiales de exposición. El grupo de los trabajadores no expuestos consistió de seis trabajadores quienes trabajaban en las facilidades de la planta pero se halló que virtualmente no tenían exposición a cadmio. El grupo expuesto intermitentemente consistió de 49 trabajadores. Finalmente, hubo dos grupos de trabajadores que pasaban tiempo en trabajos donde la exposición a cadmio era continua. Estos dos grupos estuvieron comprendidos de 15 trabajadores de la planta de material y 170 trabajadores de la planta de ensamblaje.

Las 185 personas en los grupos continuamente expuestos eran los principales sujetos de este estudio. Nueve de estos trabajadores eran de Yugoslavia. Sus resultados fueron analizados separadamente de otros trabajadores expuestos porque en algunas partes de Yugoslavia, Bulgaria, y Rumania, la proteinuria tubular es endémica (nefropatía balcánica). Cuarenta y ocho (48) trabajadores (26%), habían empezado el empleo en 1974, tres años antes de que se condujera este estudio. Cincuenta y dos (52) trabajadores (28%) habían sido empleados desde 1952. La mayoría de estos 52 habían sido movidos a trabajo "libre de cadmio" antes de que el estudio fuera conducido.

Los trabajadores expuestos continuamente a cadmio en niveles de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de 6 a 12 años mostraron una prevalencia más alta de proteinuria que los controles (19 % vs. 3.4 %). Para los grupos continuamente expuestos, la prevalencia de proteinuria aumentó con la longitud del tiempo desde el primer empleo; la prevalencia fue de 6.2 %, 18 %, y 57 % entre trabajadores con menos de 6 años, 6 a 22 años, y más de 22 años de exposición, respectivamente.

Usado los datos sobre 129 trabajadores expuestos quienes respondieron a un cuestionario de fumador y para quienes los niveles de $\beta_2\text{-M}$ y la información de longitud de empleo estaba disponible, se evaluó los efectos de fumar sobre la función renal. La prevalencia de proteinuria entre no fumadores fue de 13.3%, mientras que entre los fumadores actuales era de 32.4 %. Así, la prevalencia de disfunción renal entre fumadores actuales fue de alrededor de dos y media veces

más alta que entre no fumadores. Los autores señalaron que las concentraciones de polvo total en el aire del cuarto de trabajo pueden haber sido lo suficientemente altas como para causar contaminación substancial de las manos y cuerpos de los trabajadores, y que los productos de tabaco contaminados por las manos de los trabajadores pueden ser responsables de la prevalencia más alta de la proteinuria tubular entre fumadores. La conclusión del autor de que la incidencia aumentada de disfunción entre fumadores no fue atribuible a los cigarrillos mismos esta apoyada por los hallazgos del estudio Falck, (Ex. 4-28), descrito a continuación.

ii. *Falck et al.* (Ex 4-28). Falck estudio a 33 trabajadores varones en una planta de compresores de refrigeración en los Estados Unidos. La planta producía compresores de refrigeración con guarniciones soldadura con aleación de plata. Estas guarniciones eran soldadas ya fuera a mano o en una línea automatizada. Falck informó que de acuerdo a los gerentes de planta, ningún proceso ha cambiado desde que la línea de ensamblaje automática fue instalada en 1968. Los datos de monitoreo de aire para esta planta habían sido recogidos por la Michigan Department of Industrial Health desde 1961. Todas las muestras usadas para estimar las exposiciones de los trabajadores individuales fueron de la zona de respiración de los trabajadores. La exposición media calculada en la línea automática por un periodo de 11 años fue $39 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 7.8$ (SE). Las exposiciones medias en la línea manual, $110 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 25.5$ (SE), fueron significativamente más altas.

Se obtuvo historiales de trabajo de todos los sujetos participantes en el estudio, y el tiempo en cada una de las líneas de producción fue calculado para cada trabajador. La exposición acumulativa a cadmio fue calculada para cada trabajador multiplicado la exposición media a cadmio de una línea con el número de años que el trabajador pasó en esa línea.

Se tomó una muestra de orina in situ para cada trabajador, y se analizó un alicuota de orina para β_2 -M.. El pH fue registrado y ajustado sobre 5.5 donde necesario. Todas las muestras fueron entonces congeladas. La β_2 -M en orina fue medida usando la microprueba Phadebas de Pharmacia. Se tomó muestras de sangre, y los niveles de cadmio en sangre y orina fueron medidos usando un espectrofotómetro de absorción atómica sin llama (Varian). Tres trabajadores tenían historiales de diabetes, infección renal, o hipertensión y fueron eliminados de los análisis estadísticos. Se presenta estadísticas descriptivas sobre los trabajadores en la Tabla V-1.

TABLA V-1.-Estadísticas descriptivas para una cohorte de 30 empleados en una planta de producción de compresores de refrigeración.^a

	Normal Kidney function mean (95% CL) ^b	Abnormal Kidney function mean (95% CI)	P Value
N.....	23	7
Edad (años).....	49(47,51)	53(51, 55)	.13
TWE ^d ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ años).....	459(332,634)	1137(741, 1737)	.02
Hábitos de fumar (pack-years).....	14(9, 19)	24(14, 34)	.07
Urine Ratios			

Protein/Creatinine (mg/g).....	34(26, 43)	246(132, 456)	< .001
β_2 -Microglobulin/Creatinine (μ /g) ^e	53(31, 90)	6375(1115, 36463)	< .001
Cadmium/Creatinine (μ /g).....	11(10, 13)	16(8, 36)	0.07
Serum Ratios			
Creatinine/Serum (mg/100ml).....	1.1(1, 1.2)	1.4(1.2, 1.1.7)	0.003
β_2 -Microglobulin/Serum (μ g/ml).....	2(1.6, 2.4)	2.3(1.8, 2.8)	0.32

a. Datos tomados de Falck et al (Ex.4-28).

b. Se presentan intervalos de confianza medias y de 95%. Las medias para edad y hábitos de fumar eran medias aritméticas; todas las otras son medias geométricas. Los intervalos de confianza están contruidos de desviaciones aritméticas estándar para edad y fumar; todas las otras son de desviaciones geométricas estándar.

c. El valor-P esta asociado con una prueba de diferencias entre medias de grupo.

d. Estimado de exposición de inhalación tiempo ponderado (i.e. dosis)

e. β_2 -Microglobulina medida en orina, basado sobre muestras in situ.

Se seleccionó 41 varones que no se conocía que estuvieran expuestos a cadmio para servir como controles. Los valores de referencia calculados de las muestras de orina in situ y de las muestras de suero recogidas de los controles, fueron establecidos en: glucosa > 130 mg/g Cr; total de proteína > 173 mg/g Cr; o β_2 -M > 629 μ g/g Cr. Los resultados de ocho trabajadores excedieron a los valores de referencia, y para estos ocho se obtuvo una prueba de orina de 24 horas. Los valores de referencia para las muestras de 24 horas fueron establecidos en glucosa > 250 mg/24 horas, total de proteína > 188 mg/24 horas; o β_2 -M > 400 μ g/litro de orina de muestras de 24 horas de siete controles.

Siete de 33 trabajadores se encontró que tenían función renal anormal (21%). Esto fue significativamente más alto que el 7% de los controles que tuvieron resultados de las muestras de orina in situ anormales. La exposición acumulativa tiempo-ponderado para trabajadores con función renal rmal fue 1,137 μ g/m³-por año, significativamente más alto que la exposición acumulativa promedio tiempo-ponderado de trabajadores con función renal normal (p = .02). Más aún, según aumentaron las exposiciones acumulativas, la prevalencia de la disfunción renal aumento.

De acuerdo con los autores, el cambio en función renal observado en los trabajadores no estaba relacionado con la edad ya que no había diferencia estadísticamente significativa en edad entre los trabajadores con función renal normal o anormal (p = .13). Se recogió información sobre los hábitos de fumar de los cuestionarios e historiales médicos. Los autores encontraron que la diferencia en paquetes-años fumados entre los trabajadores con función renal normal o anormal tampoco era estadísticamente significativa (p = .07). A pesar de que los autores declararon que la ingestión de cadmio no tenía probabilidad de ser significativa dado el proceso de manufactura y la disposición de la planta. Si la hipótesis de Kjellstrom de que la contaminación de productos de fumar fuera una explicación probable de la proteinuria aumentada entre los fumadores en su estudio, ello explicaría por que no se notó diferencia en función renal entre fumadores y no fumadores en este estudio por Falck.

iii. *Ellis et al.* (Ex. 4-27). Ellis condujo un estudio de 82 trabajadores varones en una fundición de cadmio de Estados Unidos. La cohorte estuvo constituida de 51 trabajadores activos y 31 trabajadores retirados empleados en producción, no-producción, oficina y trabajo de laboratorio. Cada miembro de la cohorte completo un cuestionario de historial de salud, tomo un examen

físico, dio especímenes para pruebas de sangre y orina y proveyó muestras de orina de 24 horas. Se ajustó el pH a las muestras de orina y fueron congeladas. La función renal se juzgo ser anormal si los niveles urinarios de β_2 -M excedía a 200 $\mu\text{g/g}$ Cr o si el total de proteínas urinarias excedía a 250 mg/g Cr. Estos límites fueron seleccionados para cumplir con los informados por Roels et al. (Ex.57-K). En adición, el contenido de cadmio del riñón izquierdo y del hígado fue medido directamente mediante la técnica de activación de neutrón prompt-gamma in vivo. La información sobre los hábitos de fumar no estuvo disponible.

Dieciocho trabajadores activos (35%) y veintitrés trabajadores retirados (74%) fueron clasificados como que tenían función renal anormal. Las estadísticas descriptivas para toda la cohorte están presentadas en la Tabla V-2.

TABLA V-2.-Estadísticas descriptivas para una cohorte de 82 empleados de fundición de cadmio activos y retirados^a

	Normal Kidney function mean (SD) ^b	Abnormal kidney function mean (SD)
Active Workers		
N.....	33	18
Age (years).....	42.6(13.3)	53.6(6.8)
Duration of Exposure (months).....	141(118)	264(105)
TWE ^c ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ -years).....	105(9.0)	1690(2.7)
Renal Cadmium ($\mu\text{g}/\text{g}$).....	125(2.8)	230(2.0)
Liver Cadmium (ppm).....	11.3(2.8)	63.9(1.5)
Retired Workers		
N.....	8	23
Age (years).....	69.0(8.3)	67.9(6.9)
Duration of Exposure (months).....	342(75)	329(103)
TWE ^c ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ -years).....	379(3.3)	3143(3.6)
Renal Cadmium ^d ($\mu\text{g}/\text{g}$).....	148(2.1)	169(1.7)
Liver Cadmium (ppm).....	14.0(3.1)	33.6(2.9)

a. Datos tomados de Ellis et al (Ex. 4-27)

b. Media (Desviación Estándar) Presentada. Las Medias y DSs para edad y duración de exposición son medias aritméticas y SDs. Todas las otras son medias y DSs geométricas.

c. Estimado de exposición de inhalación tiempo-ponderado (i.e. dosis).

d. Concentración de cadmio en la corteza renal; asume 145 g de peso para el riñón total y una razón de 1.5 entre la corteza y la concentración renal total.

Los historiales de exposición de cadmio basados sobre los expedientes de empleo, técnicas de monitoreo de área, y datos de muestreo personal fueron obtenidos para todos los 82 trabajadores expuestos. El expediente cronológico de cada asignación de trabajo se obtuvo de los expedientes de personal de la fundición. Se desarrollaron estimados de la exposición acumulativa para cada miembro de la cohorte de datos de higiene industrial provistos por Smith (Ex. 4-64). Esto es, para cada trabajador, se calculó el tiempo ponderado de exposición por inhalación (TWE) multiplicado la duración de exposición en un área dada de trabajo (t_1) por la exposición por inhalación estimada para esa área y año (E_1) y luego sumado estos valores para obtener la

exposición acumulativa o $TWE = \sum(E \cdot T_i)$.

Para los trabajadores activamente empleados se observó una correlación significativa ($r=0.70$, $p<0.001$) entre TWEs y la carga de cadmio en el hígado. Más aún siempre que la carga en hígado de un trabajador excedía 40 ppm y la exposición excedía 400-500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años, había evidencia de anormalidades renales. La correlación más alta fue obtenida entre la data de carga de cadmio en riñón y los TWEs de trabajadores activos sin evidencia de disfunción renal ($r = 0.83$, $p<0.001$). El porcentaje de trabajadores con anormalidades renales se encontró que aumenta según la exposición aumenta. (Ver sección VI-Avalúo de Riesgo Cuantitativo.)

iv. *Jarup et al* (Ex. 8-661). Jarup buscó modelar la relación entre la exposición a cadmio y la proteinuria tubular. La fábrica sueca donde Jarup condujo su investigación fue la misma donde Kjellstrom condujo su estudio de exposición a cadmio y disfunción renal. Jarup recogió datos de 326 hombres y 114 mujeres trabajadores de baterías varones con por lo menos tres meses de empleo entre 1931 y 1982. El único otro criterio para ser incluido en el estudio fue que al menos una medición de β_2 -M se hubiese hecho para cada trabajador.

La variable de respuesta usada en este estudio fue los niveles de β_2 -M en orina. La β_2 -M en orina fue medida usando el método de radioinmunoensayo (RIA), Phadebas, desarrollado por Pharmacia. Ya que los niveles de β_2 -M han sido medidos desde 1972, el nivel de β_2 -M para cualquier trabajador fue tomado como el promedio de todas las mediciones de niveles de β_2 -M hechas para ese trabajador. Los trabajadores con niveles de β_2 -M que excedan a 310 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr se juzgó que tenían proteinuria tubular.

Jarup consideró tres medidas distintas de exposición en su análisis. Primero, consideró el cadmio en el aire, que ha sido medido desde 1947. Usando la información sobre la duración del empleo obtenida de los archivos de la compañía para cada trabajador, Jarup estimó la dosis acumulativa de cadmio multiplicando la duración del empleo en un área particular de trabajo por la concentración de cadmio para esa área y período de tiempo y luego sumando el producto de estos para cada trabajador.

La segunda medida de exposición considerada por Jarup fue la dosis acumulativa de cadmio en la sangre. Los datos sobre los niveles de cadmio en la sangre junto con otros datos de laboratorio habían sido recopilados a intervalos regulares desde 1967. La dosis acumulativa de cadmio se estimó como la concentración promedio de cadmio en la sangre multiplicado por los tiempos del número de meses empleado.

La medida de exposición final considerada por Jarup fue un método alternativo para calcular la dosis acumulativa de cadmio en la sangre. Los autores del estudio formularon la hipótesis de que debido a que las concentraciones de cadmio en aire eran mucho más altas en los '40 y los '50, los

trabajadores contratados antes de 1967, particularmente aquellos contratados antes de 1950, tendrían concentraciones de cadmio en la sangre más altas durante esos períodos, y por lo tanto, simplemente multiplicar las concentraciones promedio de cadmio en la sangre por el número de meses empleado pudiera subestimar las verdaderas concentraciones acumulativas de cadmio. La medida alternativa que los autores del estudio diseñaron fue usar la regresión lineal para modelar la relación entre año y niveles de cadmio en la sangre para cada trabajador para el cual no hubiera datos. Cuarenta (40) trabajadores mostraron evidencia de proteinuria tubular. Los resultados de los análisis de Jarup indicaron que existía una relación dosis-respuesta entre la disfunción renal y la exposición no empee la medida de la exposición usada, pero también sugirió que el nivel acumulativo de cadmio en la sangre pudiera ser un indicador más sensitivo de la disfunción renal inducida por cadmio que el cadmio acumulativo en aire. La Tabla V-3 muestra la prevalencia de la proteinuria tubular entre los trabajadores agrupados de acuerdo a la exposición acumulativa de cadmio aerosuspendido y las exposiciones acumulativas en sangre estimadas usando el método alternativo.

Tabla V-3.-Exposiciones aerosuspendidas acumulativas a cadmio por porcentaje de prevalencia de disfunción renal

Cumulative exposure (CumExp)($\mu\text{g}/\text{m}^3$ -years)	Mean Cum exp	Number people	Percent dysfunction ¹
< 359.....	131	3	1.1
359- < 1,710.....	691	7	9.2
1,710- < 4,578.....	3,460	10	23.3
4,578- < 9,458.....	6,581	10	32.3
9,458- < 15,000.....	12,156	5	31.2
< 15,000.....	21,431	5	50.0

¹ Porcentaje de disfunción = número con disfunción dividido por número en esa categoría de exposición por 100.

En su estudio, Jarup señaló que sobre las bases de los datos de otros estudios de la relación entre cadmio en el aire y disfunción renal, se ha estimado que la exposición a una concentración de cuarto de trabajo promedio de $50 \mu\text{gCd}/\text{m}^3$ por 10 años resultaría en una prevalencia de proteinuria tubular de 10%. La prevalencia correspondiente encontrada en el estudio de Jarup es sólo 4%, (95% CI = 2%-8%), lo que también es algo menos que la prevalencia informada por Kjellstrom en un estudio anterior de la misma fábrica (Ex. 4-47). Jarup sugiere varias posibles explicaciones de por que la prevalencia de proteinuria tubular es más baja en su estudio que en los otros.

Primero, los estudios anteriores eran todos sección transversal significado que solo los trabajadores empleados en un cierto punto en el tiempo fueron incluidos. Este estudio por Jarup incluyó a todos los trabajadores empleados por más de tres meses en la fábrica. Los cómputos de la concentración

acumulativa de cadmio aerosuspendido tomó en cuenta las condiciones variantes a exposición a través del tiempo, y el estudio incluyó a trabajadores con bajas exposiciones acumulativas. Además, este estudio tenía más información sobre la prevalencia de la disfunción renal entre los trabajadores retirados, aunque los datos sobre los trabajadores retirados no fueron evaluados separadamente.

Segundo, los otros estudios eran relativamente pequeños, mientras que el estudio Jarup es uno de los más grandes. Esto significa que los intervalos de confianza computados para la prevalencia observada en los otros estudios debe ser amplia. De acuerdo a Jarup, la consecuencia de esto es que aún si las variaciones pueden parecer grades entre los varios estudios, probablemente no haya diferencias significativas entre las relaciones dosis-respuesta informadas en los varios estudios.

Tercero, el estudio Jarup fue conducido en una fábrica de baterías mientras que los otros estudios se llevaron a cabo en otros ambientes industriales, tales como fundiciones, donde la fracción de polvo respirable es probablemente significativamente más alta. Jarup sugirió que esto pudiera afectar los resultados de su estudio. Sin embargo, dado que probablemente no haya diferencias significativas entre las relaciones dosis-respuesta informadas en los varios estudios, el efecto de distribuciones de tamaño de partícula puede ser un factor relativamente trivial en la etiología de la disfunción renal. Otro factor que puede haber afectado los niveles de β_2 -M entre estos trabajadores es el método usado para recoger y manejar muestras de orina. Los autores no informaron si las muestras eran in situ o de 24 horas, o cuál era el pH de orina por muestra de β_2 -M. Si las muestras de orina fueron recogidas durante un período de 24 horas con un pH menor de 6.0, es más probable que la β_2 -M hubiera sido degradada y resultara en niveles erróneamente bajos de β_2 -M. Si se usó muestras in situ y el pH no fue ajustado, entonces la β_2 -M también habría sido degradada.

El Dr. Gunnar Spang, quien trabaja para una organización médica que provee servicios de salud ocupacional a un gran fabricante de baterías de NiCd sueco, y quien fue co-autor de este estudio, testificó en la vista. El sometió comentarios post-vista sobre el número de casos, por categoría de exposición acumulativa, que, en su opinión, fueron casos asociados con exposiciones de cadmio (Exs. 58 y 80). Sus comentarios alteran algo los hallazgos. (Ver la Tabla V-4)

TABLA V-4 Exposiciones acumulativas de cadmio aerosuspendido de por ciento de prevalencia de disfunción renal

Cumulative exposure (CumExp)($\mu\text{g}/\text{m}^3$ -years)	Mean Cum exp	Number people	Percent dysfunction ¹
< 359.....	1,31691348066e+2	29955	0
0359- < 1,710.....	3		2.6
1,710- < 4,578.....			20.09
4,578- < 9,458.....			29.0
9,458- < 15,000.....			31.2
> 15,000.....			50.0

¹ Porcentaje de disfunción = número con disfunción dividido entre el número en esa categoría por 100.

El declaró que en el grupo de dosis más baja con dosis media = $131 \mu\text{g}/\text{m}^3$ -años, ningún caso estuvo relacionado con cadmio. Así, el índice de respuesta en este grupo sería cero, según opuesto a 1.1% informado por Jarup et al. Para los grupos de dosis restantes, los índices de respuesta serían como sigue: 2.6% para grupo con una dosis media = $691 \mu\text{g}/\text{m}^3$ -años; 20.9% para el grupo con dosis media = $3460 \mu\text{g}/\text{m}^3$ -años; 29% para el grupo con dosis media = 6581; 31.2% para el grupo con dosis media = 12156; y 50% para el grupo con dosis media = 21431. Así, de acuerdo con el Dr. Spang, aún existe una curva dosis-respuesta, pero la curva dosis-respuesta es menos pronunciada que la curva descrita por Jarup. También, de acuerdo al Dr. Spang, para una exposición de 45 años de alrededor de $77 \mu\text{g}/\text{m}^3$, una quinta parte de los trabajadores tendrían proteinuria tubular. Sin embargo, para trabajadores con exposiciones de alrededor de $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$, durante una vida de trabajo de 45 años, la prevalencia de la disfunción renal sería alrededor de 2.6% de acuerdo al Dr. Spang, según opuesto a 9.2%, indicado por Jarup. Dr. Spang testificó que varios trabajadores en esta planta tenían cálculos renales, pero fue incapaz de determinar si la prevalencia era mayor que la de la población general (Tr. 7/17/90, página 217).

En resumen, los trabajadores con proteinuria tubular tenían una dosis de serie de CdB proporcionalmente más alta que sus compañeros sin disfunción renal, pero con la misma dosis acumulativa de cadmio en aire. Algunos trabajadores serán más sensibles que otros, i.e., su entrada de cadmio será mayor que la de otros trabajadores, y, a exposiciones más bajas, tendrán proteinuria tubular. (Ver la sección VI-Avalúo de Riesgo Cuantitativo).

v. *Elinder et al.*, (Ex. L-140-45). Elinder condujo un estudio de 58 varones y dos mujeres trabajadores expuestos a cadmio empleados al menos cinco años antes de 1978 en una fábrica que producía refrigeradores, radiadores y termopermutadores en Suecia. La planta empezó a usar soldeos que contenían cadmio en 1955, pero la planta fue demolida y se construyó una nueva planta en 1973. Para 1978, todo el lugar de trabajo había sido seriamente contaminado y hubo de ser repintado y renovado para reducir las exposiciones a cadmio en el lugar de trabajo. Desde 1978, no se usa productos que contengan cadmio en esta planta. No hubo datos de la planta disponibles antes de 1976.

Se midió la β_2 -M en orina utilizado un método de radioinmunoensayo (RIA), Phadebas, desarrollado por Pharmacia. La noche antes del examen físico se pidió a cada persona que ingiriera alrededor de cuatro gramos de bicarbonato de soda (Samarin). Esto se hizo con el propósito de producir un pH que excediera a 5.6 en la muestra de orina mañanera del día siguiente porque la β_2 -M se degrada en orina ácida.

No se incluyó grupo de control; de acuerdo con Elinder la concentración normal de cadmio y β_2 -M en orina y sangre ha sido bien documentada. Basado en la literatura los autores seleccionaron 300 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr, el porciento más alto 95-97.5 para la excreción urinaria de β_2 -M entre personas sin disfunción tubular, como el límite superior normal.

La exposición de cada individuo a cadmio fue evaluada por un grupo de cuatro personas (un

representante de la compañía, uno de los empleados y dos de la inspección de trabajo local), quienes tenían conocimiento de las condiciones previas en la planta y del tipo de trabajo realizado por cada trabajador durante todo el período en que el cadmio estuvo en uso.

La exposición fue clasificada en cuatro categorías: alta, media, baja y no exposición a cadmio. Antes de 1955 y después de 1978 no hubo exposición alguna a cadmio. Basado sobre las mediciones en 1976, se asumió que la alta, media y baja exposición era alrededor de 0.5, 0.15, y 0.05 mg/m³, respectivamente. El número de años que cada trabajador había estado ocupado en actividades que le daban alta, media, baja o ninguna exposición fueron registrados. Se estimó una dosis acumulativa para cada trabajador expresada en miligramos por metro cúbico-años (mg/m³-años).

Elinder categorizó la disfunción renal sobre los niveles de β₂-M en "proteinuria ligera" (β₂-M > 300 μg/g Cr) o "proteinuria pronunciada" (niveles de β₂-M > 1,000 μg/g Cr). Entonces usó estas dos categorías de disfunción renal para evaluar la relación entre años de exposición y prevalencia β₂-microglobulina. Los resultados de este análisis, presentados en la Tabla V-5, indican que según aumentan los años de exposición, la prevalencia de proteinuria ligera y más pronunciada aumenta.

TABLA V-5 Prevalencia de β₂-Microglobulina en relación a los años de exposición a cadmio

Years of exposure	Slight proteinuria ¹ No. (percent) ²	Pronounced proteinuria ³ No. (percent) ⁴
4 to 7.....	1 (6)	0 (0)
8 to 13.....	6 (46)	3 (23)
14 to 19.....	6 (46)	5 (38)
>20.....	11 (65)	6 (35)
Todos.....	24 (40)	14 (23)

¹ Número de personas en esa categoría; β₂-300 μg/g Cr < 1000 μg/g Cr.

² El porcentaje es el número de casos de proteinuria ligera dividido por el número total de personas con el número correspondiente de años de exposición

³ Número de personas en esa categoría; β₂.1000 μg/g Cr.

⁴ El porcentaje es el número de casos de proteinuria más pronunciada divididos entre el número total de personas con el número correspondiente de años de exposición.

Fuente: Elinder et al., (Ex. L-140-45).

Cuando el cadmio en orina y la proteinuria fueron evaluados, se encontró una estrecha relación. En una excreción de cadmio urinario que exceda a 10 μg/g Cr, la proporción de casos de excreción de β₂-M que excedía a 300 μg/g Cr (proteinuria ligera) fue 88% y la proporción que excedía a 1000 μg/g Cr (proteinuria pronunciada) fue 75%.

Elinder evaluó la relación entre la edad y los años de exposición. La prevalencia de β_2 -microglobulinuria (β_2 -M) estuvo aumentada en los trabajadores con edad mayor de 59, sugiriendo que la edad era un confusor potencial en el avalúo de la relación entre dosis y respuesta. Para examinar el rol de la edad en esta relación, Elinder ajustó un modelo de regresión múltiple que relacionaba la excreción de β_2 -M urinaria a la edad y la dosis acumulativa usando el modelo:

$\text{Log}(\beta_2\text{-M}) = [a \times \text{edad}] + [b \times \text{dosis acumulativa}] + [c]$. Elinder concluyó que la dosis estaba relacionada con β_2 -M-U, mientras que la edad no. En análisis subsiguientes, cuando los trabajadores de más de 59 años fueron incluidos, la prevalencia de β_2 -microglobulinuria aún aumentó con el número de años de exposición, con la dosis acumulativa estimada, y el cadmio urinario. Así, Elinder concluyó que la edad no es un factor confusor importante en este estudio.

El grado de disfunción renal también estuvo relacionado con la exposición acumulativa a cadmio y a CdU. La Tabla V-6 muestra que la exposición acumulativa a cadmio, la prevalencia de proteinuria ligera y más pronunciada aumenta según la exposición aumenta. Ciertamente, la Tabla V-6 sugiere que hay un riesgo de 19% de desarrollar proteinuria tubular (β_2 urinaria > 300M/g Cr) a una dosis acumulativa de cadmio de menos de aproximadamente $22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ durante una vida de trabajo de 45 años ($1 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 3/45 \text{ años} = 22.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Si las exposiciones estaban entre 22 y $44 \mu\text{g}/\text{m}^3$ durante un periodo de exposición de 45 años, el riesgo aumenta a 32%.

TABLA V-6.-Prevalencia de β_2 -Micro-globulina en relación a la exposición acumulativa a cadmio

Cum exposure (mg/m ³ -yrs)	Slight proteinuria ¹ No. (percent) ²	More pronounced proteinuria ³ No. (percent) ⁴
<1.....	3 (19)	0 (0)
1 to <2.....	7 (32)	4 (18)
2 to <3.....	4 (44)	3 (33)
3 to <5.....	<5 (62)	4 (50)
≥.....	5 (100)	3 (60)
Todos.....	24 (40)	14 (23)

¹ Número de personas en esa categoría; $\beta_2 > 300 \mu\text{g}/\text{g Cr} < 1000 \mu\text{g}/\text{g Cr}$.

² El porcentaje es el número de casos de proteinuria ligera dividido por el número total de personas con el nivel correspondiente de exposición acumulativa.

³ Número de personas en esa categoría; $\beta_2 > 1000 \mu\text{g}/\text{g Cr}$.

⁴ Porcentaje es el número de casos de proteinuria más elevada dividido por el número total de personas con el nivel correspondiente de exposición acumulativa.

Fuente: Elinder et al., (Ex. L-140-45).

Finalmente, la Tabla V-7 muestra que para CdU, igual edad y exposición acumulativa a cadmio, la prevalencia de proteinuria ligera y más pronunciada ambas aumentan según aumenta el CdU. La Tabla V-7 indica que el CdU sobre 15 µg Cd/g Cr esta asociado con riesgos muy altos de disfunción renal (82% para niveles de β₂-M sobre 1000). (Para discusión adicional de este estudio ver la Sección VI-Avalúo de Riesgo Cuantitativo).

TABLA V-7.-Prevalencia de β₂-Microglobulina en relación a los niveles de cadmio en la orina

CdU (µg Cr)	Slight proteinuria ¹ No. (percent) ²	More pronounced proteinuria ³ No. (percent) ⁴
<2.1.....	1 (7)	0 (0)
2.1 to ≤5.1.....	3 (25)	0 (0)
5.1 to ≤10.1.....	6 (33)	2 (11)
10.1 to ≤15.1.....	4 (80)	3 (60)
> 15.1.....	10 (91)	9 (82)
Todos.....	24 (40)	14 (23)

¹ Número de personas en esa categoría; β₂> 300 µg/g Cr, 1000 µg/g Cr.

² El porcentaje es el número de casos de proteinuria ligera dividido por el número total de personas con niveles correspondientes de CdU.

³ Número de personas en esa categoría, β₂>1000 µg/g Cr.

⁴ El porcentaje es el número de casos de proteinuria más pronunciada dividido por el número total de personas con niveles correspondientes de CdU.

Fuente: Elinder et al., (Ex.L-140-45).

vi. *Mason et al.* (Ex. 8-669-A). Mason condujo una investigación detallada de la función renal entre 75 trabajadores varones con al menos un año de empleo como bronceadores de cadmio en una facilidad de producción de aleación de cobre y cadmio en el Reino Unido. Setenta y cinco trabajadores no expuestos que parearon con los trabajadores expuestos en edad, sexo, y status de empleo, sirvieron como controles. Aunque no estaban pareados individualmente para historial de fumar, la proporción de no fumadores actuales, pasados, y no fumadores fue similar entre los trabajadores expuestos y los controles según era el número de años-paquetes fumados. Sólo 11 trabajadores expuestos estuvieron empleados en la producción de aleación al tiempo del estudio; para muchos de los trabajadores expuestos, la exposición ocupacional había cesado algunos años antes de que se comenzara el estudio.

La evaluación médica para ambos grupos de trabajadores incluyó un cuestionario, un examen médico, análisis de sangre y orina, y mediciones in vivo de niveles de cadmio en riñones e hígado mediante activación de neutrón prompt-gamma. La proteína fijadora de Retinol (RBP), fue medida usando el avalúo inmunsorbente de ligado a enzima (ELISA), y la β_M fue medida con un juego de β₂-M microprueba Phadebas, de Pharmacia.

La mediciones de cadmio en aire de la fábrica habían sido tomadas entre 1951 y 1983. Los datos de muestreo personal y de área estuvieron disponibles desde 1964 a 1983. Las exposiciones antes

del 1964 fueron estimadas después de discusión con médicos de salud ocupacional, higienistas ocupacionales, representantes de la gerencia y de la fuerza de trabajo, y tomaron en cuenta cambios en la producción y ventilación. Se usó cuestionarios y datos de la planta para obtener el historial de exposición de cada trabajador. Se calculó un índice de exposición sumado los productos de la longitud del tiempo empleado en un nivel de exposición particular multiplicado por el nivel de exposición.

Se encontró aumentos significativos en la excreción urinaria de albúmina, RBP, β_2 -M, N-acetyl-B β -glucosaminidasa (NAG), fosfatasa alcalina, gamma-glutamyl transferasa, y disminuciones significativas en la reabsorción renal de calcio, urato, y fosfato en el grupo expuesto en comparación al grupo de referencia. Las mediciones de creatinina de índice de filtración glomerular (GFR), creatinina en el suero y β_2 -M indicaron una reducción en GFR en la población expuesta. Muchos de estos indicadores de función glomerular y tubular estuvieron significativamente correlacionados con el índice de exposición acumulativa y con la carga de cadmio en el hígado.

La RBP fue el marcador biológico elegido para medir la función renal. La RBP no estuvo relacionada con la edad en la población no expuesta. La 95ma percentila superior para BP urinaria calculada para la población no expuesta, 40 $\mu\text{g}/\text{mmol Cr}$ o 356 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$, fue el nivel usado para definir a los trabajadores con proteinuria tubular. La frecuencia de la proteinuria tubular en los trabajadores expuestos, agrupados de acuerdo al índice de exposición acumulativa, está presentada en la Tabla V-8.

TABLA V-8 Prevalencia de la disfunción renal por exposición acumulativa a cadmio

Exposición acumulativa ¹	Número normal ²	Número anormal ³	Porcentaje anormal
< 500.....	96	5	4.9
> 500 a <1000.....	14	0	0.0
> 1000 a <1500.....	3	5	62.5
> 1500.....	4	20	83.3

¹ Exposición acumulativa medida en $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-año}$.

² Normal medido por Proteína Fijadora de Retinol (RBP) < 40 $\mu\text{g RBP}/\text{mmol Cr}$.

³ Anormal medido para Proteína Fijadora de Retinol(RBP) > 40 $\mu\text{g RBP}/\text{mmol Cr}$.

Mason usó un modelo de regresión lineal de dos fases para retrogradar una variedad de marcadores químicos en exposición acumulativa de cadmio y en cadmio en el hígado para

identificar un punto de inflexión que significaba un nivel umbral sobre el cual ocurren cambios en la función renal. (La adecuación de este y otros modelos está discutida adicionalmente en la Sección VI -Avalúo de Riesgo Cuantitativo). La proteína urinaria total, proteína fijadora de retinol, albúmina y β_2 -M todo sugiere un umbral a alrededor del mismo nivel de exposición acumulativa de 1100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -año, mientras que los cambios en la reabsorción tubular de urato y fosfato sugieren un umbral de exposición acumulativa más alto.

En 1991, Hartley and Mason 1991 (Ex. 150) extendieron el estudio Mason para incluir un análisis de seguimiento de los efectos de exposición a cadmio sobre los cambios de índice de filtración glomerular (GFR). En este estudio, recientemente sometido para la publicación, se evaluó seis indicadores de función glomerular. Estos incluyeron tres variables de filtración glomerular (β_2 -M en suero, creatinina en suero, y clarificación de creatinina), y tres estimados diferentes de clarificación de creatinina). La población expuesta fue dividida en cinco grupos de aproximadamente igual tamaño sobre las bases de exposición acumulativa a cadmio: 0-250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años, 500-1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años, 1000-3300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años y más de 3300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años. El intervalo de 95% sencillo en la población referente fue usado como el punto de separación para resultados normales y anormales con respecto a cada variable de filtración glomerular. Para estas variables correlacionadas a la edad, la ecuación que representa los límites de predicción un extremo de la regresión con edad fue usada para indicar normalidad o anormalidad. De este modo puede esperarse una frecuencia de anormalidad de 5% en la población referente. Los resultados están presentados en la Tabla V-9.

TABLA V-9.-Frecuencia de anormalidad para variables de filtración glomerular por ciento de anormalidad por tipo de indicador de GFR

Cum. Exp. $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -yrs.	β_2 S	Cr. S	Cr. Cl	Gault	Hull	Mawer
Control.....	6	5	5	3	3	3
< 250.....	6	6	6	6
250 a 500.....
500 a 1000.....	22	22	14	8	14
1000 a 3300.....	24	24	28	18	12	18

>3300.....	60	54	32	46	40	46
------------	----	----	----	----	----	----

Las relaciones dosis-respuesta y dosis-efecto fueron observadas a través de alcance de exposiciones encontradas, con una disminución significativa en GFR en exposiciones a cadmio mayores de 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años. Los resultados muestran una tendencia hacia el aumento de anormalidad en los seis indicadores de GFR usados, con exposición a cadmio mayor de 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años.

vii. *Thun et al.*, (Ex. 19-43-B). Thun condujo un estudio de función renal entre trabajadores en una fundición de cadmio en Denver, Colorado. La fundición recupera el cadmio del polvo de las “cámaras de recuperación”, un producto de desperdicio de las fundiciones no ferrosas. El cadmio del polvo de la cámara de recuperación es refinado subsiguientemente a metal de cadmio u óxido de cadmio y sulfito de cadmio altamente purificado. 45 trabajadores varones participaron en el estudio. 17 de estos eran trabajadores de producción y dos eran trabajadores asalariados empleados en la fundición al tiempo del estudio. De los restantes 26, 18 eran antiguos trabajadores de producción a largo término y ocho eran antiguos trabajadores de producción a corto termino. 32 trabajadores varones de hospital con similar edad, trasfondo étnico y geográfico sirvieron como controles.

Para estimar la exposición acumulativa a cadmio de cada trabajador, se ligo los historiales de trabajo detallados a los datos de higiene industrial recopilados durante 1976 y las mediciones actualizadas de la compañía durante 1985. La longitud del tiempo pasado en un departamento particular fue multiplicada por el nivel de exposición a cadmio estimado en ese departamento. La suma de estos productos representa la exposición acumulativa o dosis del trabajador, ajustada para uso de respirador según descrito por Smith (Ex. 4-64). Los trabajadores de esta fundición fueron sujetos en un número de estudios de los efectos a la salud del cadmio, y puede hallarse una descripción más detallada de sus exposiciones en la discusión de la carcinogenicidad del cadmio en la sección de Efectos de Salud de este preámbulo.

Se pidió a los trabajadores que llenaran un cuestionario, proveyeran unas muestras in situ de orina y sangre, y tomaran una prueba de función pulmonar. Menos de los trabajadores del cadmio fumaban que los controles (38% vs. 44%, $p=0.6$), y de aquellos que fumaban, los trabajadores informaron que fumaban menos paquetes que los controles (14.6 vs. 22.1, $p=0.29$). Los índices de función tubular renal incluyeron excreción urinaria de β_2 -M, proteína fijadora de retinol (RBP), calcio, y fosfato. Se llevó a cabo análisis adicionales para evidencia de lesión tubular e índice de función glomerular (GFR). La β_2 -M urinaria fue medida mediante radioinmunoensayo (Farmacia), y para estadarizar para volumen de orina, los resultados fueron corregidos a microgramo de analito por gramo de creatinina. El nivel de plomo en la sangre también fue medido. Los niveles de pH de orina no fueron informados.

Los trabajadores fueron clasificados como teniendo función renal anormal si se cumplía cualquiera de las siguientes condiciones: β_2 -M.486 $\mu\text{g}/\text{gr Cr}$; Creatinina serosa.1.4 mg/dl; RBP > 321 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$;

reabsorción tubular de fosfato (TRP) < 69.4%; o, reabsorción tubular de calcio (TRC) < 97.56%. Los límites para TRP y TRC son el nivel de confianza de 95% superior de la media geométrica de estos marcadores estimados de la población de control. Los límites para β_2 -M RBP, y creatinina son el nivel de confianza de 95% superior de la media geométrica de estos marcadores estimados de la población de control. Thun encontró que 24 de los 45 sujetos de estudio (53%) sufrían de alguna anomalía renal. Además, Thun informó que dos de los 32 controles (6) eran anormales por esta definición (comunicación personal, 11/91). Los resultados de este estudio están en la Tabla V-10.

TABLA V-10.-77 participantes, estudio de fundición de cadmio ¹

	Cadmium Workers	Unexposed	P value
Número.....	45	32
Edad(mean±SD).....	54.4+15.5	50.1+13.0	0.2
Percent Hispanic.....	58%	16%	0.0001
Percent Current Smokers.....	38%	44%	0.6
Pack-years (mean±SD).....	14.6 (19.8)	22.1 (29.4)	0.29
Years Cadmium Work (GM, range).....	19 (1-38)	0
Cumulative Exposure (mg/m ³ /days) ²	604 (0-5383)	0
Blood Cadmium, µg/l(GM±SD).....	7.9+2.0	1.2+2.0	<0.0001
Urine Cadmium, (µg/gr Cr)(mean±SD).....	93.+6.9	0.7+0.7	<0.0001
β -2 in urine, (µg/gr Cr)(GM±SD).....	470 (4.4)	190 (1.6)	0.0001
RBP in urine, (µg/gr Cr)(GM±SD).....	266 (7.3)	88 (1.9)	0.0012
Systolic BP, (mm Hg)(GM±SD).....	134 (1.14)	120 (1.14)	0.0004
Diastolic BP, (mm Hg)(GM±SD).....	80 (1.13)	73 (1.13)	0.002
Blood Lead, (µg/dl)(GM±SD).....	11.9+1.8	8.3+1.4	0.0013

¹ Exs. 8-670 y 19-43-B

² Convertido a µg/m³-años. (Thun Ex. 63), multiplicado mg/m³ por 1000 y dividiendo 365, o (604 por 1000 dividido por 365=1655 dividido por 45=36.8) 1,655 µg/m³-años; o 36.8 µg/m³ por 45 años.

Se informó varias condiciones médicas con más frecuencia por los trabajadores del cadmio que por los controles, incluyendo piedras en el riñón (18% vs. 3%, p=.07), enfermedad prostática (20% vs. 6%, p=.09), diabetes (18% vs. 3%, p=.07) e hipertensión (38% vs. 16%, p=.03).

La relación entre exposición acumulativa y la prevalencia de varias anomalías renales fue examinada, y se observó una relación dosis-respuesta. La prevalencia de anomalías renales aumentó con la exposición acumulativa a cadmio con múltiples anomalías renales aparentemente propio en personas con exposición acumulativa > 300 mg/ m³-día (o 822 µg/m³-años lo que es equivalente a una exposición de 18 µg/m³ durante una vida de trabajo de 45 años). (Ver la Sección VI Avalúo de Riesgo Cuantitativo).

viii. *Sumario.* A continuación un sumario de los hallazgos principales de estos siete estudios. Para exposiciones acumulativas hasta 500 µg/m³-años, la prevalencia de disfunción renal alcanzó de 4% a 32%; para exposiciones acumulativas sobre 500 a 1000 µg/m³-año, la prevalencia de disfunción renal alcanzó de 9% a 66%; y para exposiciones acumulativas sobre 1,000 µg/m³-años, la

prevalencia de disfunción renal alcanzó de 21% a 55%.

Tomados juntos, los datos de los siete estudios parecerían refutar la posición de un número de comentaristas en relación a que nivel de cadmio representa un nivel "seguro". Por ejemplo, el Dr. Kazantzis ha establecido que la exposición a 20 a 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de cadmio por ocho horas diarias por 45 años (900 a 1350 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años) es el nivel de no-efectos-observados para efectos renales (Ex. 19-43A). De parte del Consejo de Cadmio, el Dr. Spang ha testificado que los trabajadores no tendrán disfunción renal si sus exposiciones acumulativas a cadmio son hasta 900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años (lo que es equivalente a 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ por 45 años). El Dr. Spang citó la norma de Suecia de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para cadmio respirable como adecuado para evitar la disfunción renal (Tr. 7/17/90, p.217). El Dr. Bond, quien dirige el programa de vigilancia médica de dos manufactureros de compuestos de cadmio en los Estados Unidos, cuestionó los resultados de los estudios que muestran disfunción en exposiciones a cadmio relativamente bajas. El no estuvo de acuerdo con la definición de patología usada en estos estudios. El Dr. Bond declaró que un 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PEL sería razonable y no resultaría en daño renal significativo (Ex. 119).

A pesar de las opiniones de estos médicos eminentemente calificados, otra evidencia en el expediente indica que el nivel de exposición que ellos proponen como "seguro", 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ por 45 años, (900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -años), resultaría en una alta prevalencia de disfunción renal, en exceso de 10% (Exs. L-140-50; 4-47; 4-27; L-140-45). OSHA también señaló que el médico sueco Dr. Elinder declaró que las reglamentaciones propuestas por OSHA son mejores que las reglamentaciones actuales de Suecia (Ex. 55) Finalmente, aunque la Agencia reconoce la objeción del Dr. Bond a la definición de patología usada en estos estudios, OSHA está impresionada por la consistencia de la definición de patología usada por los varios investigadores en sus estudios que han sido publicados en publicaciones revisadas por sus pares.

Los Drs. Thun, Elinder, y Friberg revisaron estos siete estudios ocupacionales juntos y concluyeron que los estudios podían compararse y juntarse a pesar del hecho de que varían en tamaño, en los criterios usados para definir disfunción renal, y en la cantidad de información de exposición disponible. El juntar los datos de los siete estudios les permitió a los autores obtener un estimado de la prevalencia de disfunción entre trabajadores con bajas exposiciones a cadmio. En la mayoría de los estudios, el número de trabajadores con pequeñas exposiciones era muy pequeño para obtener un estimado de prevalencia confiable, y por lo tanto, estos trabajadores tenían que ser combinados con trabajadores con niveles de exposición altos.

Los resultados de los análisis juntos están presentados en la Tabla V-11.

TABLA V-11. Estudios ocupacionales que relacionan la disfunción renal con la exposición acumulativa a cadmio¹

Estudio	N	Prevalence ² at exposures ³			
		100 to 199	200 to 299	300 to 399	400 to 499
Ellis, 1985.....	82	0/3		0/3	2/3
Thun, 1989.....	45	0/2	0/4	0/2	0/1
Falck, 1983.....	33		1/3	½	0/7
Kjellstrom, 1977.....	⁴ 240				
Jaup, 1988.....	440	1/110	1/35	1/25	0/20
Elinder, 1985.....	60			0/2	0/1
Máson, 1988.....	75	2/10	0/6	0/8	1/2
Pooled Data (%).....		2.4%	4.2%	4.8%	8.8%

1 Fuente: Thun, M.J., Elinder, C.G., Friberg, L., "Scientific Basis for an Occupational Standard for Cadmium," *Am. J. Ind. Med.*, 20: 629-642, 1991, (Ex. L-140-50)

2 Prevalencia=número diagnosticado como que tiene disfunción renal en una categoría de exposición específica comparado al número total de trabajadores en esa categoría de exposición.

3 Exposiciones=en unidades de $\mu\text{gCr}/\text{m}^3\text{-años}$.

4 Incluido en Jarup.

La prevalencia de disfunción renal entre trabajadores con exposiciones acumulativas entre 100-199 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-años}$, fue 2.4%. Para trabajadores con exposiciones acumulativas entre 200-299 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-años}$, la prevalencia fue 4.2%. Para trabajadores con exposiciones acumulativas entre 300-399 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-años}$, la prevalencia fue 4.8%. Para trabajadores con exposiciones acumulativas entre 400-499 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-años}$, la prevalencia fue 8.8%.

Thun et al. también trazó la prevalencia observada de cada uno de los siete estudios por exposición acumulativa. Los datos muestran un patrón similar entre dosis y respuesta para cada uno de estos estudios. La prevalencia de disfunción renal aumentó marcadamente en las exposiciones acumulativas sobre 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-años}$. En todos los estudios excepto Jarup, la prevalencia de disfunción renal fue alrededor de 10% cuando las exposiciones acumulativas alcanzaron sobre 450 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-años}$.

c. *Otros estudios.* No todos los estudios epidemiológicos sobre los efectos renales del cadmio que fueron sometidos al expediente tenían grades cohortes o datos de dosis adecuados para evaluar la relación entre exposición y disfunción. No obstante, estos estudios son útiles para evaluar la relación entre una variedad de marcadores biológicos y la disfunción renal. Específicamente, estos estudios pueden ser usados para evaluar la eficacia de una variedad de marcadores biológicos como una determinación de la concentración crítica del cadmio que induce a disfunción renal.

i. *Evaluación de Riesgos a la Salud de NIOSH de la Gates Nickel-Cadmium Battery Plant (Ex. 128).* El Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH), condujo dos estudios médicos de trabajadores expuestos a polvos de níquel y cadmio en una planta de baterías de níquel-cadmio en EEUU. El primer estudio fue hecho en febrero de 1989 y fue completado por 39 trabajadores varones en las áreas de galvanizado y galvanizado prensado de la planta, donde hay potencial para exposición a altos niveles de cadmio. Un grupo de 36 varones, seleccionados

por la compañía y que se pensó que no tenían exposición a cadmio, sirvieron como controles. El segundo estudio fue hecho en octubre de 1986 y fue completado por 91 trabajadores en áreas con alta o baja exposición a cadmio, pero mínima exposición a níquel.

Ambos estudios conllevaron la administración de un cuestionario, medida de estatura, peso, y presión sanguínea; y la recolección de muestras de la primera orina de la mañana y muestras de suero en ayunas. El cuestionario recogió información sobre edad, historial de diabetes, hipertensión, fumado, uso de drogas anti-inflamatorias no esteroides, y exposiciones ocupacionales previas a cadmio, plomo y solventes. No se proveyó información sobre el pH de las muestras de orina, o de como fueron recogidas y manejadas.

En el primer estudio, los marcadores biológicos seleccionados para evaluar la función renal incluyeron fósforo, β_2 -M y RBP urinario, que fueron estandarizados para creatinina para ajustar las variaciones en orina. Los niveles fueron considerados anormalmente altos si excedían a la media aritmética más dos desviaciones estándar en la población no expuesta, estandarizado para creatinina.

Los marcadores biológicos usados en el segundo estudio fueron similares a aquellos usados en el primer estudio, excepto que la excreción urinaria de β_2 -M no fue medida. Otros índices de función tubular renal usados en el segundo estudio incluyeron la excreción urinaria de calcio y glucosa. Los valores de referencia de laboratorio para los límites normales de B2-M y proteína total fueron B2-M urinaria $< 300 \mu\text{g/litro}$ y proteína total $< 135\text{mg/l}$. Para RBP los valores de referencia fueron menos claros y cubrieron un gran alcance de niveles, por ejemplo, RBP urinaria $< 30\text{-}190 \mu\text{g/l}$ o $0\text{-}406 \mu\text{g/l}$.

Los datos de exposición que fueron provistos por la compañía señaló NIOSH que traen varias preguntas. Una de estas es si las exposiciones, que fueron informadas como TWAs de ocho horas, en verdad representaban TWAs de ocho horas. La compañía informó a NIOSH que para compensar sus turnos de trabajo normales de 12 horas, la compañía modificó el PEL de OSHA reduciéndolo en 33%. Otro problema fue que debido a la falta de consistencia en terminología de estación de trabajo, fue necesaria la recopilación manual considerable de los datos computarizados para reconstruir el historial de exposición de cada trabajador. Finalmente, NIOSH creyó que las practicas de trabajo actuales pudieran haber diferido de las informadas en las impresiones.

No se observó diferencias consistentes en proteínas urinarias entre el grupo expuesto a cadmio y el grupo no expuesto en ninguno de los estudios. Más aún, los niveles de cadmio en el aire acumulativo según calculado por los datos de exposición provistos por la compañía no mostraron una relación significativa con cualquier medida de función renal usada en esta investigación. En ambos estudios, sin embargo, los análisis de los trabajadores expuestos a cadmio con niveles CdU mayores de $10 \mu\text{g/g Cr}$ (23% en el primer estudio y 28% en el segundo estudio), comparado con aquellos con menos de $10 \mu\text{g/g Cr}$ claramente sugiere que el grupo con niveles más altos de CdU tienen elevaciones modestas de proteínas urinarias.

En el primer estudio, 3 de los 39 trabajadores expuestos a cadmio (8%), demostraron evidencia de disfunción renal inducida por cadmio. Dos de estos trabajadores tenían niveles elevados de solo albúmina en la orina, mientras que el tercero tenía niveles elevados de β_2 -M y RBP también. En el segundo estudio, tres de los 91 trabajadores expuestos a cadmio (3%), tenían niveles elevados de albúmina urinaria, pero ninguno tenía niveles elevados de RBP urinaria. En comparación, de los 69 trabajadores en ambos estudios sin exposición o con exposición baja, ninguno tenía evidencia de niveles anormalmente altos de proteína urinaria.

La posibilidad de disfunción glomerular fue sugerida en el primer estudio por una media ligeramente más alta de creatinina en suero en el grupo expuesto que en el grupo de control. NIOSH señaló que cuando se considera que el grupo no expuesto era significativamente más viejo que el grupo expuesto, la diferencia en creatinina serosa puede actualmente ser mayor que la informada.

Los autores de NIOSH concluyeron que la disfunción renal inducida por cadmio es evidente en este estudio de población. También hallaron que los efectos subclínicos tales como aumentos significativos en niveles medios de las enzimas tubulares urinarias N-acetyl-Bd-glucosaminidasa (NAG; $p=.05$) y alanina aminopeptidasa (AAP; $p=.02$), son aparentes en los trabajadores expuestos a cadmio con niveles CdU sobre $10\mu\text{g/g}$ Cr comparado con aquellos bajo este nivel.

ii. *Lauwerys et al*, (Ex. 8-718). Lauwerys condujo un estudio de 11 trabajadores empleados en una pequeña fábrica en Bélgica que usaba o producía óxido de cadmio, metal de cadmio, sulfito de cadmio, y varias sales de cadmio. Los trabajadores fueron observados por 13 meses. Aunque la fábrica empleó solo siete trabajadores en el lado de la producción, Lauwerys fue capaz de seguir a un total de 11 trabajadores porque cuatro trabajadores abandonaron la planta y se contrató a cuatro nuevos empleados durante el período de estudio.

La concentración total de cadmio en el aire en varias localizaciones de trabajo fueron muy altas. Los valores medios alcanzaron de 110 a $2125\mu\text{g}/\text{m}^3$. La dependencia de los dispositivos de protección personal fue mínima; los autores notaron que solo un trabajador usó una máscara durante el trabajo. En vista de la práctica higiénica de los trabajadores, los autores consideraron que la ingestión de cadmio puede haber tenido un rol en la exposición general.

Durante el período de observación se tomó 150 muestras personales de aire. Cada período de muestreo duró de dos a nueve horas. Los niveles de cadmio en el aire muestreados en esta fábrica alcanzaron de 88 a $14,232\mu\text{g}/\text{m}^3$ con la mediana general, media y error estándar de 565, 1119, y $125\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente. Omitiendo el resultado más extremo ($14,232\mu\text{g}/\text{m}^3$), los valores alcanzaron desde 88 a $6276\mu\text{g}/\text{m}^3$ con mediana general, media y error estándar de 563, 1031, y $90\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente.

La concentración de cadmio en la sangre y la orina de los trabajadores fueron medidas. Debido al cambio de empleados y al alto grado de colaboración requerido de los trabajadores (muestreo repetido de sangre y orina), no fue posible estudiar a todos los trabajadores durante la misma longitud de tiempo. De la otra mano, Lauwerys consideró que el frecuente cambio de empleados es una ventaja para este tipo de estudio porque permitió el seguimiento de trabajadores recientemente contratados.

Se realizó una evaluación de función renal para cada uno de los trabajadores actuales (n=8). Para hacerlo, se recogió la orina durante un período conocido de tiempo (usualmente de cuatro a cinco horas). El volumen de orina fue medido, y 10 ml fueron inmediatamente transferidos a un tubo que contenía 1 ml de 0.4 mol/litro de amortiguador de fosfato, con un pH de 7.6. Estas muestras fueron almacenadas a -20 grados C y la B2-M fue medida usando el radioinmunoanálisis (RIA), Phadebas, de Pharmacia. Las alícuotas de orina fueron tomadas para la determinación de creatinina, proteinuria total, amino aciduria, y algunas actividades enzimáticas (B-galactosidasa, lactato fosfatasa alcalina, hidrogenasa, total, y ácido fosfatasa resistente a tartrato, y catalasa). El volumen restante fue entonces almacenado a 4 grados C con 0.1% de azida de sodio como preservativo hasta ultrafiltrarse para electroforesis y cuantificación de proteínas individuales (orosomucoid, albumin, transferrin, y IgG). También se tomó una muestra de sangre para determinar el nivel de creatinina y las mismas actividades enzimáticas y proteínas específicas en plasma como en orina. A pesar de la gran dispersión de resultados individuales, Lauwerys estableció que para la mayoría de los trabajadores expuestos por más de 250 días, los niveles promedio de cadmio en orina eran similares. La media general de nivel de cadmio fue 161 $\mu\text{g/g Cr}$ con un error estándar de 9 $\mu\text{g/g Cr}$, no depende del tipo de exposición. Todos menos uno de estos trabajadores estuvieron expuestos principalmente a óxido de cadmio. El que no estuvo expuesto a óxido de cadmio estuvo expuesto a sulfuro de cadmio.

De acuerdo con Lauwerys, los resultados de este estudio indican que una exposición integrada de 1500 a 3000 $\mu\text{g/m}^2$ año lleva a disturbios renales y/o lesiones renales. Lauwerys también concluyó que los trabajadores cuya exposición es tal que el CdU nunca excede a 15 $\mu\text{g/g Cr}$ no desarrollarían lesiones renales.

Para evaluar los mecanismos mediante los cuales el cadmio es tomado por la sangre y orina en nuevos trabajadores, Lauwerys estudió a cuatro nuevos trabajadores. Un trabajador fue seguido por 30 días. Este trabajador, quien usaba respirador, fue expuesto a polvos y sales de óxido de cadmio (las concentraciones medias de cadmio en aire fueron $1829 \mu\text{g/m}^3 \pm 528$; el nivel de exposición medio fue $1167 \mu\text{g/m}^3$). Este trabajador exhibió un aumento mucho menor de concentración de cadmio en sangre y orina que los otros tres nuevos trabajadores. Lauwerys indicó que este trabajador estaba mejor motivado a seguir las prácticas de higiene (lavado de manos, no fumar en el trabajo), que otros trabajadores y esto limitó su exposición.

Los resultados de monitoreo biológico para los otros tres trabajadores están representados en la

tabla V-12.

Tabla V-12. Niveles de cadmio en sangre y cadmio en orina en trabajadores nuevos expuestos en una planta productora de varios compuestos de cadmio por nivel de exposición y tipo de exposición y hábitos de fumar del trabajador.

Worker	Mean air ²	Median air ²	Smoker status ³	Exp. Type ⁴	CdB-20 ⁵	CdB-140 ⁶	CdU-20 ⁷	CdU-140 ⁸
A ₁	1329+438	6,1319e+10	S	A	302050	120120120	1,01e+08	17.2
A ₂	2043+452		S+	B				20 ¹⁰
A ₃	2031+263		NS	B				25

¹ de revisión visual de cifras (Ex. 8-718).

² µg Cd/m³

³ S=fumador<1 paquete/día; S+=fumado>1 paquete/día; NS=no fumador.

⁴ tipo principal de exposición: A=humo y polvo de óxido de cadmio; sales de cadmio; B=polvo de óxido de cadmio;

⁵ niveles de cadmio en sangre después de aproximadamente 20 días de exposición, en µgCd/litro de sangre entera.

⁶ niveles de cadmio en sangre después de aproximadamente 140 días de exposición, en µgCr/litro de sangre entera.

⁷ niveles de cadmio en orina después de aproximadamente 20 días de exposición en µCd/gramo de creatinina.

⁸ niveles de cadmio en orina después de aproximadamente 140 días de exposición, en µgCd/gramo de creatinina; promedio de cuatro muestras tomadas en los días 130, 140, 142, y 144;

⁹ promedio de dos muestras tomadas en los días 10 y 24;

¹⁰ promedio de muestras tomadas en los días 138 y 146 de exposición.

En relación al cadmio en los niveles de sangre, Lauwerys concluyó que después de comenzar la exposición, la concentración de cadmio en la sangre aumenta linealmente hacia arriba hasta 120 y luego se nivela. Kjellstrom (1977, referenciado en el Ex. 8-718) halló una evolución similar de concentración de cadmio en sangre con el tiempo entre los trabajadores recientemente expuestos a un nivel de polvo de cadmio mucho más bajo, alrededor de 50 µg/m³. Kjellstrom informó, sin embargo, que el nivel de estado estable (alrededor de 3 µg/100 ml) era cinco veces más bajo que el hallado en los trabajadores del estudio Lauwerys.

Los hallazgos de Kjellstrom no son sorprendentes, dado el hecho de que la contaminación de cadmio en la planta Lauwerys era significativamente más alta que la de la fábrica de baterías de níquel-cadmio investigada por Kjellstrom (1977). Se puede concluir que cuando se alcanza el equilibrio, el nivel de cadmio en la sangre es un buen indicador de la entrada promedio durante meses recientes. Esto también fue confirmado por Lauwerys mediante el hallazgo de que en tres trabajadores, los niveles de cadmio en la sangre medidos antes y después de un periodo de ausencia de cuatro semanas no fue significativamente diferente.

El Dr. Lauwerys calculó las regresiones lineales entre la duración de la exposición y los niveles de cadmio en la sangre entre las varias fases identificadas (dos para sangre). Ya que los niveles de cadmio en la sangre de los trabajadores expuestos por más de 120 días son mayormente una

reflexión de la exposición. El Dr. Lauwerys esperaba que no se hallaría correlación significativa entre la duración de la exposición y los niveles de cadmio en la sangre durante la fase 2. La relación observada entre el cadmio en la sangre y la exposición en la fase 2 no fue estadísticamente significativa. Así, los niveles de cadmio en la sangre reflejan las exposiciones recientes, pero si las exposiciones han sido muy altas, no disminuía significativamente, al menos durante cuatro semanas.

En relación al cadmio en la orina, Lauwerys (Ex. 8-718) concluyó que la interpretación de los datos sobre orina es ciertamente menos directa que para sangre. Para empezar, la función renal de los trabajadores debe tomarse en consideración, ya que se sabe que las lesiones renales pueden estar asociadas con la excreción aumentada de cadmio.

El Dr. Lauwerys calculó las regresiones lineales entre la duración de la exposición y los niveles de cadmio en orina para las varias fases identificadas (cuatro para orina).

El Dr. Lauwerys propuso la siguiente hipótesis para explicar la evolución de la concentración de cadmio en orina hallada durante este estudio. En trabajadores recién expuestos a altos niveles de cadmio, las fases 1 y 2 son concomitantes con un rápido y marcado aumento de carga corporal de cadmio probablemente asociada con una inducción de metalotioneína. Según este proceso de enlace se satura progresivamente, ocurre un aumento más pronunciado en la concentración de cadmio en (fase 3), la cual eventualmente, si la alta exposición persiste, será mayormente un reflejo del reciente consumo de cadmio (fase 4), ante que un indicador de la carga corporal. El Dr. Lauwerys señaló que el comienzo de la segunda fase, durante la cual los sitios de ligadura de cadmio se vuelven progresivamente saturados corresponde a una concentración urinaria de cadmio de aproximadamente $15\mu\text{g/g Cr}$. Esto sugeriría que siempre que el nivel no exceda en los trabajadores varones expuestos a cadmio la saturación de todos los sitios enlazadores de cadmio no se ha alcanzado aun. Si el enlace que ocurre en la fase 2 es un verdadero proceso de desintoxicación, lo que el Dr. Lauwerys indicó aun no se ha confirmado, se esperaría que los trabajadores cuya exposición es tal que el cadmio en orina nunca exceda a $15\mu\text{g/g Cr}$ no desarrollarían lesiones renales. Esta hipótesis esta de acuerdo con las observaciones clínicas previas de Lauwerys de señales de daño renal en algunos trabajadores que excretaron más de $15\mu\text{gCd/gCr}$ (Lauwerys et al. 1974). Por lo tanto, para varones adultos ocupacionalmente expuestos a cadmio, Lauwerys propuso un umbral biológico tentativo de $10\mu\text{g Cd/g Cr}$ en orina. La validez de esta propuesta está confirmada por la correlación entre CdU y cadmio en el riñón hallado en 309 trabajadores belgas cuyo cadmio en riñón fue medido in vivo mediante activación de neutrón. Se halló una concentración de cadmio en la corteza renal de entre 200 y 250 ppm, considerado como el nivel crítico, corresponde a una concentración CdU de aproximadamente 10 a $15\mu\text{g Cd/g Cr}$ (Roels et al. 1979).

Sin embargo, el Dr. Lauwerys declaró que debe enfatizarse que este umbral biológico esta propuesto sólo para varones adultos ocupacionalmente expuestos a cadmio y no aplica

necesariamente a otros grupo de la población general, por ejemplo, mujeres después de la menopausia y niños, cuya sensibilidad al cadmio sería diferente.

Los hallazgos de Lauwerys concuerdan con los de De Silva (Ex. 8-716) quien señaló que las concentraciones de cadmio urinario suben y bajan con la exposición, probablemente con una dilación de varios meses.

iii. *Roels et al.* (57-K). Roels estudió los efectos del cadmio en trabajadores varones empleados en una de las dos plantas belgas de zinc-cadmio. Se incluyó a doscientos sesenta y cuatro (264) trabajadores en el análisis. De estos, 236 eran empleados activos (Grupo A), y 28 estaban retirados o habían sido removidos de los trabajos donde tenían exposición a cadmio (Grupo R). Para evaluar la contaminación de cadmio en las plantas, las concentraciones de cadmio fueron medidas con muestras de aire estáticos en cada uno de los sitios de trabajo principales. En una planta, las concentraciones de cadmio alcanzaron de tres a $67 \mu\text{g}/\text{m}^3$, y en la otra planta, alcanzaron de 5.8 a $168 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Cuando se condujo monitoreo en la zona de respiración de los trabajadores, estos niveles fueron mucho más altos.

Para cada trabajador, las concentraciones de cadmio en el hígado y en el riñón fueron medidas in vivo mediante análisis de captura de neutrón de rayos gamma usando el sistema de medición transportable desarrollado por la Universidad de Birmingham, U.K. El cadmio en la sangre y cadmio, B₂-M, albúmina, proteína total, y calcio en la orina también fueron medidos. Para cada muestra de orina se transfirió un alícuota de 5 ml a un tubo que contenía un estabilizador con un pH de 7.6 y almacenado a -20 grados C hasta que se midieron los niveles de β_2 -M y albúmina. La β_2 -M fue medida mediante radioinmunoensayo usando la prueba de microglobulina Phadebas desarrollado por Pharmacia.

Se consideró que los trabajadores tenían función renal anormal si su total de proteínas urinarias excedía a 250 mg/g Cr, si su β_2 -M excedía 200 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr, o si su albúmina excedía a 12 mg/g Cr. Estos criterios fueron derivados de un grupo de 88 trabajadores no expuestos cuyos niveles de cadmio urinario estaban bajo 2 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr.

Ciento cuarenta y nueve (149) de los trabajadores activos estaban dedicados a trabajos no relacionados directamente a la producción de cadmio y se halló que estos trabajadores tenían función renal normal. Los restantes 87 trabajadores activos estuvieron envueltos en la producción de cadmio diariamente, y de estos, 15 (17%) tenían señales de disfunción renal.

El examen de las distribuciones de frecuencia acumulativas y las correlaciones entre los varios parámetros biológicos en diferentes subgrupos llevó a los autores a las siguientes conclusiones: (a) La carga no es muy diferente entre los subgrupos; (b) CdB mayormente refleja exposiciones recientes a cadmio en ausencia de daño renal inducido por cadmio; (c) CdU sigue la carga de cadmio del cuerpo pero no aumenta proporcionalmente mucho más en trabajadores con disfunción

renal particularmente cuando hay presente señales de disfunción tubular; y (d) el cadmio en el hígado es proporcional a la duración e intensidad de la exposición a cadmio en trabajadores sin, tanto como con, disfunción renal. Los autores del estudio también concluyeron que el cadmio cortical renal no difiere entre los trabajadores de cadmio con y sin disfunción renal, pero la observación sobre la cual esta conclusión pueda ser explicada mediante una disminución progresiva de cadmio en la corteza del riñón después del comienzo del daño renal.

Los resultados de esta investigación apoyan el concepto de una concentración crítica de cadmio en la corteza del riñón debe alcanzarse antes de que ocurra la disfunción. Esa concentración se halló que alcanza de 160 a 285 ppm en este estudio. Cuando la concentración crítica excede a 285 ppm en este estudio la probabilidad de que todas las personas muestren señales de disfunción renal son muy altas. Este estudio también demostró que en ausencia de disfunción renal, el CdU está correlacionado con la carga corporal de cadmio ($r = 0.59$), pero el CdB no lo está.

Sobre las bases de las interrelaciones entre cadmio en el hígado, cadmio en la corteza renal, CdU, y otros indicadores biológicos de la función renal, Roels concluyó que la probabilidad de desarrollar disfunción renal inducida por cadmio entre trabajadores del cadmio varones parece ser muy baja cuando el nivel crítico de CdU de $10 \mu\text{g/g Cr}$ no es regularmente excedido. Este nivel de CdU correspondió a una carga corporal de cadmio de 160 a 170 mg.

iv. *Roels et al.* (Ex. 12-38A). Con el propósito de evaluar el significado de los cambios renales tempranos inducidos por exposición crónica a cadmio, Roels condujo un estudio de 23 trabajadores retirados en dos fundiciones no ferrosas en Bélgica. Estos trabajadores habían sido removidos de trabajos que conllevaban exposición a óxido de cadmio como polvos y emanaciones (Ex. 57-K). Habían sido removidos de exposición ya fuera porque su nivel de $\beta_2\text{-M}$ en orina excedía a $300 \mu\text{g/l}$ ($n=18$), o porque el nivel de RBP en orina excedía a $300 \mu\text{g/l}$ ($n=17$). Además, ocho trabajadores tenían niveles de albúmina en la orina en exceso de 20 mg/l . Al tiempo de la remoción de la exposición a cadmio, las concentraciones de creatinina en suero eran normales en 18 trabajadores ($<13 \text{ mg/l}$), marginalmente elevadas en tres trabajadores (entre 13 y 14 mg/l), y significativamente elevadas en dos trabajadores ($>20 \text{ mg/l}$).

La duración promedio de exposición ocupacional a cadmio fue 25 años para estos 23 trabajadores con un alcance desde seis a 41.7 años. Los trabajadores habían sido removidos de exposición hacia seis años en promedio antes de su primer examen de seguimiento. La edad media en el primer examen de seguimiento fue de 58.6 años con un alcance de 45.5 a 68.1 años. Durante cada uno de los cinco estudios de seguimiento conducidos anualmente, se interrogó a los trabajadores sobre su status de salud y consumo de drogas y se tomó muestra de sangre venosa (20 ml) y orina (100 ml). Los resultados de los cinco estudios de seguimiento anuales fueron incluidos en la Tabla V-13.

TABLA V-13. Características y parámetros biológicos de 23 sujetos varones con señales de cambios renales inducidos por cadmio, quienes fueron removidos de exposición por seis años: Sumario de los estudios de seguimiento de cinco años

Característica	Primero	Segundo	Tercero	Cuarto	Quinto
CdU ¹	22.2±2.9	16.0±2.2	15.5±1.6	15.6±2.0	18.0±2.9
CdB ²	14.3	11.8	10.1	9.3	9.7
B ₂ U ³	1292	1260	1684	1918	1743
RBP ⁴	1146	801	829	1396	1351
CrU ⁵	1.37	1.23	1.52	1.34	1.48

¹ Cadmio en orina, media ± SEM, µg/litro de orina.

² Cadmio en sangre, ug/litro de sangre entera.

³ Beta 2 microglobulina en orina (µgB2/g Cr), estandarizado a los gramos de creatinina dados en la fila 5.

⁴ Retinol Fijador de Proteinas en orina (µgRBP/g Cr), estandarizado a los gramos de creatinina dados en la fila 5.

⁵ Creatinina en orina (µg/litro).

Este estudio por Roels confirmó que la proteinuria inducida por cadmio es irreversible. Para los 23 trabajadores, los niveles de RBP, β₂-M, y albúmina urinaria, los cuales estaban significativamente elevados al tiempo del primer estudio siguiente a la remoción de la exposición, no habían retornado a los niveles normales cinco años más tarde. Además, el estudio halló la actividad de la fosfatasa alcalina serosa significativamente aumentada durante el período de seguimiento de cinco años, lo que puede reflejar una interferencia de cadmio con el metabolismo del hueso, posiblemente secundario a una reducción en la conversión de 25-hidroxicolecalciferol a 1,25- dihidroxicolecalciferol por el riñón. El hallazgo más importante, sin embargo, fue un aumento significativo a través del tiempo en los niveles de creatinina y β₂-M en suero que indicaría una reducción progresiva en el índice de filtración glomerular (GFR), a pesar de la remoción de la exposición.

Roels estimó que la GFR disminuyó en promedio por 31 ml/min/1.73 m² en los trabajadores que el estudio durante el seguimiento de cinco años. Basado sobre el trabajo de otros, Roels declaró que en un alcance de edad 45 a 75, la declinación esperada durante cinco años normalmente no excedería a 6.5 ml/min/1.73m². Para cada uno de los trabajadores en el estudio, la reducción en su GFR estimada fue, en promedio, alrededor de cinco veces mayor que este nivel esperado. Interesantemente, no era más pronunciado en trabajadores con función renal afectada al comienzo del estudio que en aquellos con señales subclínicas de daño renal.

v. *Roels et al.* (Ex.149). En este estudio, Roels buscó determinar si una dosis interna de cadmio que aún no haya inducido a microproteinuria pudiera afectar la capacidad de reserva de filtración del riñón. La dosis interna de cadmio estuvo reflejada por la concentración de cadmio en la orina. La microproteinuria fue definida como un aumento significativo en la excreción urinaria de varias proteínas del plasma: β₂-M > 300 µg/g CR o RBP > 300 µg/g Cr, o albúmina > 15 mg/g Cr, o una combinación de estos. Los sujetos en este estudio fueron 108 trabajadores en dos fundiciones de zinc-cadmio en Bélgica con exposición ocupacional a cadmio. Para ser incluidos en este estudio, los trabajadores expuestos debían haber estado expuestos a cadmio por un año sin

interrupción y tener una excreción de más de 2 $\mu\text{g CdU/g Cr}$. También, no podían haber estado expuestos a otras nefrotoxinas conocidas.

Ciento siete (107) trabajadores sin exposición ocupacional a cadmio sirvieron como controles. Para calificar como control, el trabajador no debía haber estado nunca expuesto ocupacionalmente a nefrotoxina alguna. El nivel de cadmio en la orina de un control se requirió que estuviera bajo 2 $\mu\text{g/g Cr}$ y que no hubiera señal de microproteinuria. Los trabajadores controles estuvieron pareados lo más cercanamente a los trabajadores expuestos en edad, y se tuvo cuidado de que ambos grupos tuvieran características socioeconómicas (educación, salario) y ambientales (lugar de residencia) similares.

Se dio un cuestionario ocupacional y médico detallado a cada participante en el estudio. Además, los datos de los hábitos alimenticios de cada trabajador durante la semana previa al estudio fueron recogidos. Para ser incluido en los análisis estadísticos finales, los participantes en el estudio deben haber cumplido escrupulosamente con el protocolo de estudio que les requería abstenerse de tomar analgésicos, y sus historiales médicos no deberían mostrar condición patológica alguna que pudiera influenciar la función renal. Durante los 30 minutos anteriores a la prueba de línea de base, se tomó una muestra de orina in situ (100 ml). Se transfirió inmediatamente un alícuota de 4 ml a un tubo que contenía 0.4 de amortiguador de fosfatasa, pH 7.6, y fue mantenido a -20 grados C hasta que se realizó el análisis de $\beta_2\text{-M}$, RBP, y albúmina. Estas proteínas fueron medidas por evaluaciones automatizadas dependientes de la aglutinamiento de partículas de látex.

Debido a que los cambios tempranos en función glomerular no pueden ser detectados por la medición de GFR basal, Roels desarrolló una prueba para evaluar la capacidad de filtración de reserva del riñón y para detectar cualesquiera cambios renales inducidos por el cadmio. Para hacer esto, Roels definió la reserva de filtración como la diferencia entre la GFR de línea de base y la GFR máxima inducida por un estímulo adecuado tal como una carga oral aguda de proteínas o una infusión de amoniácidos. La CFR máxima durante tal estimulación representaría así la máxima capacidad de filtración. Cuando la prueba de Roels fue aplicada a sus sujetos de estudio, los resultados confirmaron la observación en varios estudios de que la declinación relacionada con la edad de la CFR de línea de base y máxima está acelerada en los trabajadores varones con microproteinuria inducida por cadmio.

Otro análisis fue realizado para trabajadores con menos de 50 años de edad y sobre la edad de 60 años. Hubo proteinuria presente en 20 trabajadores de cadmio, todos mayores de 60 años. También se halló, sin embargo, que la carga reanal de cadmio que aún no haya causado proteinuria no obstaculiza la capacidad de reserva de filtración de riñón.

En conclusión, este estudio indica que la declinación relacionada con edad de la CFR de línea de base y máxima está exacerbada en la presencia de microproteinuria inducida por cadmio. La investigación apoya el estimado previo de Roels de la concentración del efecto umbral de CdU (10

$\mu\text{g/g Cr}$), lo que tiene la intención de evitar la microproteinuria en los trabajadores varones expuestos a cadmio. Roels señaló que esta conclusión, sin embargo, no puede ser extrapolada a la población general porque hay indicadores de que en una población masculina ocupacionalmente activa, la influencia del trabajador saludable puede llevar a la subestimación del riesgo de cadmio para otros grupos de la población general. También, los trabajadores sensibles pueden no estar adecuadamente protegidos si los niveles de cadmio exceden a $10 \mu\text{g/g Cr}$.

vi. *Bernard y Lauwerys* (Ex. 35). Bernard y Lauwerys estudiaron a 25 trabajadores varones que habían sido removidos de trabajos con exposición a cadmio cuando se halló que tenían niveles elevados de $\beta_2\text{-M}$, RBP, o albúmina en su orina. Los niveles serosos de creatinina y $\beta_2\text{-M}$ en estos trabajadores se halló que aumentan significativamente con el tiempo. Durante un período de cinco años, el nivel promedio de creatinina en suero aumentó de 12 mg/l ($\text{SE}=1.1 \text{ mg/l}$ a 15.5 mg/l) ($\text{SE}=2.2 \text{ mg/l}$), y el nivel promedio de $\beta_2\text{-M}$ en suero aumentó de 1.89 mg/l ($\text{SE}=0.12 \text{ mg/l}$) a 3 mg/l ($\text{SE}=0.42 \text{ mg/l}$). Los niveles promedio de creatinina serosa en dos grupos de 23 controles pareados por edad después de cinco años se halló que eran 11.3 mg y 11.2 mg/l , y los niveles promedio $\beta_2\text{-M}$ para estos dos grupos se halló ser 1.9 mg/l para ambos grupos. Así, no pudo atribuirse a la edad el aumento observado en los trabajadores expuestos.