

demuestra que la mortalidad aumentada de cáncer pulmonar en esta cohorte no está confinada a los trabajadores inicialmente empleados antes de 1940. Similarmente, los resultados obtenidos por Stayner et al. no fueron consistentes con el cáncer aumentado en la cohorte como resultado de exposición a arsénico que ocurrió antes de 1940. Finalmente, aunque hay varias razones establecidas por el Dr. Schulte y el Dr. Thun en lo que respecta a por que los análisis conducidos por Thun et al. y modificados por OSHA pudieran sobreestimar el efecto de exposición a arsénico, estos estimados indican que las exposiciones a arsénico no explican la mortalidad de cáncer aumentada observada en esta cohorte. OSHA tampoco halla evidencia de exceso de fumar en la población que pudiera explicar el exceso de cáncer pulmonar. Así, OSHA concluye que el exceso en cáncer pulmonar entre los trabajadores en la cohorte Thun que fueron inicialmente empleados en o después de 1926 es improbable que se deba a exposición a arsénico a fumar cigarrillos y es más probablemente atribuible a la exposición a cadmio. Esta conclusión está fortalecida por el conocimiento de que el cáncer pulmonar ha estado inequívocamente relacionado a la inhalación de cadmio en animales.

### *Revisión de otros asuntos*

#### La baja SMR en el grupo de baja exposición de la cohorte Thun

Varios comentaristas (Exs. 38, 19-30), señalaron que la baja SMR (SMR = 53, basado sobre dos muertes de cáncer pulmonar) en el grupo de baja exposición ( $584 \text{ mg-días/m}^3$ ) del estudio Thun et al. (Ex. 4-68) y sugirió que esto era evidencia de un umbral para efecto carcinogénico del cadmio. El Dr. Thun trató este asunto en su testimonio en la vista de OSHA (Ex. 33) presentando los resultados de seguimiento hasta 1984 y calculando el número esperado de cánceres pulmonares esperados usando índices de EEUU y Colorado. Sus hallazgos con respecto al grupo de baja exposición ( $<584 \text{ mg-días/m}^3$ ) están resumidos en la Tabla VI-14. En ninguno de los otros cuatro casos el déficit en cáncer pulmonar es estadísticamente significativo. Mas aun, el análisis de cuadro vitalicio de esta cohorte por *Stayner et al.* (Ex. L-14020) demuestra que el déficit tampoco es estadísticamente significativo considerando solo a los no hispanos (1 caso observado y 3.35 esperados,  $p = 0.15$ , ver la Tabla VI-7). Mas aun, el déficit en el índice de cáncer pulmonar en el grupo de baja exposición es más pequeño cuando se usa los índices de mortalidad de Colorado (Tabla VI-14). Mas aun, según señalado por Thun (Ex. 33), varios estudios han mostrado bajos índices de cáncer pulmonar entre hispanos en el suroeste (posiblemente como resultado de fumar reducido entre hispanos) y 40% de la cohorte son hispanos mientras que en 1980 solo 6.5% de los varones de Colorado eran hispanos (USDOD, 1980). OSHA también sugiere que esto pudiera deberse al efecto del trabajador saludable. Este efecto del trabajador saludable se ve en cohortes de trabajadores debido a que el status de salud de gente que es aceptada para empleo es mejor que el status de salud de la población general usada para comparación (Ex. 50). Así, OSHA concluye que el déficit de cánceres pulmonares en el grupo de baja exposición puede ser atribuible a: 1) Fluctuación al azar, 2) el efecto del trabajador saludable, 3) diferencias entre índices de cáncer pulmonar entre EEUU y Colorado, y 4) un exceso de hispanos en la cohorte, y no indica un umbral para el efecto carcinogénico del cadmio. Similarmente, el Dr. Thun (Ex. 33) expresó la opinión de que el aparente déficit de cánceres pulmonares entre trabajadores expuestos a menos de  $584 \text{ mg-días/m}^3$  (el grupo de baja exposición) "es un artefacto de los hábitos de fumar más bajos de los

trabajadores del cadmio y no debe ser interpretado como que muestra un "nivel seguro de cadmio".

**TABLA VI. 14 - Números esperados y observados de cánceres pulmonares en el grupo de baja exposición ( $\leq 584$  mg-días/m<sup>3</sup>) de la cohorte Thun (Ex. 33) reclutados en o después de 1926**

Período de seguimiento	Valores basados en hombres blancos de E.U.		Valores basados en hombres blancos de Colorado	
	O/E <sup>a</sup>	SMR	O/E <sup>a</sup>	SMR
Durante 1978.....	<sup>B</sup> 2/3.76 (p=0.28)	0.53	<sup>B</sup> 2/2.64 (p=0.51)	0.76
Durante 1984.....	<sup>b</sup> 2/60.6 (=0.06)	0.33	<sup>b</sup> 2/4.37 (p=0.19)	0.46

<sup>a</sup>Observado/esperado.

<sup>B</sup>Probabilidad de observar dos o cánceres pulmonares o menos tiene distribución. Poisson con una media dada por el número respectivo esperado.

Análisis de control de casos de *Lamm et al.*

*Lamm et al.* (Ex. 144-7B) condujo un análisis de control de casos en la cohorte Thun. Se seleccionó tres controles por caso de esta cohorte. Los controles fueron pareados a los casos por fecha de reclutamiento y edad al reclutamiento. Las variables explicatorias fueron la exposición acumulativa a cadmio, historial de fumar cigarrillos, y "status de exposición a arsénico en la planta al tiempo del reclutamiento."

*Lamm et al.* estratificó su período de exposición a cadmio por período de reclutamiento (pre-1926, 1926-1939 y 1940-1969). Dentro de cada período la exposición media acumulativa a cadmio la exposición era casi igual entre casos y controles (razón de exposición-casos/controles-fue 0.99, 1.05, y 0.91, por los tres períodos de reclutamiento, respectivamente). Entre aquellos de los cuales estaba disponible el historial de fumar (72% de los casos y 57% de los controles), la razón de probabilidad para fumar fue 8.2 (p = 0.046). *Lamm et al.* interpretó estos hallazgos como que sugieren que "la exposición acumulativa a cadmio \*\*\* no es un determinante mayor de cáncer pulmonar dentro del grupo de estudio."

*Lamm et al.* pareo para ambas la edad y la fecha del reclutamiento inicial en su estudio de control de caso. Parece probable que la fecha de reclutamiento pudiera estar significativamente correlacionada con la exposición a cadmio en este análisis porque las exposiciones a cadmio mas altas se esperaría que ocurriera en personas con períodos de empleo anteriores, ambos porque los niveles de cadmio sobre suspendido estimados fueron mas altos en años anteriores y porque las personas empleadas antes tenían mas tiempo para acumular exposición. Tal correlación pudiera encubrir cualesquiera efectos de exposición a cadmio en el estudio de *Lamm et al.* porque solo compararon las exposiciones de casos y controles para aquellos que tenían fecha de reclutamiento similar. *Lamm et al.* trajo la posibilidad de que tal "sobrepereado" pudiera haber sido la razón por la cual no había diferencia en exposiciones a cadmio entre casos y controles. Ellos señalan un alcance que existe considerable de exposiciones "en este estudio, que alcanza de alrededor de 1 a 30 mg/m<sup>3</sup> para aquellos reclutados antes de 1940 y de 0.3 a 17 mg/m<sup>3</sup> para aquellos reclutados subsiguientemente. "Sin embargo, ya que cada uno de los alcances esta determinado por las exposiciones de solo dos miembros de la cohorte (el mas altamente expuesto y el menos expuesto en cada grupo), la

presentación de estos alcances no trata adecuadamente el asunto de si la exposición a cadmio y la edad en el reclutamiento inicial están altamente correlacionados o no.

Debido a la falla potencial debida al "sobrepereado" utilizado en la metodología de *Lamm et al.*, OSHA no acepta la conclusión de este estudio de que "la exposición a particulados de arsénico y cigarrillos, en vez de exposición a cadmio, pudieran haber causado el aumento de cáncer pulmonar de estos trabajadores. "NIOSH demostró un exceso significativo de cáncer pulmonar en los grupos de exposición alta y mediana entre los trabajadores inicialmente reclutados en 1940 o mas tarde, cuando *Lamm et al.* contendió que las exposiciones a arsénico eran mas bajas (Ex. 144-8c). Similarmente, en el análisis de *Stayner et al.* (Ex. L-140-20), la magnitud de la variable de cadmio aumentó antes que disminuyo cuando controlaron el primer empleo antes o subsiguiente a 1940. Finalmente, el análisis de *Thun et al.* del impacto potencial del arsénico, según revisado y modificado por OSHA anteriormente en esta sección, indica que las exposiciones a arsénico justificarían solo una pequeña fracción del total de cánceres pulmonares observados en esta cohorte.

#### Disgregación de los datos y uso del modelo multietapa

El Dr. Thomas Starr comentó que "OSHA debería rehacer su análisis con la información persona-año individual recopilada por *Thun et al.*", "señalando que los últimos datos proveyeron solo tres puntos de datos, y están muy crudamente caracterizados por la exposición acumulativa mediana para cada categoría" (Ex. 38). El también recomendó que "OSHA debe reanalizar los datos de *Thun et al.* (Ex. 4-68) con el acercamiento del modelo multietapa dosis-respuesta utilizando un acercamiento similar al descrito por Crump y Howe (1984). "Este avalúo de riesgo por el Dr. Stayner y sus asociados en NIOSH (Exs. L-140-20, L-163) incorpora ambas de estas recomendaciones. La regresión Poison conducida por Stayner et al. dividió las personas-año en alrededor de 200 células, definidas por categorizaciones de edad, año calendario, enticidad (hispano versus no hispanos), y dosis acumulativa de cadmio. La regresión Cox conducida por Stayner et al no envolvía ningún grupo de persona-año. Finalmente, el Dr. Stayner et la., reanalizó los datos de *Thun et al.*, usando el seguimiento hasta 1984 en vez de hasta 1978 que fue informado en *Thun et al.* (Ex.4-68), basado sobre el enfoque dosis-respuesta descrito por Cramp ad Howe (1984). Estos métodos todos dieron estimados muy similares de exceso de riesgo (Tabla VI-9), y son muy similares a los estimados de OSHA (Tabla VI-12) en su avalúo de riesgo final que fueron derivados de formas mas agregadas de los datos.

#### *Resumen de avalúo de riesgo de cáncer basado sobre datos humanos y animales*

En su regla propuesta, OSHA avalúo el riesgo de cáncer de exposición ocupacional a cadmio aplicando varios modelos de avalúo de riesgo diferentes a los datos animales de *Takenaka* (Ex. 4-67) (los resultados mostrados en las Tablas VI-1 y VI-2) y aplicando los modelos de riesgo relativo y absoluto a los datos sobre seguimiento hasta 1978 de la cohorte *Thun* (resultados mostrados en las Tablas VI-3 y VI-4).

Desde que se escribió la regla propuesta, se han hecho disponibles nuevos datos significativos que impulsaron a OSHA a conducir cálculos de riesgo adicionales. *Oldiges et al.* (Ex. 8-694-D) mostró que la exposición de inhalación a varios tipos de cadmio causó tumores pulmonares en ratas hembras y machos. *Stayner et al.* (Ex. L-140-20) informó sobre seguimiento adicional de la cohorte *Thun* hasta 1984 y desarrollo nuevos estimados de riesgo de esta actualización.

OSHA mantiene que los datos sobre carcinogenicidad animal del cadmio es relativamente extenso y de alta calidad. Muestra inequívocamente que varias formas diferentes de cadmio inducen a tumores pulmonares al ser inhaladas por ratas hembras y machos. Estos datos son satisfactorios para establecer los estimados de riesgo humano de acuerdo a los métodos toxicológicos generalmente empleados por las agencias regulatorias federales, incluyendo a OSHA.

OSHA ha evaluado cuidadosamente los datos humanos de la cohorte *Thun* y la probabilidad de que el exceso de tumores pulmonares fueron causados ya fuera por fumar o por arsénico. Concluye que estos tumores es improbable que sean explicados por cualquiera de estos factores, pero con mayor probabilidad son atribuibles al cadmio. OSHA también determina que los datos de este estudio satisfacen los requisitos necesarios para obtener estimados cuantitativos de exceso de riesgo. OSHA adicionalmente concluye que los datos humanos sobre cadmio sobre la cohorte *Thun* están substancialmente fortalecidos por y corroborados por los datos animales. Primero, los datos animales muestran inequívocamente que la inhalación de cadmio puede inducir a tumores pulmonares, el mismo tipo de tumores visto en exceso en la cohorte *Thun*. Segundo, los estimados de exceso de riesgo de cáncer pulmonar obtenido de los datos de animales y de la cohorte *Thun* son un acuerdo esencial.

En su nuevo estimado de riesgos basados sobre los datos sobre animales recientemente desarrollados (Tabla VI-6), OSHA utilizó tres modelos de dosis-respuesta, todos los cuales son diferentes versiones del modelo multietapa de cáncer: el modelo multietapa *Armitage-Doll*, y el modelo multietapa *Weibull*. El modelo *Armitage-Doll* hace asunciones biológicas más detalladas en relación al efecto de exposición y siempre anticipa una respuesta lineal. Los modelos multietapa y multietapa-*Weibull* son modelos de dosis flexible que pueden asumir una variedad de formas de curva, ambas lineales y no lineales. Sin embargo, los límites de confianza superiores calculados de estos modelos serán lineales. Más aún, al aplicarse a datos con solo dos grupos de dosis (un grupo de animales tratados y un grupo de control), los modelos multietapa y multietapa *Weibull* se vuelven lineales por fallo, porque no hay suficiente información de cualquiera de las dos dosis para estimar la forma de la dosis respuesta. El modelo multietapa está aplicado a los datos cuantitativos especificando si algún animal tenía una respuesta de tumor pulmonar, y los modelos *Armitage-Doll* y multietapa *Weibull* también utilizó el tiempo en el cual se observó la respuesta.

En relación a los modelos de evaluación de riesgo de cáncer aplicados a los datos epidemiológicos,

OSHA ha revisado el nuevo avalúo de riesgo por *Stayner et al.* basado sobre el seguimiento actualizado hasta 1984 de la cohorte *Thun*, y también ha actualizado su propio avalúo de riesgo utilizando esta nueva información. *Stayner et al.* empleo los tres modelos de dosis respuesta: el modelo de potencia, el modelo experimental, y el modelo de índice relativo aditivo. Aunque los tres modelos son lineales a las exposiciones mas bajas de cadmio, tienen diferentes cantidades de no linealidad a dosis mas altas, con el modelo de potencia siendo el mas no lineal y el modelo de índice relativo aditivo siendo esencialmente lineal. Aunque el modelo de potencia dio el mejor ajuste a los datos, este modelo predijo índices irrealmente bajos de cáncer pulmonar en sujetos no expuestos y consecuentemente fue descartado por *Stayner et al.* [Este modelo también prediría riesgos de cáncer mucho mas altos que los otros dos modelos en exposiciones en el alcance que OSHA esta considerando regular ( $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ - $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).] Entre los dos modelos restantes, el modelo de índice relativo aditivo se ajusta a los datos mejor que el modelo exponencial y fue seleccionado por *Stayner et al.* como el mejor modelo de los tres para avalúo de riesgo. OSHA cree que esto es una conclusión científica razonable de los resultados de los análisis de *Stayner et al.*

El Dr. Stayner (Ex. L-163) también informó sobre los resultados de la aplicación del modelo multietapa a la cohorte *Thun* actualizada. La aplicación de este modelo a la cohorte *Thun* ha sido recomendada por el Dr. Starr (Ex. 38). Este modelo asume que la carcinogénesis pulmonar es un proceso de cinco etapas. El Dr. Stayner estimó que el cadmio afecta la tercera etapa en este proceso.

El Dr. Starr también criticó el uso de OSHA de modelos puramente lineales de riesgo relativo y absoluto. "El estableció que" hoy es casi universalmente aceptado que el proceso de carcinogénesis y la carcinogénesis química en particular, es multietapa en carácter con numerosos eventos distintivos requeridos para la conversión de células normales a células malignas. Así, el uso del modelo "one hit" (o los modelos derivables de el) para propósitos de baja dosis son completamente inadecuados."

OSHA está de acuerdo en que hay buena evidencia científica de que la carcinogénesis es generalmente un proceso multietapa. Sin embargo, OSHA está en desacuerdo con la conclusión del Dr. Starr de que un proceso multietapa es incompatible con una respuesta de dosis lineal. Es aparente que un carcinógeno afecte un proceso multietapa aumentando los índices a los cuales las diferentes etapas ocurren por una cantidad que es proporcional a la cantidad del ultimo carcinógeno presente. Si este es el caso, entonces la forma dosis respuesta es determinada principalmente por dos factores: el numero de etapas afectadas por el carcinógeno (no el numero total de etapas según implicado por el Dr. Starr), y la interacción del carcinógeno con la carcinogénesis de trasfondo. Si el carcinógeno actúa sobre una sola etapa, entonces la respuesta de dosis será lineal. Aun si el carcinógeno afecta a múltiples etapas, si su efecto es aumentar el índice de trasfondo al cual ocurran estas etapas, entonces el proceso puede aun generar esencialmente una respuesta lineal (*Crump*, 1985).

La aplicación del Dr. Stayner del modelo multietapa a los datos de la cohorte *Thun* provee evidencia directa de que el modelo multietapa es compatible con una dosis de respuesta lineal. El aplicó un modelo multietapa asumiendo cinco etapas y una de las etapas fue afectada por cadmio. Los riesgos excesivos que estimo de este modelo fueron intermedios entre aquellos que obtuvo con dos versiones del modelo de índice relativo, el cual es un modelo lineal (Tabla VI-9). En su avalúo de riesgo actualizado basado sobre el seguimiento hasta 1984 de la cohorte *Thun*. OSHA aplicó una versión lineal del modelo de riesgo relativo. OSHA determinó usando una prueba de buen ajuste (Tabla VI-11) que este modelo lineal fue es completamente compatible con los datos de respuesta de dosis de su cohorte.

Tres de diez series de datos de animales analizados por OSHA usando el modelo multietapa (Tabla VI-6), y siete de las nueve series de datos de animales usando el modelo multietapa *Weibull*, involucraron tres o mas grupos de tratamiento y por lo tanto proveyeron información sobre la forma de la curva de respuesta de dosis. En ninguno de estos diez ajustes de modelo una versión del modelo ajusta significativamente mejor que un modelo lineal. (Mas significativo de los diez valores para una prueba de partida de linealidad fue  $p = 0.17$ .) En todos menos dos de estos diez casos, el modelo de mejor ajuste fue lineal. [Aun si la verdadera respuesta de dosis es lineal, la probabilidad es solo la mitad de que el modelo de mejor ajuste a una serie de datos será lineal (*Crump et al.* 1977).] Mas aún, el modelo *Armitage-Doll*, el cual es un modelo lineal, proveyó un ajuste adecuado a las siete series de datos en los cuales había tres o mas grupos de tratamiento, basado sobre una prueba de buen ajuste "*chi-square*".

OSHA concluye que un modelo de dosis lineal es compatible con los datos humanos y animales de cáncer pulmonar en las cohortes expuestas a cadmio, y que también es compatible con los mecanismos multietapa de la carcinogénesis.

OSHA cree que el entendimiento teórico del cáncer no es suficiente para establecer inequívocamente una función de respuesta de dosis única para cáncer pulmonar inducido por cadmio. En vista de esta incertidumbre, el hecho de que los modelos lineales sean compatibles con el entendimiento teórico actual del cáncer y los datos humanos y animales sobre cadmio, y el hecho de que la aplicación inapropiada de un modelo no lineal pudiera seriamente subestimar el riesgo humano. OSHA mantiene que para ser compatible con el entendimiento científico actual de la carcinogénesis y los datos de respuesta de dosis de cadmio, y para satisfacer su mandato de proteger la salud del trabajador, OSHA debería dar particular consideración a los estimados de riesgo de cáncer obtenidos de los modelos lineales.

Entre los varios modelos lineales aplicados a los datos humanos y animales, OSHA es incapaz de seleccionar uno solo como el mas apropiado. Sin embargo, OSHA no cree que esto sea un problema serio porque los diferentes modelos lineales generalmente proveen estimados de riesgo similares al aplicarse a los mismos datos.

Todos los riesgos estimados derivados de la cohorte *Thun* (Tablas VI-9 y VI-12) están basados sobre modelos lineales. Todos los riesgos estimados derivados de datos animales (Tabla VI-6) están basados sobre respuestas de dosis lineales excepto los ajustes del modelo multietapas *Weibull* a las ratas macho de *Oldiges et al.* expuestas a emanaciones de CdCl<sub>2</sub> vas mas pequeña y veas abajo o CdO.

Comparando los estimados de exceso de riesgo de cáncer pulmonar hecha de datos pulmonares (Tabla VI-6) con aquellos hechos de datos humanos, OSHA halla que esencialmente concuerdan. Los estimados basados sobre el exceso de riesgo de cáncer pulmonar de 45 años de exposición a un alcance de TWA de 5 µg/m<sup>3</sup> de tres muertes de exceso por 1000 trabajadores a nueve muertes de exceso por 1000 trabajadores (Tablas VI-9 y VI-12). Los alcances correspondientes de muertes en exceso estimados por 1000 trabajadores de 45 años de exposición a un TWA de 100 µg/m<sup>3</sup> son como sigue:

Datos humanos: Cohorte *Thun*, 58-157 muertes en exceso; datos animales, modelo multietapa, 24-433 muertes en exceso, datos animales modelo *Armitage-Doll*, 6.8-726 muertes en exceso, datos animales, modelo multietapa *Weibull*, 37-433 muertes en exceso, 37-512 muertes en exceso.

Aunque los estimados hechos de datos animales tienden a ser algo mas altos que aquellos hechos de datos humanos, los alcances de riesgos obtenidos de cada uno de los tres modelos aplicados a los datos animales traslapan el alcance obtenido de los datos humanos. Los excesos en riesgo de exposición a emanaciones de CdO estimadas usando datos animales son algo mas pequeñas que los riesgos estimados de otras formas de cadmio: El Dr. Oberdörster hipotetizó que esto pudiera ser atribuido a una incorporación mas baja por el pulmón de las emanaciones inhaladas (Ex. 141).

Los alcances de riesgo de datos animales son mucho mas estrechos si se omite los datos de CdO. No obstante, los alcances resultantes aun traslapan los estimados obtenidos de los datos humanos.

Pudiera ser que los estimados obtenidos de los datos humanos son algo mas confiables que aquellos obtenidos de los datos animales porque los primeros no envuelven la incertidumbre de extrapolación de especies cruzadas. Sin embargo, la similaridad de los resultados de estudios humanos y animales sirve para fortalecer la confianza de OSHA en los estimados obtenidos de ambos tipos de datos.

Basado sobre los datos humanos, los estimados preferidos de OSHA del exceso de riesgo de cáncer pulmonar debido a 45 años de exposición ocupacional a cadmio son 58 a 157 muertes en exceso por 1000 trabajadores de exposición a un TWA de 100 µg/m<sup>3</sup> y de tres a nueve muertes en exceso por 1000 trabajadores de exposición a un TWA de 5 µg/m<sup>3</sup>. OSHA señala que los estimados de muertes en exceso exceden a una muerte por mil trabajadores aun a una exposición de TWA de 5 µg/m<sup>3</sup>.

## **Avaluó de riesgo para disfunción renal**

En su regla propuesta, OSHA cuantificó el riesgo de disfunción renal debido a la exposición a cadmio usando el estudio de *Falck et al.* (Ex. 4-28) de trabajadores en una planta de producción de compresores de refrigeración y el estudio por *Ellis et al.* (Ex. 4-27) de trabajadores en la fundición de cadmio en Colorado. OSHA desde entonces ha identificado cuatro estudios adicionales que contienen información útil sobre los efectos renales de la exposición a cadmio. Estos son: (1) El estudio de la cohorte *Elinder et al.* (Ex. L-140-45) de 60 trabajadores quienes habían estado previamente expuestos a cadmio mediante emanaciones y polvo de soldaduras asociados con el soldeo de cadmio; (2) el estudio de *Jarup et al.* (Ex. 8-661) de 440 trabajadores expuestos a cadmio en una planta sueca de baterías; (3) el estudio por *Mason et al.* (Ex. 8-669) de 75 trabajadores expuestos a una aleación de cobre-cadmio en una fábrica en el Reino Unido; el cual está basado sobre la misma población de trabajadores de fundición estudiados anteriormente por *Ellis et al.* Sin embargo, los datos informados por *Thun et al.* (Ex. 19-43B) no están en una forma que sea apropiada para el modelado cuantitativo y datos consecuentes de este estudio no fueron modelados por OSHA.

La Tabla VI-5 resume algunas características esenciales de estos estudios. Muchos de las diferencias están señaladas en estos estudios, incluyendo el tamaño del estudio; tipo de cadmio; tipo, extensión y calidad de datos de exposición; tipo de muestra de orina; control de muestras para pH; y definición de disfunción renal. Cada una de estas diferencias pudiera resultar en estimados cuantitativos obtenidos de estos estudios.

**TABLA VI-15.-Características de estudios de cadmio de efectos renales**

	FALCK (EX. 4-28)	ELLIS (EX. 4-27)	ELINDER (EX. L-140-45)	MASON (EX. 8-669A)	JARUP (EX. 6-661)	THUN ET AL. (EX. 19-43B)
Sitio de exposición.....	(Michigan) alambres de plata en compresores de refrigeradoras	Fundición en Colorado.....	Fábrica sueca.....	Fábrica U.K. aleación cobre-cadmio.	Fábrica de baterías sueca.	Fundición en Colorado.
Tipo de exposición.....	Emanaciones.....	Polvo, emanaciones	Emanaciones desoldadura y algún polvo.....	Emanaciones CdO	Polvo de CdO.....	Polvo, emanaciones.
Números de controles... Expuesto sin cadmio Apareado..... Tipo de muestra..... pH.....	33..... 41..... No..... Punto + 24 horas... Ajustado above 5.5...	82..... Ninguno..... Ninguno..... 24 horas..... Ajustado.....	60..... Ninguno..... Punto..... > 5.6 (bicarbonato de soda).....	75..... 75..... 1.1 por edad..... 3- hora..... Registrada.....	440..... Ninguno..... No se menciona..... Sin control.....	45. 32. No. Punto. Sin control.
Congelados de muestra. Efecto definición.....	Si..... $\beta_2 > 629$ $\mu\text{g}/\text{creatinina}$	Si..... $\beta_2 > 200 \mu\text{g}/\text{g c. or}$ proteína total > 250 mg/g creatinina.	No se menciona $\beta_2 > 300 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinina.	Si..... RBP > 89.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinina.	No se menciona..... $\beta_2 > 310 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinina.	No se menciona. $\beta_2 > 486 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinina.
Exposición.....	Datos de exposición previos no reconocidos (posiblemente 1961); la línea abrió automáticamente en 1958; desde 1961 el muestreo de aire por DIH de Michigan; total de muestras 81; no hay tendencia de tiempo para cualquiera línea; para calcular el promedio aritmético de todas las muestras de cada línea usada para calcular el tiempo ponderado de exposición.	Ocurrida 1925-1983; 858 muestras para los años 1955-1976; 187 muestras para los años 1943-1954 no usado (diferentes técnicas de medición); datos de muestreo de área se ajustaron para que representaran la exposición personal usando la razón (2:6) basada en datos de 1973-1976.	Ocurrida en 1955- 1978; 6 de área y 27 mediciones personales en 1976; 17 más en 1976-1977 después de mejoras; exposición asignada en grupo de cuatro.	Ocurrida 1926-1983; 482 muestras (la mitad muestras de área) para los años 1964-1983; las muestras de área se ajustaron con un incremento de 20% estimado para los años 1926-1963.	Muestras de aire tomadas desde 1947	La misma utilizada por Ellis et al. excepto que se actualizó para cubrir 1979-1985

En cada uno de estos estudios, se obtuvo los datos sobre la exposición acumulativa a cadmio de cada sujeto y sobre la concentración de una proteína de pequeño peso molecular en la orina [ $\beta_2$ -microglobulina o proteína enlazadora de retinol (RBP), un exceso de la cual se considera evidencia de disfunción renal. Los datos sobre los niveles de proteína en orina estuvieron

disponibles en dos formas distintas. Primero, en cada uno de los informes publicados de estos estudios, se especifico un nivel de atajo que definía el limite entre los individuos normales y aquellos con proteinuria. La información disponible en estos informes publicados fue en términos de la variable "cero-uno" que especificaba si los niveles de proteína medidos en un sujeto excedía (codificado como "uno"), o no excedía (codificado como "cero"), al nivel de atajo. Tales datos con llamados datos cuánticos. Segundo, las concentraciones no publicadas de proteínas marcadoras en la orina del estudio Mason et al. fueron puestos a la disposición de OSHA por el Sr. Mason (Ex. 12-45). Este tipo de datos son llamados datos continuos. Diferentes tipos de modelos estadísticos se requieren para estos dos tipos de datos.

La Oficina de Gerencia y Presupuesto (OMB) (Ex. 17-D) cuestiono el uso de OSHA de datos cuánticos de los estudios de *Falck et al.* y *Ellis et al.* para modelado de riesgo en la Regla Propuesta. En ambos de estos estudios, los datos estuvieron disponibles en la forma cuántica según presentado en los estudios publicados. Así, OSHA no tenía elección sobre si el uso de datos cuánticos en su modelado o el atajo usado para definir disfunción renal en estos estudios. En el modelado de riesgo a presentarse a continuación, OSHA reanaliza los datos cuánticos de los estudios de *Ellis et al.* y *Falck et al.*, y también analiza los datos de los estudios por *Elinder et al.*, *Jarup et al.* y *Mason et al.* En todos estos estudios excepto *Mason et al.* los datos estuvieron disponibles solo en una forma cuántica derivada de un atajo seleccionado por los autores originales para definir la disfunción renal. Sin embargo, ya que OSHA tenía acceso a los datos continuos no publicados del estudio *Mason et al.*, OSHA fue capaz de explorar el efecto de diferentes ceses para disfunción renal de ser analizado. (Tal análisis fue sugerido por OMB, Ex.17-D). OSHA también aplicó modelos apropiados para datos continuos a los datos continuos de *Mason et al.*

#### *Avalúo de riesgo basado sobre datos cuánticos*

En la regla propuesta, OSHA presentó estimados cuantitativos basados sobre el modelo logístico, que puede ser expresado como:

$$\text{Ln}\{P(X)/[1-P(X)]\} = a + r * \text{Ln}(X)$$

o equivalentemente,

$$P(X) = e^a * X^r / (1 + e^a * X^r)$$

donde:

Ln indica el logaritmo natural X es la exposición ocupacional acumulativa en  $\mu\text{g}\cdot\text{años}/\text{m}^3$ , P(X) es la probabilidad de disfunción renal en una persona con una exposición acumulativa a cadmio de X, y a y r son los parámetros de regresión estimados de los datos.<sup>1</sup>

<sup>5</sup> En la norma propuesta  $\beta$  se usó en lugar de r en el modelo de regresión logística. No obstante, ambas la norma propuesta y este documento también usan  $\beta$  como un parámetro de potencia en los modelos de cancer (i.e.,  $\beta$  dosis multiples acumulativa de cadmio, X en el modelo de cancer) considerando que el parámetro como  $\beta$  en el modelo de regresión logística en la norma propuesta es un parámetro de forma (i.e., dosis acumulativa, X, es aumentar  $\beta$  a la capacidad). Para evitar la confusión, el símbolo para este parámetro de forma sea cambiado a r.

Este modelo de regresión logística es un modelo ampliamente usado para modelar respuestas cuánticas (en este caso 0 = función renal normal y 1 = función renal anormal), como una función de una o más variables explicativas (en este caso exposición acumulativa a cadmio). Al usarse para definir una respuesta de dosis, como en la presente situación, provee un modelo flexible que es capaz de acomodar un amplio alcance de formas de respuesta de dosis que alcanzan desde parecido a umbral (cuando el parámetro  $r$  es mayor) a una forma que sea lineal ( $r = 1$ ) o aun supralínea ( $r < 1$ ) a baja dosis.

El modelo según formulado anteriormente no puede acomodar cualquier nivel de disfunción renal en personas sin exposición a cadmio (ya que la definición de modelo implica la restricción  $P(O) = O$ ). Sin embargo, la disfunción renal no está restringida a personas con exposición previa a cadmio. (En varios estudios el atajo usado para definir proteinuria fue ya una cuantila superior, o un límite de confianza estadísticamente superior, sobre el nivel de la proteína marcadora en sujetos no expuestos, lo que implica que un número cuantificable de sujetos no expuestos tendrían niveles urinarios sobre el cese: por ejemplo. *Mason et al.* definió su atajo como la cuantila superior de 95% sobre el nivel de la proteína enlazadora de retinol en sujetos no expuestos; consecuentemente, por definición, se esperaría un trasfondo que se acercara a 5%).

La necesidad de incorporar la respuesta de trasfondo en el modelo fue señalada por varios comentaristas. El Dr. Starr señaló este problema en su testimonio oral, haciendo notar que "debe hacerse algún ajuste en el procedimiento de análisis que justifique el índice de respuesta de trasfondo, que no es atribuible a la exposición a cadmio" (Tr.6/8/90). *ENVIRON Corp.* (Ex. 19-43G) indicó que, debido a esto (trabajadores no expuestos identificados como que tienen enfermedad renal), OSHA debe usar un parámetro de trasfondo independiente que justifique apropiadamente este falso índice de respuesta positiva. El Sr. Edwin Seeger, representando al Consejo del Cadmio, señaló que (Ex. 19-43) el Consejo cree que el estimado de riesgo de disfunción renal de OSHA está parcializado en los niveles de baja dosis porque no toma en cuenta la "incidencia normal de niveles elevados de microglobulina en la población trabajadora aun en la ausencia de exposición a cadmio."

OSHA, por lo tanto, ha modificado el modelo logístico en su avalúo de riesgo cuantitativo revisado para incluir un término de trasfondo. El modelo modificado es  $P(X) = (\delta + e^{a \cdot X^r}) / (1 + e^{a \cdot X^r})$ , donde  $\delta$  es la probabilidad de disfunción renal entre personas no expuestas a cadmio ( $\delta = P(O)$ ). De este modo, el modelo revisado es capaz de acomodar la disfunción renal en personas no expuestas a cadmio estimando un valor positivo para  $\delta$ .

Este modelo ha sido aplicado a los datos cuánticos de cinco de seis de los estudios descritos anteriormente. El estudio *Thun et al.* fue excluido porque los datos no fueron informados en una forma que respondiera a este tipo de análisis. El modelo fue ajustado a los datos de *Elinder et al.* (*Elinder et al.* Tabla II) y *Jarup et al.* (*Jarup et al.* Tabla 1), en los cuales los sujetos estaban agrupados de acuerdo a su exposición acumulativa a cadmio. Estas series de datos están listadas en la Tabla VI-16. Los datos para el estudio de *Ellis et al.* usados en el análisis fueron leídos de la

Figura 3 del estudio de *ELLis et al.* (Ex. 4-27) por OSHA y también un contratista de OSHA (Ex. 16-B). Ambas series de datos fueron analizados y se obtuvo resultados similares. Los resultados obtenidos de la lectura de OSHA están informados aquí (Ex. 4-27-A).

**TABLA VI-16.-Disfunción renal versus exposición acumulativa a cadmio de Jarup et al. (1988) y Elinder et al. (1985)**

Cumulative cadmium exposure ( $\mu\text{g}\cdot\text{years}/\text{m}^3$ )		Number with kidney dysfunction/number examined
Range	Midvalue	
<b>Jarup et al. (1988)<sup>a</sup></b>		
< 359.....	131	3/263
359 < 1710.....	691	7/76
1710 < 4578.....	3460	10/43
4578 < 9458.....	6581	10/31
9458- < 15,000.....	12,156	5/16
15,000+.....	21,431	5/10
<b>Elinder et al. (1985)<sup>b</sup></b>		
< 1000.....	500	3/16
1000- < 2000.....	1500	7/22
2000- < 3000.....	2500	4/9
3000- < 5000.....	4000	5/8
5000+.....	7500	5/5

<sup>a</sup>Definition of kidney dysfunction:  $\beta_2$ -microglobulin > 310  $\mu\text{g}/\text{g}$  creatinin.

<sup>b</sup>definition of kidney dysfunction:  $\beta_2$ -microglobulin > 300  $\mu\text{g}/\text{g}$  creatinin.

Los datos del estudio *Falck et al.* (Ex. 4-28) vinieron de la Tabla III de ese estudio. *Falck et al.* omitió tres sujetos, todos los cuales tenían B2-microglobulina en su muestra de orina in situ, de su análisis estadístico, porque uno (#14) era un diabético controlado, uno (#30) tenía un historial de infección renal, y uno (#32) era hipertenso. OSHA, sin embargo, considera que puede no ser apropiado eliminar a estos sujetos al estimar el efecto de la exposición a cadmio en la población general debido intereses del diseño estadístico/estudio y razones biológicas; (1) no esta claro de *Falck et al.* (Ex. 4-28) que las mismas reglas de exclusión fueron aplicadas a los controles; (3) tres de estas condiciones también pueden ocurrir entre personas con exposición ocupacional a cadmio y estas personas necesitan ser protegidas de los efectos adversos del cadmio también. OSHA, por lo tanto, aplicó el modelo logístico modificado a la serie completa de datos de *Falck et al.* (N = 33) así como a serie de datos reducida obtenida omitiendo los #14, #30, y #32. OSHA también hizo

un tercer análisis de la serie completa de datos en la cual el sujeto #4 (quien tenía una muestra de orina in situ elevada que no fue confirmada por una muestra de 24 horas) se considero estar afectado. OSHA señala que hay grandes diferencias entre los niveles de  $\beta^2$ -microglobulina medidos en muestras in situ y en muestras de 24 horas; los niveles de  $\beta^2$ -microglobulina en las muestras de 24 horas son hasta 200 veces mas pequeños que los niveles en las muestras in situ. Estas diferencias no están explicadas por *Falck et al.* y no se hace mención de controlar o probar el pH en las muestras de 24 horas. Así, OSHA es de la opinión de que los datos de este estudio son menos confiables para análisis cuantitativo según comparado a los datos de los estudios restantes.

*Mason et al.* uso niveles elevados de RBP para definir a los trabajadores del cadmio que se considero que tenían proteinuria de cadmio. Se uso RBP en vez de  $\beta^2$ -microglobulina porque la RBP parece ser menos sensible al pH de orina que la  $\beta^2$ -microglobulina, y porque el pH aparentemente no fue ajustado o controlado en el estudio *Mason et al.* Sin embargo, ya que OSHA tiene la intención de basar sus regulaciones sobre niveles de  $\beta^2$ -microglobulina urinaria, fue necesario que OSHA relacionará los niveles de RBP en el estudio de *Mason et al.* a los niveles correspondientes de  $\beta^2$ -microglobulina, después de los ajustes para pH.

Una regresión del logaritmo del nivel de RBP sobre el logaritmo de la concentración de  $\beta^2$ -microglobulina urinaria, restringida a las 114 muestras para las cuales el pH de orina fue 5.5 o mayor, revelado en una relación altamente significativa ( $p < 0.0001$ ) que explico una gran proporción de la variación en los datos ( $R^2 = 0.84$ ). Cuando se ejecuto el mismo análisis en las 60 muestras para las cuales el pH era menos de 5.5, aunque se obtuvo una relación altamente significativa ( $p < 0.0001$ ), la  $R^2$  fue considerablemente más pequeña ( $R^2 = 0.27$ ). OSHA concluyó de este análisis que estos datos indican que hay una relación entre los niveles de RBP y los niveles de  $\beta^2$ -microglobulina en las muestras de orina en las cuales el pH es 5.5 o mayor que puede ser usado para relacionar el nivel de 300  $\mu\text{g/g}$  creatinina, o, equivalentemente, 33.8  $\mu\text{g/mmole}$  creatinina, de  $\beta^2$ -microglobulina (usado por OSHA para definir proteinuria) a un nivel correspondiente de RBP. La ecuación de regresión obtenida, basada sobre muestras con pH de 5.5 o mas altas, fue  $\text{Ln}(R) = 0.032 + 0.88 * \text{Ln}(\beta^2)$ , donde R y  $\beta^2$  representa niveles de RBP y  $\beta^2$ -microglobulina, respectivamente, en orina medida en unidades de  $\mu\text{g/g}$  creatinina. Esta ecuación indica que un nivel de 156 $\mu\text{g/g}$  creatinina corresponde a un nivel de  $\beta^2$ -microglobulina de 300 $\mu\text{g/g}$  creatinina. Basado sobre este atajo, 15% de los referentes pareados de *Mason et al.* (11/72) sería definido como que tiene proteinuria. De la otra maño, *Mason et al.* indican que usaron la 95ma percentila superior para RBP urinaria calculada de su población referente pareada para definir a los trabajadores del cadmio que se considero que tenían proteinuria. Aunque *Mason et al.* no específica esta 95ma percentila, basado sobre los datos crudos del estudio, OSHA ha calculado esta percentila como 338  $\mu\text{g}$  de RBP por gramo de creatinina. OSHA ha conducido análisis de los datos de *Mason et al.* usando ambos de estos niveles de atajo, esto es, considerando los sujetos con niveles urinarios de RBP en exceso de ya sea 156 $\mu\text{g/g}$  creatinina (Mason 1) o 338  $\mu\text{g/g}$  creatinina (Mason 2) como que tienen proteinuria.

Ya que hay preguntas en relación a si las respuestas de dosis supralíneas son razonables para respuestas biológicas (ver, por ejemplo, *Crump*, 1985), siempre que una  $r < 1$  fuera estimado, el modelo fue reajustado con  $r$  fijado e igual a uno. Esto ocurrió solo con los datos del estudio *Jarup et al.*

OSHA hizo un total de nueve ajustes del modelo logístico, modificado para incorporar respuesta de trasfondo, a datos cuánticos de cinco estudios: los datos Elinder; los datos Ellis tres versiones de los datos Falck que envuelven cambios menores en la definición de cohorte y la designación de sujetos con proteinuria; dos ajustes a los datos Jarup, una con  $r < 1$  (Jarup 1), y uno con  $r=1$  (Jarup 2) y dos versiones de los datos Mason usando diferentes atajos para definir sujetos con proteinuria. El modelo se ajustó a los datos de los estudios de *Elinder et al.*, y *Jarup et al.* que habían sido agrupados por los autores en cinco y seis grupos de exposición, respectivamente (Tabla VI-16). En los restantes estudios el modelo se ajustó a los datos no agrupados.

**TABLA VI-17.-Resumen de ajuste de modelo logístico modificado a los datos sobre disfunción renal**

Serie datos	Parámetro estimado		
	$\delta$	$\alpha$	$r$
Elinder.....	0.215	-23.74	2.92
Ellis.....	0.040	-11.1	1.60
Falck:			
1 <sup>a</sup> .....	0.0663	-37.6	6.19
2 <sup>b</sup> .....	0.139	-55.8	7.64
3 <sup>c</sup> .....	0.0748	-56.4	7.93
Jarup:			
1 <sup>d</sup> .....	0.0	-8.0	0.81
2 <sup>e</sup> .....	0.0054	-9.6	1.0
Mason 1 <sup>f</sup> .....	0.17	-26.1	3.7
Mason 2 <sup>g</sup> .....	0.062	-18.6	2.

<sup>a</sup>Includes all 33 subjects.

<sup>b</sup>Considers subject number 4 to have dysfunction.

<sup>c</sup>Omits subjects 14, 30, 32.

<sup>d</sup>Unrestricted.

<sup>e</sup>Restriction imposed of  $r=1$ .

<sup>f</sup>Kidney dysfunction defined as  $RBP \geq 18$   $\mu$ moles/mg creatine.

<sup>g</sup>Kidney dysfunction defined as  $RBP \geq 38$   $\mu$ moles/mg creatine.

La Tabla VI-17 registra los estimados de los parámetros  $\delta$ ,  $\alpha$ , y  $r$  del modelo logístico para cada uno de los nueve ajustes a las cinco series de datos, y la Tabla VI-18 resulta los resultados de las pruebas de buen ajuste "*chi square*", aplicado a cada uno de los ajustes excepto aquellos datos basados sobre los datos de *Falck et al.* (No hubo suficientes sujetos afectados en este estudio para proveer una prueba de buen ajuste.) Aunque el modelo logístico se ajustó a los datos no agrupados de *Mason et al.* y *Ellis et al.*, los datos fueron subsiguientemente agrupados en grupos de exposición según mostrado en la Tabla VI-18 para obtener números esperados lo suficientemente

altos de sujetos afectados en cada grupo para rendir una prueba de buen ajuste valido. Según indicado por la Tabla 18, el modelo logístico modificado proveyó un buen ajuste a cada una de las series de datos. Esto indica que no hay evidencia estadística en estos estudios que el modelo de regresión logística modificado no es un modelo apropiado para modelar la disfunción renal como resultado de exposición a cadmio.

**TABLA VI-18.-Ajuste del modelo logístico a los datos sobre proteinuria renal<sup>2</sup>**

Alcance de exposición a cadmio ( $\mu\text{g}\cdot\text{año}/\text{m}^3$ )	Número de sujetos	Números de casos		Chi-square (df)	Carencia de ajuste p-value
		Observado	Esperado		
<b>Elinder (Ex. L-140(45):</b>					
0-1000.....	16	3	3.5	0.83 (2)	0.66 (NS)
1000-2000.....	22	7	6.2		
2000-3000.....	9	4	4.0		
3000-5000.....	8	5	5.6		
5000+.....	5	5	4.7		
<b>Ellis (Ex. 4-27):</b>					
5-800.....	39	8	6.7	1.2 (3)	0.76 (NS)
820-1567.....	11	4	6.3		
1600-2500.....	10	8	7.5		
3000-4900.....	8	7	7.2		
5000-6100.....	7	7	6.6		
6500-20.830.....	7	7	6.8		
<b>Jarup 1<sup>b</sup> (Ex. 8-661):</b>					
0-359.....	264	3	4.7	2.5 (3)	0.48 (NS)
359-1710.....	76	7	5.0		
1710-4578.....	43	10	8.9		
4578-9458.....	31	10	9.4		
9458-15,000.....	16	5	6.7		
> 15,000.....	10	5	5.3		
<b>Jarup 2<sup>c</sup> (Ex. 8-661):</b>					
0-359.....	264	3	3.9	4.9 (4)	0.30 (NS)
359-1710.....	76	7	4.0		
1710-4578.....	43	10	8.7		
4578-9458.....	31	10	10.0		
9458-15,000.....	16	5	7.5		
< 15,000.....	10	5	6.1		
<b>Mason 1<sup>d</sup> (Ex. 8-669A):</b>					
0.....	96	15	16.8	0.86 (2)	0.65(NS)
30-752.....	37	9	7.1		
810-1424.....	15	7	7.7		
1501-3219.....	8	8	7.0		
3752-5263.....	8	8	7.9		
6849-13,277.....	7	7	7.0		
<b>Mason 2<sup>c</sup> (Ex. 8-669A):</b>					
0-192.....	109	7	6.8	0.86 (2)	0.65(NS)
209-1414.....	38	7	7.0		

1424-3752.....	10	6	6.8		
3793-5263.....	7	7	6.5		
6849-13,277.....	7	7	6.9	0.15 (2)	0.93 (NS)

<sup>a</sup>df=grados de libertad.

<sup>b</sup>Ajuste estuvo basado en data no agrupado de Mason 1, Mason 2, ad Ellis.

<sup>c</sup> $\beta$  sin restricción.

<sup>d</sup>Restricción impuesta de  $\beta=1$ .

<sup>e</sup>Disfunción del riñón definida como RBP  $\geq 18\mu\text{moles/mg}$  creatinina.

<sup>f</sup>Disfunción del riñón definida como RBP  $\geq 38\mu\text{moles/mg}$  creatinina.

La Tabla VI-19 provee estimados de los números de casos de proteinuria por 1000 trabajadores expuestos por una vida de trabajo de 45 años en varias exposiciones de TWA de ocho horas. Los estimados en esta tabla están basados sobre riesgo extra  $\{P(X) - P(0)/ [1 - P(0)]\}$ , y los intervalos de confianza fueron computados por el método de probabilidad. Los resultados en la Tabla VI-19 de los datos Ellis y los datos Falck difieren de aquellos contenidos en la regla propuesta. La principal razón para esto es que, a diferencia del modelo usado para obtener los resultados en la Tabla VI-18, la versión del modelo logístico usado en la regla propuesta no permitió para respuesta de trasfondo. OSHA considera el modelo logístico modificado que incorpora la respuesta de trasfondo como mas apropiado.

**TABLA VI-19.-Estimado de proteinuria renal por 1000 trabajadores con 45 años de exposición ocupacional a cadmio derivado del modelo logístico modificado**

Exposición TWA de 8 horas ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Elinder (Ex. L-140(45))	Ellis (Ex. 4-27)	Falck 1 <sup>a</sup> (Ex. 4-28)	Jarup 1 <sup>b</sup> (Ex. 8-661)	Jarup 2 <sup>c</sup> (Ex. 8-661)	Mason 1 <sup>d</sup> (Ex. 8-669A)	Mason 2 <sup>e</sup> (Ex. 8-669A)
1.....	3.3E-3(0,21) <sup>f</sup>	8.7(0.27,75)	1.8E-5(0,8.1).	7.6(2.4,16).	3.2(1.3,4.6).	5.2E-3(0,0.15).	0.12(4.1E-4,4.7).
5.....	0.37(0,99)	95(14,288)	7.5E-2(0,62).	27(12,45).	16(8.3,23).	1.9(0,12).	7.0(0.29,53).
10.....	2.8(0,180)	234(69,448)	2.7(0,145).	47(25,70).	31(18,44).	24(0,80).	39(4.5,142).
20.....	21(0,305)	472(266,636)	91(4.4E3,362).	80(49,109).	60(38,85).	236(0.17,478).	186(61,354).
50.....	235(3.4E-3,555)	786(652,891)	921(485,1000).	155(112,197).	138(96,188)	899(797,1000).	696(504,860).
100.....	700(266,964)	915(802,975)	998(709,1000).	243(187,306).	242(176,316).	991(969,1000).	929(784,988).
200.....	946(691,1000)	969(890,995)	1000(857,1000)	360(276,452).	390(299,480).	999(995,1000).	987(916,999).

<sup>a</sup>basado en los 33 sujetos.

<sup>b</sup>r sin restringir (respuesta a la dosis supralínea)

<sup>c</sup>Restricción impuesta de  $r=1$ ( $\lambda\text{ineap } \delta\text{ose } \rho\text{εσtouσε}$ ).

<sup>d</sup>Disfunción del riñón definida como RPB  $\geq 156 \mu\text{g/g}$  creatinina.

<sup>e</sup>Disfunción del riñón definida como RPB  $\geq 338 \mu\text{g/g}$  creatinina.

<sup>f</sup>Los números en los paréntesis están ligados arriba y abajo en un 95%.

Algunos de los intervalos de confianza en la Tabla VI-19 son bastante amplios, lo que refleja ambos el pequeño tamaño de algunos estudios y la incertidumbre en extrapolar los resultados a exposiciones de bajo TWA. Considerando esto y las diferencias entre los estudios subyacentes (ver Tabla VI-15), estos análisis rinden resultados razonablemente consistentes. Todos los análisis predicen una alta incidencia de (24%- 99.8%) de la proteinuria en exposiciones de  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Seis de siete análisis (todos menos el análisis Mason 1), proveen estimados consistentes del riesgo

extra de proteinuria a exposiciones de cadmio TWA de 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  y 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , en el sentido de que los intervalos de confianza de 90% de todos los análisis contienen un alcance común. Esto es, con la excepción del análisis Mason 1, todos los intervalos de confianza de 90% para el riesgo extra de proteinuria en una exposición TWA de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  contiene el alcance entre 14 casos por 1000 trabajadores y 23 casos por 1000 trabajadores.<sup>2</sup> Así, dentro de los límites de variabilidad estadística, estos seis análisis son todos consistentes con un riesgo extra de proteinuria en este alcance, pero no son todos consistentes con un riesgo de proteinuria fuera de este alcance. (El límite de confianza de 95% superior para el análisis Mason 1 es 12 casos por 1000 trabajadores, lo cual es justo fuera del alcance definido por los restantes seis análisis.)

Algunas de las diferencias en estimados de riesgo de los diferentes estudios se deben a las diferentes definiciones de disfunción renal usadas en los varios estudios. Por ejemplo, considerando el riesgo de disfunción renal de una exposición TWA de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de cadmio, el riesgo más bajo obtenido del estudio *Falck et al.*, el cual empleó la definición más restrictiva de disfunción renal ( $\beta^2$ -microglobulina > 629  $\mu\text{g}/\text{g}$  creatinina [Tabla VI-15]), cuando por el contrario el riesgo más alto fue obtenido del estudio *Ellis et al.*, el cual empleó una definición de disfunción renal ( $\beta^2$ -microglobulina > 200  $\mu\text{g}/\text{g}$  creatinina [Tabla VI-15]). Otras razones para las diferencias en los estimados incluyen diferentes métodos para controlar el pH y las diferencias en la calidad y cantidad de extensión de datos de exposición y los métodos usados para estimar las exposiciones de estos datos (Tabla VI-15). Considerando estas diferencias, y también la incertidumbre en los cinco estudios debido a tamaños pequeños de muestras, OSHA cree el análisis resumido en la Tabla VI-19 presenta un cuadro de riesgo consistente de disfunción renal por exposición a cadmio. Los mejores estimados de estos análisis de riesgo de disfunción renal de 45 años de exposición ocupacional a una concentración TWA de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de cadmio están en el alcance de 14 a 23 casos por 1000 trabajadores.

*Avaluó de riesgo basado sobre datos continuos del estudio Mason et al.*

Ya que tenía acceso a los datos crudos del estudio de *Mason et al.* (Ex. 8-669A), en adición a modelado, según discutido anteriormente, OSHA fue capaz de modelar los datos continuos del estudio Mason sobre el nivel actual de RBP en la orina como una función de exposición acumulativa a cadmio. Este enfoque no requiere colapsar los datos urinarios en una respuesta si-no, y consecuentemente hacen uso más eficiente de los datos.

---

<sup>6</sup>Se define un 90% de seguridad de intervalos, cuando se combinan las ligaduras de un 95% arriba y abajo presentada en la Tabla 19.

OSHA aplicó dos tipos de modelos a los datos continuos del estudio Mason: Uno que hacia uso del pareado por *Mason et al.* de referentes a sujetos expuestos, y uno que no hizo uso de este pareado. El análisis de pareado fue aplicado a 72 parejas pareadas de sujetos expuestos y referentes. Aunque *Mason et al.* [Ex. 8-669A] informo 75 parejas en sus análisis, en los datos provistos a OSHA, faltaban los valores RBP para tres de los referentes pareados). El análisis no pareado fue aplicado a todos los sujetos expuestos y referentes registrados en los datos provistos a OSHA por el Sr. Mason para los cuales había una exposición de cadmio y un valor urinario de RBP informado (la exposición a cadmio se asumió que es cero para los referentes); este análisis incluyó a 75 sujetos expuestos y 96 referentes.

En el ajuste de modelo que hizo uso del pareado el  $\text{Log}(R_e/R_r)$  de cantidad, donde  $R_e$  es la RBP urinario de un sujeto expuesto y  $R_r$  es la RBP de un pareado referente, se asumió que tiene una distribución normal con una media a  $\alpha * (X - X_0)^\tau$  y la desviación estándar,  $\sigma$  (independiente de  $X$ ), donde

$X$  es la exposición acumulativa a cadmio del sujeto expuesto en  $\mu\text{g}\cdot\text{año}/\text{m}^3$ ,

$X_0$  es un umbral de exposición a cadmio potencial propuesto bajo el cual el cadmio no puede afectar adversamente a los riñones,

y  $\alpha$  y  $\tau$  son parámetros estimados de los datos. [A través de esta discusión, la expresión  $(X - X_0)^\tau$  se toma como cero si  $X \leq X_0$ .]

En el ajuste de modelo que no considero el pareado,  $\text{Ln}(R_e)$  se considera tener una distribución normal con una media de  $\delta + \alpha * (X - X_0)^\tau$  y la desviación estándar  $\sigma$ , donde  $\delta$  es un parámetro que representa la cantidad media de RBP en personas no expuestas a cadmio. Los restantes parámetros tienen el mismo significado que el modelo aplicado a los datos pareados.

La Tabla VI-20 muestra los resultados del ajuste de estos modelos y varios submodelos mas simples a los datos continuos del estudio *Mason et al.* Considerando los análisis aplicados a los datos no pareados, en el caso I la media del logaritmo del RBP urinaria  $\{E[\text{Ln}(R_{ne})]\}$  se asume que varié línealmente con la exposición acumulativa a cadmio; en el Caso II significa que está permitido un modelo no líneal con exposición acumulativa de cadmio (sub-líneal si  $r > 1$ , y supralíneal si  $r < 1$ ). En el Caso III se asume un umbral de  $X_0 \mu\text{g}\cdot\text{años}/\text{m}^3$  para el efecto del cadmio, el RBP urinario se asume que no sea afectado por la exposición a cadmio siempre que la exposición a cadmio sea bajo  $X_0 \mu\text{g}\cdot\text{años}/\text{m}^3$  (el valor del umbral  $X_0$  esta estimado de los datos). La media del logaritmo del RBP urinario se permite que aumente no-línealmente para exposiciones sobre la concentración umbral de cadmio  $X_0$ . Los Casos I-IV tienen significados similares en los análisis aplicados a los datos pareados.

**TABLA VI-20.-Resultados de los modelos de ajuste a los datos continuos sobre la Proteína enlazadora de Retinol (RBP)**

	Bitácora de probabilidad
--	--------------------------

Análisis basados en datos no pareados	
I. $E[\ln(R_c)] = \delta + \alpha X$ $\delta = 2.14$ ; $\alpha = 0.000687$ ; $\sigma^2 = 1.33$ .....	-24.18
II. $E[\ln(R_c)] = \delta + \alpha X_r$ $\delta = 2.04$ ; $\alpha = 0.00406$ ; $\tau = 0.803$ ; $\alpha^2 = 1.29$ .....	-21.56
III. $E[\ln(R_c)] = \delta + \alpha (X - X_0)$ $\delta = 2.14$ ; $\alpha = 0.000687$ ; $X_0 = 0$ ; $\sigma^2 = 1.33$ .....	-24.18
IV. $E[\ln(R_c)] = \delta + \alpha [(X - X_0)]^\tau$ $\delta = 2.10$ ; $\alpha = 0.0149$ ; $\tau = 0.663$ ; $X_0 = 449$ ; $\sigma^2 = 1.24$ .....	-18.58
Análisis basados en datos pareados	
I. $E[\ln(R_c/R_r)] = \alpha X$ $\alpha = 0.0000690$ ; $\sigma^2 = 3.22$ .....	-42.10
II. $E[\ln(R_c/R_r)] = \alpha X^\tau$ $\alpha = 0.00515$ ; $\tau = 0.774$ ; $\sigma^2 = 3.05$ .....	-40.22
III. $E[\ln(R_c/R_r)] = \alpha (X - X_0)$ $\alpha = 0.0000690$ ; $X_0 = 0.0$ ; $\sigma^2 = 3.22$ .....	-42.10
VI. $E[\ln(R_c/R_r)] = \alpha a [(X - X_0)]^\tau$ $\alpha = 0.147$ ; $\tau = 0.408$ ; $X_0 = 1040$ ; $\sigma^2 = 2.75$ .....	-36.37

$R_c$ —RBP urinario en un sujeto expuesto a  $X$   $\mu\text{g-año}/\text{m}^3$  de cadmio.

$R_r$ —RBP urinario en pareados.

Note: En esta expresión,  $X - X_0$  se toma como cero si  $X < X_0$ .

Sin un umbral en el modelo (Casos I y II), un modelo no lineal (Caso I) basado sobre una prueba de probabilidad de razón (Cox y Hinkley, 1974)]. El modelo no lineal de mejor ajuste es supralineal ( $\tau = 0.803 < 1$  para análisis no pareado, y  $\tau = 0.774 < 1$  para el análisis pareado). Basado sobre modelos lineales solamente (Casos I y III), los datos no proveen evidencia alguna de un umbral, porque aun si se permite un umbral en el modelo (Caso III), se estima como cero (i.e., no umbral). Sin embargo, un modelo no lineal con un umbral (Caso IV) provee un ajuste significativamente mejor que un modelo lineal sin umbral (Caso II), o un modelo lineal con umbral (Caso III). Nuevamente, el modelo de mejor ajuste es supralineal para dosis sobre el umbral ( $\tau = 0.663 < 1$  para el análisis no pareado y  $\tau = 0.408 < 1$  para el análisis no pareado). Estas conclusiones son verdaderas para los análisis basados sobre datos pareados y aquellos basados sobre datos no pareados.

El riesgo extra de proteinuria en una persona expuesta a  $X$   $\mu\text{g-años}/\text{m}^3$  esta definido como  $[P(X) - P(O)]/[1 - P(O)]$ , donde  $P(X)$  es la probabilidad de proteinuria en una personas con una exposición acumulativa a cadmio de  $X$   $\mu\text{g-años}/\text{m}^3$ . Basado sobre las asunciones modelo dadas anteriormente, puede mostrarse que para los análisis no-pareados,  $P(X)$  es dado por:

$$P(X) = 1 - N\{[\ln(338) - \delta - \alpha * (X - X_0)] / \sigma\}$$

donde  $N$  es la función de distribución normal, y 338  $\mu\text{g}/\text{g}$  de creatinina es el valor de cese para RBP en orina usado para definir proteinuria en el estudio *Mason et al.*

El modelo usado para los datos de análisis pareado proveen un estimado de la razón del nivel de RBP en un individuo expuesto en relación a lo que es su nivel de R.P. de línea de base si no

hubiera estado expuesto a cadmio. (Este valor de línea de base fue estimado por el nivel en un control pareado en el análisis pareado). En los cálculos presentados, OSHA uso 111 µg/g creatinina para esta línea de base , la cual fue el valor promedio de los 96 referentes en el estudio *Mason et al.* Consecuentemente, para el análisis pareado,

$$P(X) = 1-N\{[La(3.045)-a * (X - O)]/o\},$$

donde 3.045 = 338/111. Así, el análisis pareado estima la probabilidad de que el nivel de R.P. es alrededor de triple (3.045 ≈3).

**TABLA VI-21.-Estimado de proteinuria renal por 1000 trabajadores con 45 años de exposición ocupacional a cadmio derivado de datos continuos de Mason**

Promedio de tiempo ponderado de 8-horas exposición (µg/m <sup>3</sup> )	Modelos 1,III	Modelo II	Modelo IV
<b>Basado en Análisis sin parear</b>			
1.....	5.2	13	0
5.....	28	54	0
10.....	60	107	2.3
20.....	139	224	204
50.....	465	606	681
100.....	908	947	970
200.....	1000	1000	1000
<b>Basado en Análisis pareado</b>			
1.....	7.8	25	0
5.....	40	91	0
10.....	82	161	0
20.....	170	287	0
50.....	450	593	469
100.....	818	879	889
200.....	997	996	992

Ver Tabla 20 para la definición de modelos.

La Tabla VI-21 provee estimados de los números de casos de proteinuria por 1000 trabajadores expuestos por vida de trabajo de 45 años en exposiciones de varios TWA de 8-horas derivados de los análisis de datos continuos del estudio *Mason et al.* Los modelos I, II, y III predicen entre 28 y 91 casos de proteinuria por 1000 trabajadores expuestos a un TWA de 5 µg/m<sup>3</sup>. Estos estimados son considerablemente mas altos que aquellos en la Tabla VI-19 derivados de otras series de datos. Volviendo a los estimados en la Tabla VI-21 derivados del Modelo IV (modelo no líneal que

incorpora un umbral), basado sobre análisis pareado el modelo no predice riesgo para exposiciones de  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  o menos (Este modelo predijo un umbral de  $1040 \mu\text{g}\text{-años}/\text{m}^3$  [Tabla VI-20], el cual es equivalente a una exposición TWA por 45 años de  $1040/45 = 23 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Sin embargo, el modelo predice un muy alto riesgo de proteinuria para exposiciones ligeramente más altas que el umbral predicho (e.g., predice que 469 de 1000 trabajadores expuestos por 45 años a exposición a cadmio de  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  desarrollara proteinuria.)

Basado sobre análisis no pareado, el Modelo IV no predice riesgos para exposiciones TWA de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  o menos. (Este modelo predijo un umbral de  $449 \mu\text{g}\text{-años}/\text{m}^3$  [Tabla VI-20], el cual es equivalente a una exposición TWA de 45 años de  $449/45 = 9.98 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .) Sin embargo, este modelo del mismo modo predice un riesgo de proteinuria agudamente en aumento para exposiciones más altas que el umbral predicho (e.g., predice que 204 de 1000 trabajadores expuestos por 45 años a una exposición a cadmio de  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  desarrollara proteinuria.

Para explorar adicionalmente la relación entre exposición a cadmio y R.P. en el estudio *Mason et al.*, OSHA desarrollo tres cuadros que muestran los datos de *Mason et al.* y el ajuste de los varios modelos a estos datos. La Figura VI-1 es un cuadro de logaritmo-logaritmo de las razones del nivel de R.P. en referentes pareados versus la exposición acumulativa a cadmio. (Para las Figuras VI-1-VI-4, ver el final de la sección VI-Avaluó de riesgo cuantitativo). Esta figura muestra que hay una considerable de variabilidad en los puntos de datos sobre la curva media, no empee que modelo se use para describir la media. La Figura VI-2 es un cuadro similar para el análisis no pareado y esta trama del mismo modo muestra una considerable cantidad de variabilidad en los puntos de datos sobre las curvas medias. Para referencia visual, los valores de R.P. referentes están en cuadros a lo largo del eje vertical izquierdo en la Figura VI-2 (aunque ya que se usa una escala logarítmica para la dosis, teóricamente deben estar cuadrados infinitamente hacia el extremo izquierdo en un valor de eje-x de menos infinito). Visualmente, parece haber poca diferencia entre los ajustes de los diferentes modelos en la Figura VI-2. La Figura VI-3 es exactamente el mismo cuadro que la Figura VI-2, excepto que en la Figura VI-3 se ha usado una escala líneal para exposición acumulativa a cadmio (el eje-x) en vez de una escala logarítmica. El uso de una escala líneal también permite que ambos sujetos, el expuesto a cadmio y el de referencia estén legítimamente incluidos en la misma gráfica. La respuesta de dosis sugerida por la Figura VI-3 parece menos "a manera de umbral" que la sugerida por la Figura VI-2 y sugiere que cualesquier indicación de un umbral por la Figura VI-2 puede ser un artefacto que surja del uso de una escala logarítmica para exposición a cadmio.

Los modelos aplicados a los datos continuos solo estimaron un umbral en conjunción a una respuesta de dosis supralíneal ( $\tau < 1$ ). Si no se permitiera que los modelos fueran supralíneales (i.e., constrenido a ser líneal o sublíneal,  $\tau \geq 1$ ), el modelo no predijo umbral. Esta supralínealidad causa que los modelos predigan un alza muy alta en riesgo en exposición a cadmio ligeramente sobre el umbral estimado (Figura VI-1-VI-3). Consecuentemente, si esta supralínealidad es en efecto real, si el umbral está ligeramente sobreestimados, el riesgo en el umbral estimado pudiera

ser significativo. Mas aun, hay preguntas en relación a si las respuestas de dosis supralíneas son biológicamente posibles (*Crump*, 1985).

En adición, hay aumentos biológicamente posibles que indican que puede no ocurrir un umbral para efectos renales de exposición a cadmio. Según señalado por el epidemiólogo Richard Peto (1978), siempre que una exposición química aumente un efecto de salud que ocurra en algún grado aun entre personas no expuestas por el mismo mecanismo general mediante el cual ocurren los efectos de salud de trasfondo, es improbable que haya un umbral para ese efecto.<sup>3</sup> OSHA señala que la proteinuria ocurre entre personas no expuestas a cadmio y, mas aun, hay fuentes de exposición a cadmio distintas a las del lugar de trabajo. Estos hechos, al ser aplicados al razonamiento de Peto, argumentan que puede haber un umbral para efectos renales debidos a exposición a cadmio.

OSHA concluye que para asegurar la protección adecuada para los trabajadores expuestos, debe darse mayor peso a los modelos no-umbral que a los modelos que predicen un umbral. Las razones para esto son triples. Primero, hay argumentos biológicos posibles de que pueda no existir un umbral para efectos de cadmio sobre el riñón. Segundo, un umbral es solo estimado en conjunción con una respuesta de dosis supralínea que es de posibilidad biológica cuestionable. Tercero, aun si el umbral estimado fuera real, ligeros errores en la estimación del umbral pudiera resultar en un riesgo significativo en el umbral estimado.

Efectos renales en trabajadores del cadmio del estudio *Thun et al.*

En su estudio de trabajadores expuestos a cadmio en la misma planta de recuperación de cadmio que fue estudiada por *Ellis et al.* (Ex. 4-27), *Thun et al.* (Ex. 19-43B) halló que aumentar la dosis de cadmio estaba asociado con la absorción reducida de  $\beta^2$ -microglobulina y proteína enlazadora de retinol. La dosis de cadmio siguió siendo el predictor más importante de niveles de creatinina serosa después de controlar edad, presión sanguínea, tamaño corporal, y otros factores. Aunque *Thun et al.* no informo los datos de su estudio en una forma que pudiera ser usada para modelado de respuesta de dosis cuantitativa, *Thun et al.* presentó una gráfica que representa el resultado de su propio modelado (Ex. 19-43B, Figura VI-3). Basado sobre valores tomados de esta gráfica, parece que la probabilidad de anormalidad renal en sujetos no expuestos es alrededor de 0.12 y la probabilidad correspondiente entre sujetos con una exposición acumulativa a cadmio de 500

---

<sup>3</sup>Aunque el argumento de Peto's se hizo específicamente para cáncer, y generalmente aplicaba mas a cualquier efecto o la salud por la exposición aumentada a un químico a través del mismo mecanismo general.

mg-días/m<sup>3</sup> (equivalente a una exposición ocupacional TWA de 45 años de 30 µg/m<sup>3</sup>) es alrededor de 0.2, lo que significa que el riesgo extra de anormalidad renal debido a exposición a cadmio es alrededor de  $(0.2-0.12)/(1-0.12)=0.091$ , o 91 por 1000 trabajadores. Similarmente, la probabilidad de anormalidad renal entre sujetos con una exposición acumulativa a cadmio de 1000 mg-días/m<sup>3</sup> (equivalente a una exposición ocupacional TWA de 60 µg/m<sup>3</sup>) es alrededor de 0.34, lo que equivale a un riesgo extra de alrededor de 0.25, o 250 por 1000 trabajadores. Estos valores parecen estar dentro del alcance de los estimados cuantitativos obtenidos por OSHA de otros estudios, y que aparecen en las Tablas VI-19 y VI-21. Así, aunque OSHA no fue capaz de conducir un análisis independiente de los datos de Thun et al. de los efectos renales en trabajadores de fundición expuestos a cadmio, parece que las predicciones cuantitativas de este estudio son consistentes con aquellas desarrolladas por OSHA de otros estudios.

#### Revisión *Thun et al.* de estudios de disfunción renal en trabajadores del cadmio

*Thun et al.* (Ex. L-140-50) revisó siete estudios ocupacionales que examinaron la relación de disfunción renal a exposición acumulativa a cadmio aerosuspendido. Los siete estudios incluyen los cinco usados por OSHA para modelado cuantitativo (*Falck et al.* (Ex. 4-28), *Ellis et al.* (Ex. 4-27), *Elinder et al.* (Ex. L-140-45), *Jarup et al.* (Ex. 8-661), y *Mason et al.* (Ex. 8-669)], el estudio de *Thun et al.* (Ex. 19-43B), que fue discutido anteriormente, y un estudio por *Kjellstrom et al.* (Ex. 8-233) de la misma cohorte de trabajadores de baterías suecos que fue estudiada por *Jarup et al.* Ellos consideraron la relación de dosis-respuesta y la exposición a cadmio potencialmente más baja a la cual son detectables los efectos renales. La Figura VI-4 reproduce la Figura 1 de *Thun et al.* (Ex. L-140-50), el cual representa los datos de respuesta de dosis para disfunción renal para estos estudios junto con un modelo de evaluación de riesgo desarrollado por OSHA en la regla propuesta y la prevalencia estimada de un modelo metabólico por *Kjellstrom* (1986d, ref. en Ex. L-140-50). *Thun et al.* señaló que, "el modelo OSHA generalmente sigue el alcance superior de los datos empíricos y concuerda con el modelo metabólico de *Kjellstrom* y *Nordberg*".

Para propósitos de comparación, OSHA ha superpuesto sobre el modelo dosis-respuesta, una representación de un modelo de dosis-respuesta estimado ajustando el modelo logístico modificado a los datos de *Mason et al.* (el análisis *Mason II* informado en las Tablas VI-16, VI-17, y VI-19). Este modelo particular dosis-respuesta pareció dar resultados que estaban dentro del alcance de los resultados obtenidos por OSHA de los modelos restantes (ver la Tabla VI-19 y la Figura VI-4). La Tabla VI-19 indica que este modelo parece dar resultados generalmente intermedios entre aquellos obtenidos usando el modelo OSHA de la regla propuesta y el modelo metabólico, y que, en general, los tres modelos concuerdan.

Después de revisar los datos disponibles sobre la respuesta de dosis de disfunción renal, *Thun et al.* (Ex. L-140-50) concluyó que era imposible identificar un nivel de no-efecto para los efectos renales del cadmio con certidumbre. Las razones para esto incluyen tamaños de muestra limitados

de los estudios, diferencias metodológicas entre estudios, y la imprecisión de los datos de exposición. *Thun et al.* concluyo que "Los datos generales sugieren que el PEL de cadmio no debe exceder a 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para proteger a los trabajadores de disfunción renal y cáncer pulmonar durante una vida de trabajo. "Esta conclusión apoya los análisis independientes conducidos por OSHA. Ciertamente, los análisis de OSHA indican que el riesgo de disfunción renal de 45 años de exposición ocupacional a un PEL de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  puede bien ser en exceso de un caso por 1000 trabajadores.

### *Discusión de asuntos relacionados al avalúo de riesgo para disfunción renal*

Modelo de dos fases usado por *Mason et al.*

*Mason et al.* (Ex. 8-669A) uso la regresión lineal para modelar la relación entre el logaritmo de la razón de los niveles de R.P. en sujetos expuestos y pareados referentes no expuestos [ $\text{La}(\text{R}_e/\text{R}_r)$ , donde  $\text{R}_e$  es el nivel de R.P. en un sujeto expuesto,  $\text{R}_r$  es el nivel de R.P. en el referente pareado no expuesto] y el logaritmo,  $\text{La}(X)$ , de la exposición acumulativa a cadmio. Este modelo indico que un cambio en la relación entre R.P. y exposición acumulativa a cadmio ocurrió en una exposición acumulativa de 1108  $\mu\text{g}\text{-año}/\text{m}^3$ . Una curva mayor estuvo indicada para exposiciones acumulativas mayores de 1108  $\mu\text{g}\text{-año}/\text{m}^3$ , y una curva mas pequeña, pero aun positiva, fue indicada para los valores de exposición acumulativa menores de 1108  $\mu\text{g}\text{-años}/\text{m}^3$  (Tabla 6 y Figura 3 en *Mason et al.*).

En su regla propuesta (Ex. 18, página 4083), OSHA interpretó que los análisis de *Mason et al.* indican que "el umbral de exceso de riesgo para cadmio fue aproximadamente 1000  $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-años}$ . "Sin embargo, al reevaluarse, OSHA señaló que, ya que la curva era positiva aun en dosis bajo 1108  $\mu\text{g}\text{-año}/\text{m}^3$ , el modelo de *Mason et al.* predice una respuesta en aumento en todos los niveles de exposición acumulativa a cadmio. Así, no predice un umbral para el efecto de cadmio a 1,100  $\mu\text{g}\text{-año}/\text{m}^3$ .

OSHA también señala que, la sugerencia de un modelo de dos fases depende mucho de si las exposiciones a cadmio son transformadas logarítmicamente antes de establecer un cuadro. La Figura VI-2 es un cuadro de los datos de Mason usando exposiciones transformadas logarítmicamente y la Figura VI-3 es un cuadro de los mismos datos usando exposiciones no transformadas. La Figura VI-2 parece quizá ser sugestiva de una relación de dos fases, mientras que la Figura VI-3 no. OSHA señala que, mas generalmente, una gran variedad de respuestas de dosis (incluyendo respuestas de dosis lineales, no umbral) puede hacerse lucir como dos fases o parecido a umbral usando exposiciones transformadas logarítmicamente al hacer los cuadros. (Esto es porque la transformación logarítmica tiene el efecto de colocar el origen de la exposición a menos infinidad en la escala logarítmica y por lo tanto ejerce un efecto de "estiramiento" sobre la respuesta de dosis a bajas dosis. Este efecto de estiramiento puede verse comparando las Figuras VI-2 y VI-3.)

OSHA también señala que el modelo lineal de dos fases según aplicado por *Mason et al.* no es

significativo a bajas exposiciones porque predice que los niveles de R.P. en sujetos expuestos a cadmio será menor que los niveles de R.P. en sujetos no expuestos por factores arbitrarios grandes (e.g., el modelo predice que la razón  $R_e/R_r$  se acerca a cero a bajas exposiciones, mientras que en actualidad esta razón debe aproximarse a uno). Consecuentemente, OSHA no considera que este modelo es mas razonable para predecir la respuesta renal de bajas exposiciones a cadmio. De la otra maño, los modelos usados por OSHA para ajustar los datos continuos de *Mason et al.* asume correctamente que la razón  $R_e/R_r$  se acerca a uno en bajas exposiciones.

Otro modelos recomendados para datos renales

Varios comentaristas (Tr. 6/8/90) (Ex. 19-43G) recomendaron modelar la respuesta de dosis para disfunción renal usando la distribución probit. Estas recomendaciones estuvieron basadas generalmente sobre la evidencia de que los niveles de cadmio o proteína urinarios parecen seguir una distribución logarítmicamente normal. Por ejemplo, *ENVIRON Corp.* (19-43G) citó evidencia de que la distribución de concentraciones de cadmio renal entre individuos expuestos con frecuencia es logarítmicamente normal y concluyó que el probit es un "modelo de distribución de tolerancia logarítmicamente normal" y consecuentemente debe ser usado para la extrapolación de baja dosis de efectos renales de cadmio. El Dr. Starr (Ex. 38) considero el modelo probit es una mejor selección para propósitos de extrapolación de baja dosis que el modelo usado por OSHA. En apoyo a esta posición, el Dr. Starr ofreció varias piezas de evidencia incluyendo lo siguiente: (1) Un hallazgo por *Elinder et al.* (1976, ref. in Ex. 38), basado sobre mediciones tomadas en autopsias suecas, que la frecuencia de distribución de las concentraciones de cadmio renal era logarítmicamente normal; (2) el hecho de que Kjellstrom (1986b, ref. in Ex. L-140-50) uso una distribución logarítmicamente normal para concentraciones corticales renales criticas individuales; y (3) un hallazgo por *Kjellstrom et al.* (Ex. 8-233) de que

La variación individual en efecto en la misma exposición es grande, pero se hallo una distribución logarítmicamente normal de excreción de B2-microglobulina.

OSHA señala que toda la evidencia presentada por el Dr. Starr trata la distribución de cadmio o proteínas de bajo peso molecular (por ejemplo, B2-microglobulina) en orina dentro de varias poblaciones. Por ejemplo, la cita por *Kjellstrom et al.* (Ex. 8-233) hace referencia a una distribución logarítmicamente normal para concentraciones dentro del grupo de dosis, y consecuentemente entre individuos que tengan exposiciones a cadmio similares. Ninguna de esta evidencia trata el asunto de que es un modelo de dosis respuesta apropiado para relacionar concentraciones aerosuspendidas de cadmio a la probabilidad de disfunción renal. Contrario a lo que implica el Dr. Starr, una distribución logarítmicamente normal para proteína o cadmio en el riñón no implica un modelo probit para la respuesta de dosis. El ajuste de modelo por OSHA a los datos continuos de cadmio de *Mason et al.* (Tablas VI-20 y VI-21) asume una distribución logarítmicamente normal para la distribución de R.P. entre personas con las mismas exposiciones de cadmio y consecuentemente es consistente con la evidencia citada por el Dr. Starr. Sin

embargo, la función de respuesta de dosis correspondiente no es un modelo probit.<sup>4</sup>

OSHA concluye que, aun si los niveles de cadmio y proteína en orina siguen distribuciones logarítmicamente normales, esto en modo alguno implica que un modelo probit sea apropiado para modelar la respuesta de dosis de disfunción renal debida a exposición a cadmio. El Dr. Lemen de NIOSH (Tr. 8-194) apoyo esta conclusión, comentando que no importa si los datos subyacentes de  $\beta^2$ -microglobulina están o no normalmente distribuidos porque son tratados dicotomamente por el modelo.

La Oficina de Gerencia y Presupuesto (OMB) (Ex.17-D) sugiere que, ya que los análisis de regresión logística de disfunción renal involucran "umbrales para propósitos de clasificación"

---

<sup>4</sup>La respuesta de dosis probit esta definida como  $P(X) = c - (1-c) * N[a + b * La(X)]$ , donde X es la dosis acumulativa, N indica la función de distribución normal, La indica el logaritmo natural, y a, b, y c, son parámetros estimados de los datos. De la otra mano, la respuesta de dosis obtenida por OSHA de su modelo aplicó a los datos no pareados de *Mason et al.* (y el cual asumió una distribución logarítmicamente normal de R.P. en sujetos con la misma exposición acumulativa a cadmio) fue  $(P X) = 1 - N\{[La(338) - \delta - \alpha * (X - o)] / \sigma\}$ , donde 338  $\mu$  g/g creatinina es el nivel de R.P. usado para definir disfunción renal, y  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $o$ ,  $\tau$  y  $\sigma$  son parámetros.

Estas dos respuestas de dosis, aunque superficialmente son algo similares en apariencia, no son lo mismo matemáticamente, y pueden proveer valores numéricos substancialmente diferentes.

Una distribución logarítmicamente normal para concentración renal después de una exposición fija a cadmio no coloca restricción alguna sobre la forma de la respuesta de dosis, porque puede mostrarse que cualquier modelo de respuesta de dosis es consistente con una distribución logarítmicamente normal para concentraciones renales (i.e. dado a priori, cualquier modelo de respuesta de dosis para la probabilidad de disfunción renal, puede hallarse una expresión para la distribución de la concentración renal como una disfunción de exposición a cadmio que predice el modelo de respuesta de dosis a priori, así como una distribución logarítmicamente normal para concentraciones de cadmio en exposiciones a cadmio fijas).

(significando que un cese fue derivado basado sobre concentraciones urinarias de  $\beta^2$ -microglobulina u otras proteínas de bajo peso molecular y personas con concentraciones de orina sobre el nivel de cese se asumió que tenían disfunción renal), esto "implica que la disfunción renal es de hecho un efecto de salud relacionado a umbral." OMB entonces trae la pregunta de "a que extensión estima el riesgo este argumento contra el uso de un modelo de probabilidad de no umbral?" En este comentario OMB usa dos ideas no relacionadas de un umbral. De un lado, están identificando el cese para concentración urinaria de proteína de bajo peso molecular usada para definir disfunción renal como un "umbral" para proteína urinaria. Del otro lado sugieren que esto implica la existencia de un umbral de exposición a cadmio (i.e., un umbral de cadmio), bajo el cual el riesgo de disfunción renal no sería aumentado. Así, en un caso se refieren a un "umbral de proteína" y en otro caso un "umbral de cadmio". Estos dos conceptos son, de hecho, esencialmente no relacionados. El uso de un cese para niveles de proteína urinaria para definir disfunción renal no esta relacionado al uso de un modelo de umbral o no umbral para evaluar la relación entre exposición a cadmio y disfunción tubular proximal. Ya que hay excreción de B2-microglobulina en la población general y el cadmio aumenta ese mecanismo, hay mas apoyo para el uso de un modelo de no umbral según comparado a un modelo de umbral.

### **Resumen de estimados cuantitativos de disfunción renal de exposición a cadmio**

OSHA tiene nueve series de estimados del riesgo de disfunción renal (Tablas VI-19 y VI-21), basados sobre los datos de cinco estudios diferentes. En adición, OSHA ha revisado estimados basado sobre un sexto estudio, el de *Thun et al.* (Ex. 19-43B). Según indicado por la Tabla VI-15, estos seis estudios difieren en muchas maneras. Las cohortes estudiadas vienen de Suecia, Reino Unido, Michigan y Colorado. Fueron expuestas a cadmio en fundiciones y varios tipos de facilidades manufactureras. Las exposiciones fueron a diferentes formas de cadmio, incluyendo emanaciones, polvos, emanaciones de soldeo, y polvo de CdO. El número de sujetos expuestos a cadmio en los estudios vario de 33 a 440, representando una diferencia de mas de un orden de magnitud. Tres de estos estudios incluyeron controles no expuestos, y uno de estos pareo los controles a sujetos expuestos por edad. Los datos de exposición a cadmio fueron de tipo y calidad variable y se uso diferentes procedimientos para cuantificar a los individuos expuestos.

También hubo diferencias considerables en los procedimientos usados en recopilar las muestras de orina. Algunos de los estudios envuelven muestras de orina in situ. *Mason et al.* recogió muestras de orina de tres (3) horas, *Ellinder et al.* recogió muestras matutinas y *Falck et al.* muestras in situ pero confirmo los hallazgos en sujetos con disfunción renal usando muestras de 24 horas. Algunos de los estudios estuvieron basados sobre muestras de orina históricas y otras fueron recogidas específicamente en conjunción con el estudio asociado. *Elinder et al.* aseguro que el pH de orina seria aceptablemente alto administrando bicarbonato de sodio antes del muestreo. Algunos de los restantes estudios ajustaron el pH después de recoger la muestra, y otros no hacen mención de algún ajuste para pH.

También hubo diferencias en el tipo de proteínas en orina usadas para definir disfunción renal. *Mason et al.* definió disfunción renal en términos de R.P. en orina. *Ellis et al.* definió disfunción

renal usando una combinación de  $\beta^2$ -microglobulina y total de proteína. Los restantes cuatro estudios definieron disfunción renal en términos de  $\beta^2$ -microglobulina. Sin embargo, estos cuatro estudios usan diferentes cantidades de  $\beta^2$ -microglobulina en orina para definir la disfunción renal: estos ceses varían entre 300  $\mu\text{g/g}$  creatinina (Ex. L-140-45) a 629  $\mu\text{g/g}$  creatinina (Ex. 4-28).

A pesar de estas diferencias, cada uno de estos estudios demostró una relación de exposición a cadmio y disfunción renal. En adición a las diferencias entre los estudios subyacentes, se aplicó dos diferentes enfoques de modelado. El modelo logístico, modificado para incluir la posibilidad de respuesta de trasfondo, fue aplicado a los datos de seis estudios. Se aplicó un modelo para datos continuos a los datos continuos del estudio *Mason et al.* Versiones de este último modelo que incorporaban la posibilidad de un umbral fueron aplicadas.

Todas estas diferencias pudieron contribuir a disparidades en resultados cuantitativos obtenidos del modelado de respuesta de dosis. Dadas tantas diferencias, no podría esperarse necesariamente obtener un acuerdo cercano entre los estudios en estimados cuantitativos. Por ejemplo, ya que diferentes estudios usaron diferentes definiciones de disfunción renal, los diferentes estudios están en actualidad estimando diferentes puntos finales.

No obstante, a pesar de las diferencias en protocolos de estudio y enfoques de modelado, los resultados cuantitativos son razonablemente consistentes. Todos los resultados en las Tablas VI-19 y VI-21 predicen un alto riesgo de disfunción renal en 45 años de exposición ocupacional a TWA de 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (al menos 242 casos por 1000 trabajadores y excepto por estimados basados sobre el estudio de *Jarup et al.*, al menos 700 casos por 1000 trabajadores). Se señaló anteriormente que, con excepción del análisis *Mason et al.* los resultados en la Tabla VI-19 provee estimados consistentes del riesgo extra de proteinuria en exposiciones TWA a cadmio de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , en el sentido de que, con la excepción del análisis Mason 1, todos los intervalos de confianza de 90% en la Tabla VI-19 para el riesgo extra de proteinuria a una exposición TWA de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  contiene el alcance entre 14 casos por 1000 trabajadores y 23 casos por 1000 trabajadores. (El límite de confianza de 95% del análisis Mason 1 es 12 casos por 1000 trabajadores, lo que es justo bajo este alcance). Sin embargo, los estimados de riesgo de exposición al alcance 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  tan alto como 95 por 1000 trabajadores (basado sobre datos del estudio *Ellis et al.*).

Los modelos aplicado a los datos continuos de *Mason et al.* (Tabla VI-21) que no predice un umbral predice riesgos extra a una exposición TWA de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de entre 28 y 91 casos por 1000 trabajadores. Estos valores están dentro del alcance de los estimados de puntos en la Tabla VI-19. Los modelos que predicen un umbral solo lo hicieron en conjunción con una respuesta de dosis supralínea, que es de viabilidad biológica cuestionable. Estos modelos de umbral predijeron un umbral de no efecto a una exposición acumulativa equivalente a una exposición de 45 años a un TWA de entre 20 y 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (análisis pareado), o entre 5 y 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (análisis no pareado). Sin embargo, ambos de estos modelos de umbral predicen que el riesgo de disfunción renal se eleva rápidamente para exposiciones ligeramente sobre el umbral. Por ejemplo, el modelo pareado predice que el riesgo extra de disfunción renal se eleva de 0 por 1000 trabajadores a 469 por 1000 trabajadores según las exposiciones TWA de 45 años aumentan de 20 a 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , y el modelo no

pareado predice aumentos de 10 a 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

OSHA concluye que debe darse mayor peso a los modelos de no umbral, porque (1) hay argumentos biológicamente posibles de que puede no existir un umbral para efectos de cadmio sobre el riñón; (2) un umbral es solo estimado en conjunción a una respuesta de dosis supralíneal que es de posibilidad biológica cuestionable; y (3) aun si el umbral estimado es genuino, ligeros errores en la estimación del umbral pudieran resultar en riesgo significativo en el umbral estimado. OSHA señala adicionalmente que, aun si los estimados de umbral son tomados, PEL necesitaría ser 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  líneal para evitar disfunción renal debida a una exposición ocupacional en el PEL.

El estimado preferido de OSHA del riesgo extra de disfunción renal esta en el alcance de entre 14 a 23 casos por 1000 trabajadores expuestos a un TWA de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  por una vida de trabajo de 45 años. Este alcance es consistente con la mayoría de los análisis conducidos por OSHA aunque hubo estimados individuales sobre y bajo este alcance. OSHA señala que este alcance de riesgo esta considerablemente sobre en exceso de un o por 1000.

### **Resumen general de avalúo de riesgo para cáncer pulmonar y disfunción renal**

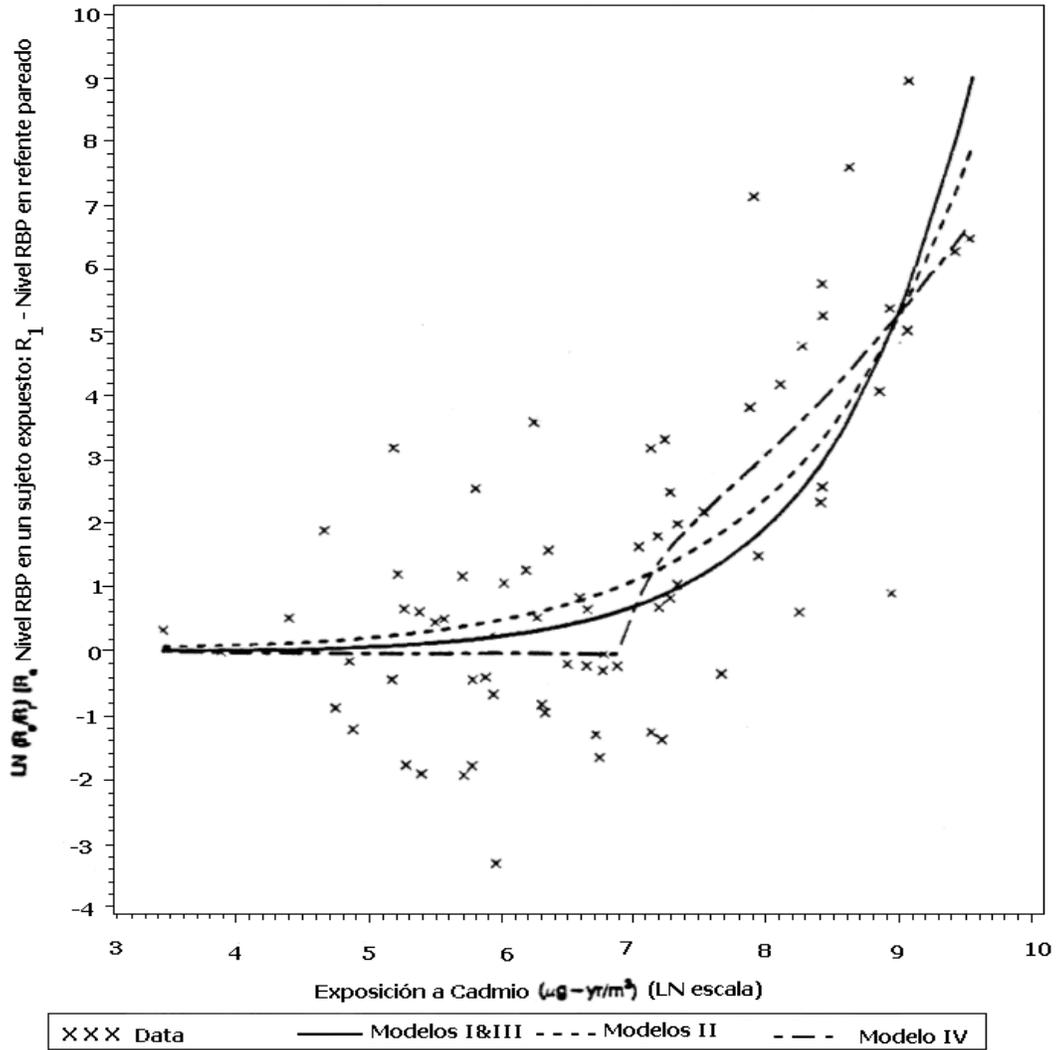
OSHA ha desarrollado estimados del riesgo de cáncer pulmonar de exposición ocupacional a cadmio usando diferentes tipos de análisis basado sobre datos de estudios animales de *Takenaka et al.* (Ex. 4-67), *Oldiges et al.* (Ex. 8-694D) y *Glaser et al.* (Ex. 8-694B) y usando datos humanos de los trabajadores de cohorte expuestos a cadmio en una fundición de cadmio (*Thun et al.*, Ex. 468; *Stayner et al.*, Ex. L-140-20). Estos datos animales y humanos indican un riesgo aumentado de cáncer pulmonar debido a exposición ocupacional a cadmio.

OSHA también ha desarrollado estimados del riesgo de disfunción renal debido a exposición ocupacional a cadmio usando datos de cinco diferentes estudios epidemiológicos del efecto de exposición ocupacional a cadmio sobre la disfunción renal (*Falck et al.*, Ex. 4-28; *Ellis et al.*, Ex. 4-27; *Elinder et al.*, Ex. L-140(45); *Mason et al.*, Ex. 8-669A; *Jarup et al.*, Ex. 8-661). Todos estos estudios, así como el estudio de *Thun et al.* (Ex. 19-43B), indican un aumento en proteinuria entre trabajadores expuestos a cadmio.

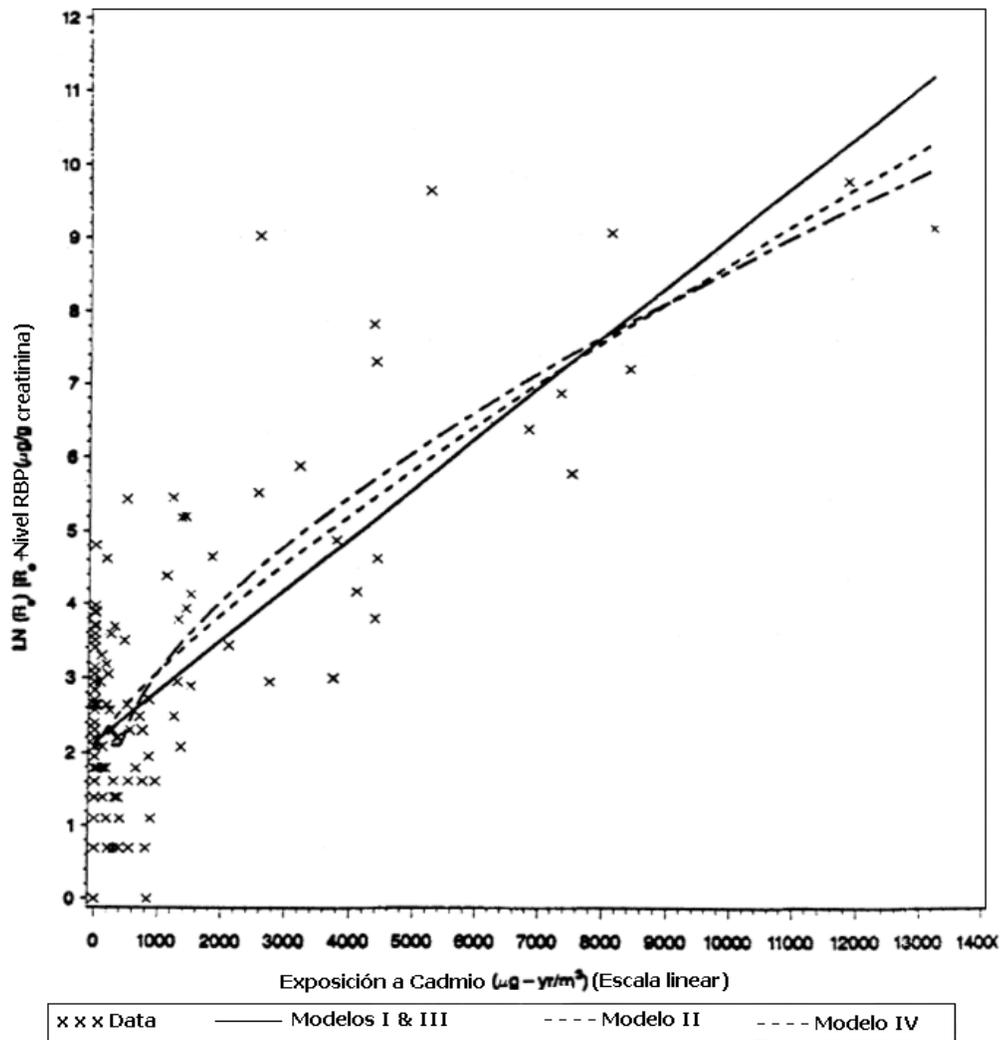
El estimado preferido de OSHA del exceso de riesgo de cáncer pulmonar de 45 años de exposición ocupacional a alcances de cadmio de 58 a 157 muertes en exceso por 1000 trabajadores debido a exposición a un TWA de 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , y estimados del riesgo de disfunción renal de este alcance de exposición sobre 900 casos por 1000 trabajadores. Los estimados preferidos de OSHA debidos a una exposición a un TWA de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  alcanzan entre tres y nueve muertes por cáncer pulmonar en exceso basado sobre los datos epidemiológicos y 15 muertes por cáncer pulmonar en exceso basado sobre los datos animales y entre 14 y 23 casos de disfunción renal en exceso por 1000 trabajadores. Así, los riesgos de cáncer pulmonar y disfunción renal se predice que sean en exceso de un caso por 1000 trabajadores de 45 años de exposición a un TWA de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

BILLING CODE 4510-26-M

Datos de los tres modelos pareados de ajuste de Mason



**Datos de los tres modelos no-pareados de ajuste Mason  
(Escala lineal para exposición)**



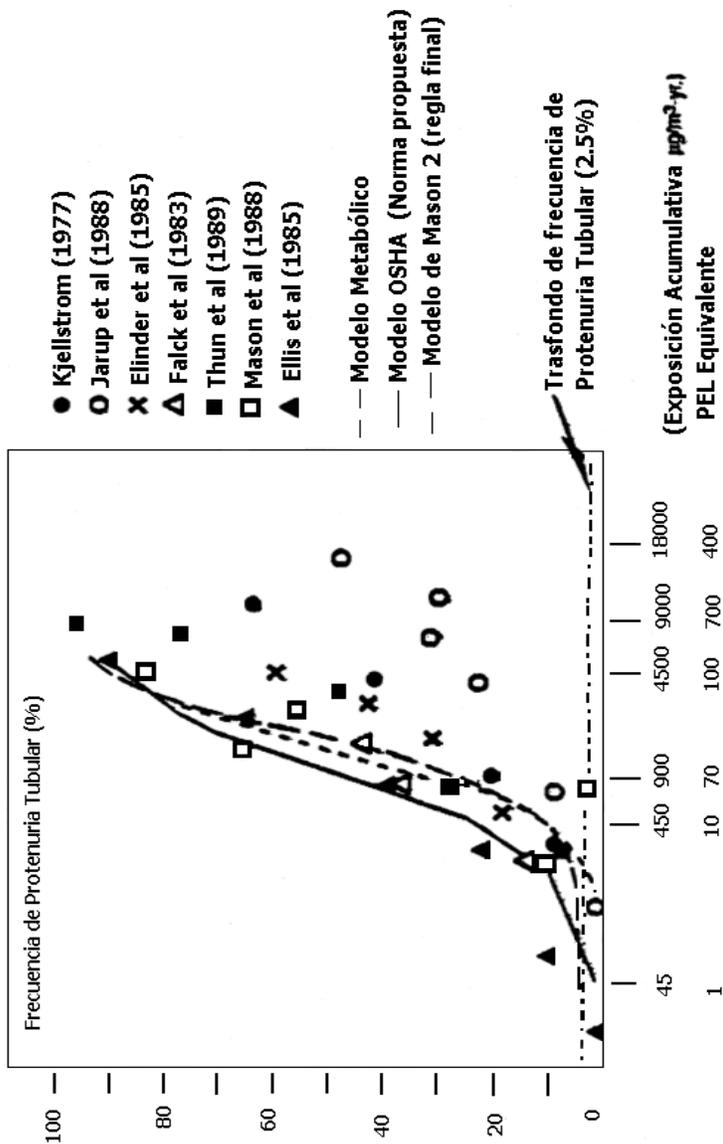


Figura 4: Frecuencia de proteinuria tubular por exposición acumulativa de cadmio de siete estudios de sección transversal comparados con la predicción avalúo de riesgo de OSHA de la norma propuesta del modelo metabólico de Kjellstrom y del modelo logístico modificado a los datos de Mason et al.

## Referencias

*BEIR IV. 1988, Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. National Academy Press, Washington, DC.*

*BEIR v. 1990, Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, National Academy Press, Washington, DC.*

*Cox, D.R., Hinkley, D.V. 1974. Theoretical Statistics. Chapman and Hall, London.*

*Crump, K. 1984, An Improved procedure for low-dose carcinogenic risk assessment from animal data. J Environ Pathol Toxicol 5:339-348.*

*Crump, K. 1985, Mechanisms leading to dose-response models. In: Principles of Health Risk Assessment. Ricci P., ed. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ. pp. 321-372.*

*Crump, K., Howe, R. 1984, The multistage model with a time-dependent dose pattern: applications to carcinogenic risk assessment. Risk Anal 4:163-176*

*Crump, K., Guess, H., Deal K. 1977, Confidence intervals and tests of hypotheses inferred from animal carcinogenicity data. Biomet 33:347-451.*

*Krewski, D., Crump, K., Farmer, J., Gaylor, D., Howe, R., Portier, C., Salsburg, D., Sielken, R., Van Ryzin, J. 1983. A comparison of statistical methods for low-dose extrapolation utilizing time-to-tumor data. Fund Appl Toxicol 5:140-160.*

*National Academy of Sciences (NAS), 1983. Risk Assessment in the Federal Government Managing the Process. National Academy Press, Washington, DC.*

*National Toxicology Program (NTP), 1984. Report of the NTP Ad Hoc Panel on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services.*

*Peto, R. 1978. Carcinogenic Effects of Chronic Exposures to very low levels of toxic substances. Environmental Health Perspective 22:155-159.*

*U.S. Department of Commerce (USDOC), 1980. Census of Population. Detailed Population Characteristics. Colorado. PC80-1-D7.*

*U.S. Environmental Protection Agency (USEPA), 1989. Risk Assessment Guidance for Superfund.*

*Volume I. Human Health Evaluation Manual. OSWERS Directive 9285.7-01a. Office of Emergency ad Remedial Response, Washington, DC. September 29, 1989.*

*U.S. Environmental Protection Agency (USEPA), 1991. Health Effects ad Dose-Response Assessment for Hydrogen Chloride Following Short-Term Exposure. Final Report. Prepared for Office of Air Quality Planning ad Standards. Research Triangle Park, NC. Prepared by Clement International Corporation.*

## **VII. Significado de riesgo**

### Introducción

En la decisión de benceno de 1980, el Tribunal Supremo, en su discusión del nivel de riesgo que el Congreso autorizó que OSHA regulara, indicó cuando una persona razonable pudiera considerar un riesgo significativo y tomar medidas para disminuirlo. El Tribunal declaró:

Es la responsabilidad de la Agencia determinar en la primera instancia que se considera ser un riesgo "significativo". Algunos riesgos son claramente aceptables y otros son claramente inaceptables. Si, por ejemplo, las probabilidades son de una en un billón de que una persona muera de cáncer por tomar un trago de agua clorinada, el riesgo claramente pudiera no considerarse significativo. De la otra maño, si las probabilidades fueran una en 1000 de que la inhalación regular de vapores de gasolina que sea 2% benceno vaya a ser fatal, una persona razonable bien considerara el riesgo significativo y tomara las medidas apropiadas para disminuirlo o eliminarlo. (I.U.U. v. A.P.I., 448 U.S. et 655).

El Tribunal declaró adicionalmente que "aunque la Agencia debe apoyar sus hallazgos de que existe cierto nivel de riesgo con evidencia substancial, reconocemos que su determinación de que un nivel particular de riesgo es significativo estará basado grandemente sobre consideraciones políticas. "El Tribunal añadió que la determinación de riesgo significativo requerida por la Ley OSH no es "una camisa de fuerza matemática," y que "no se requiere que OSHA apoye sus hallazgos con algo que se acerque a la certidumbre científica." El Tribunal reglamento 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 protección insuficiente" (448 U.S. at 655,656).

Como parte de su determinación de riesgo significativo general, OSHA considera un número de factores. Estos incluyen el tipo de riesgo presentado, la calidad de los datos subyacentes, la razonabilidad del avalúo de riesgo, el significado estadístico de los hallazgos y el significado del riesgo (48 FR 1864; *January* 14, 1983).

La exposición a cadmio causa un número de efectos de salud extremadamente serios. En 1971 OSHA adoptó la norma ANSI con un TWA PEL de 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para emanaciones de cadmio y un

TWA PEL de 200  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para polvo de cadmio para evitar los efectos agudos causados por exposición a cadmio a niveles mas altos que los PELs. Desde 1971, sin embargo, se ha desarrollado un cuerpo de evidencia que muestra que la exposición a cadmio, polvo o emanaciones, a niveles muy por debajo de estos PELs también puede llevar a muy serios efectos de salud tales como disfunción renal y cáncer. Debido a que los niveles de exposición ocupacional a cadmio generalmente están bajo 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , la discusión del significado de riesgo no enfatiza efectos agudos de salud, sino que mas bien enfoca exclusivamente sobre dos de los más comunes efectos adversos crónicos de salud relacionados a la exposición a cadmio.

Según indicado en la sección de efectos de salud de este preámbulo, la exposición a cadmio causa cáncer, disfunción renal función pulmonar reducida y enfermedad pulmonar crónica indicativa de enfisema. Otros efectos de salud, tales como mineralización o sea inapropiada también ha sido informada. En adición a estos efectos mayores en humanos, estudios en animales experimentales también sugieren que la exposición a cadmio también puede causar anemia, cambio en morfología hepática, disminución de inmunosupresión e hipertensión.

Según discutido en la sección de efectos de salud, hay numerosos estudios epidemiológicos que muestran un elevado riesgo de cáncer pulmonar entre trabajadores expuestos a cadmio. Debido a que el cáncer pulmonar es casi ciertamente fatal, OSHA considera que esta enfermedad representa el mayor daño material a la salud. Un numero de estudios de trabajadores también sugieren una asociación entre exposiciones ocupacionales a cadmio y muertes aumentadas de otros tipos de cáncer, más notablemente cáncer prostático. Sin embargo, la relación entre exposición a cadmio y cáncer prostático es difícil de establecer sobre las bases de estudios de mortalidad más recientes. La mayoría de los estudios epidemiológico de cohorte de trabajadores usa índices de mortalidad para estimar el riesgo de enfermedad, pero el cáncer prostático no siempre lleva a la muerte. Consecuentemente, los estudios de mortalidad probablemente subestiman la verdadera incidencia de la enfermedad. En cualquier caso, aunque el cáncer prostático no siempre es fatal, OSHA no obstante considera que es un muy serio daño a la salud.

La exposición crónica a cadmio también se conoce que causa disfunción renal. Este daño a la función renal típicamente se manifiesta como proteinuria, una condición caracterizada por un exceso de proteínas en la orina. La proteinuria inducida por cadmio en su etapa temprana es típicamente proteinuria tubular, la cual esta caracterizada por un exceso de proteínas de bajo peso molecular en la orina. La exposición crónica a cadmio también puede causar proteinuria glomerular, una disfunción aún más seria, caracterizada por un exceso de total de proteínas en la orina. El daño a los túbulos proximales o glomérulos en el riñón indicados por proteinuria tiene probabilidad de ser irreversible en una proporción substancial de trabajadores, excepto en sus etapas muy tempranas.

Debido a la capacidad del cuerpo de acumular y almacenar cadmio durante largos períodos de tiempo, la pérdida de función renal puede desarrollarse aun después de la reducción o cese de exposición externa a cadmio. De ser prolongada la exposición, la proteinuria tubular puede

progresar a formas mas severas de disfunción renal, tales como glicosuria, aminoaciduria, fosfaturia, y proteinuria glomerular. Por lo tanto, OSHA también considera que la proteinuria glomerular puede ser un daño material a la salud. Según discutido en la sección de los efectos de salud de este preámbulo, esta conclusión es consistente con los análisis de OSHA y las decisiones del tribunal en relacionó a las normas de plomo y contaminantes de aire [FR 52952, 11/14/78, página 52963; *USWA v. Marshal* 647 F. 2d 1189 (1980), página 1251; 54 FR 2332-2983, 01/19/89, *AFL-CIO v. OSHA*, Nos. 89-7185 et al., 911th Cir. 7/792)].

La exposición a largo termino a cadmio parece causar otros efectos adversos sobre el sistema respiratorio en adición a cáncer pulmonar. Los trabajadores con exposición prolongada a polvos o emanaciones de cadmio han exhibido cortedad de respiración, función pulmonar disminuida, y enfermedad pulmonar crónica indicadora de enfisema. Estas enfermedades también constituyen daño material a la salud o capacidad funcional, pero no ha sido posible determinar una relación de respuesta de dosis entre ellas y la exposición ocupacional a cadmio. Por lo tanto, estas enfermedades no fueron cuantificadas en la sección de avaluó de riesgo cuantitativo de la norma.

Los trabajadores con formas progresivas de proteinuria también han exhibido efectos óseos adversos asociados con la mineralización osea inapropiada, tales como osteoporosis y osteomalacia. Estas enfermedades tampoco son cuantificables con los datos disponibles, pero tienen probabilidad de ocurrir como resultado de niveles de exposición sobre los viejos límites permisibles. La discusión de riesgos significativos se concentra sobre las enfermedades cuantificables, cáncer y disfunción renal. OSHA concluye que el riesgo de contraer cada una de estas enfermedades de exposición ocupacional a cadmio sobre el nuevo PEL es significativo. Los otros riesgos de enfermedad mencionados anteriormente, aunque no son tan fácilmente cuantificables, añaden al significado del riesgo presentado.

En la sección de efectos de salud mencionada anteriormente, OSHA discute en detalle sus avalúos de varios estudios relevantes animales y humanos, y en la sección de avaluó de riesgo cuantitativo anterior, OSHA discute en gran detalle su propio y otros avalúos de riesgo para cadmio, incluyendo las bases y criticismos de estos avalúos.

Los estudios epidemiológicos subyacente y los estudios de animales experimentales que proveen las bases para esta cuantificación de riesgo son de calidad razonable y demuestra una relación entre la exposición a cadmio, de una maño, y cáncer y disfunción renal de la otra. Hay base razonable para determinar la población expuesta, estimar la dosis, y excluir otros agentes causales de las enfermedades observadas. La Agencia de Protección Ambiental (EPA) ha concluido que los datos disponibles son adecuados para cuantificar el riesgo de cáncer debido a exposición a cadmio. Esta también es la conclusión de OSHA.

## Cáncer

OSHA uso dos tipos de datos para su avaluó cuantitativo del riesgo de muerte por cáncer. Uno son los datos animales, el bioavaluó de ratas por Takenaka y otros (Ex. 4-67) y el bioavaluó a largo

termino por Oldiges y otros (Exs. 12-10-i; 12-10-h; 12-35; 8-694). El otro son los datos humanos, el estudio de mortalidad humana por Thun y otros (Ex. 4-68). En su propuesta preliminar para avalúo de riesgo cuantitativo, la Agencia se apoyo sobre los datos de ratas para su mejor estimado de riesgo de muerte por cáncer porque OSHA creyó que las medidas de exposición fueron mas precisas en ratas y porque el estudio de ratas puede usarse para predecir todas las muertes por cáncer atribuibles a exposición ocupacional a cadmio. Por contraste, los datos de Thun pueden ser usados para predecir solo muertes por cáncer pulmonar atribuibles a exposición ocupacional a cadmio. Este uso de datos animales para predecir el total de muertes por cáncer pulmonar es consistente con el avalúo de riesgo conducido para otras normas y sostenido en los tribunales (por ejemplo, oxido de etileno).

No obstante, en esta norma final OSHA se apoya sobre datos animales, especialmente el estudio Takenaka y el estudio Thun de mortalidad humana, para su estimado de exceso de riesgo de cáncer. Cada uno de estos estudios pudiera, en la opinión experta de la Agencia, ser usado independientemente para establecer el riesgo significativo de cáncer asociado con exceso de exposición a cadmio. Sin embargo, OSHA reconoce que en el estado actual de la tecnología, el confiar en estudios animales o epidemiológicos para determinar el riesgo humano conlleva su propia serie de problemas/limitaciones asociados, y por lo tanto, es prudente, donde sea posible, evaluar los riesgos usando datos humanos y animales.

Por ejemplo, para determinar riesgo humano de estudios animales es necesario extrapolar a través de especie, y los humanos pueden ser mas o menos susceptibles que otros animales estudiados. Mas aún, los experimentos con animales se llevan a cabo típicamente usando relativamente pocos animales (típicamente alrededor de 50 para cada grupo de sexo y dosis), lo que con frecuencia son expuestos por cortos períodos de tiempo y son sacrificados antes de que el cáncer pueda manifestarse. Con solo 50 animales, puede ser difícil identificar un carcinógeno tan potente que como uno que doblara el indice de mortalidad de trasfondo en humanos para cáncer pulmonar (indice general ajustado de 64 por 100,000 en varones blancos en los EEUU). Con el doblado de este indice, la prueba de 50 animales resultaría en menos de un animal adicional por grupo de dosis que desarrollara cáncer. Así, aun en estas situaciones extremas, es improbable que se observara un riesgo aumentado. Para asegurarse de observar un aumento tal en riesgo de cáncer, el numero de animales de prueba necesitaría aumentar tremendamente. Sin embargo, manejar grandes grupos de animales es impráctico. La alternativa mas manejable es aumentar la dosis del material probado, con frecuencia a la dosis máxima que pueda ser tolerada sin causar mortalidad temprana en los animales debida a otras enfermedades que no sean cáncer. Sin embargo, para hacer uso de estos datos para estimar el riesgo humano requiere otra extrapolación, de alta dosis en animales a baja dosis en humanos, lo que a su vez crea incertidumbre adicional.

De la otra maño, los estudios epidemiológicos no pueden ser controlados ni de cerca tan cuidadosamente como los estudios animales, e información sobre factores potencialmente relevantes a estos estudios son típicamente menos que completos. Así, en estudios epidemiológicos hay inevitablemente factores confusores, como fumar cigarrillos o exposiciones a substancias tóxicas que no sean las substancias de prueba, que pueden traer alguna duda sobre los hallazgos de asociación entre la substancia bajo estudio y la enfermedad. Mas aún, los datos de exposición

detallados, completos, y precisos necesarios para determinar dosis precisamente, con frecuencia no están disponibles en tales estudios y deben ser reconstruidos aplicando asunciones razonables a los datos imperfectos disponibles.

No empece las respectivas series de problemas/limitaciones que parecen ser endémicos a los bioavalúos animales y estudios epidemiológicos, en casos particulares los estudios animales y/o humanos proveerán la mejor evidencia de toxicidad de una substancia y cualquiera de ellos o ambos pueden resultar bastante confiables. Al confiar, en esta norma final de cadmio, en estudios humanos y animales, OSHA busca responder al criticismo que estereotípicamente surge de la confianza en solo uno de ellos. De este modo, cuando se confía en el estudio de animales de Takenaka, la necesidad de extrapolar a través de especie puede ser un problema, pero no hay tal necesidad y por lo tanto no hay tal problema cuando se basa sobre el estudio Thun de trabajadores expuestos a cadmio. De la otra maño, cuando se basa sobre el estudio Thun, la co-exposición a arsénico o fumado de cigarrillos pueden ser factores potencialmente confusores, pero no hay tal co-exposiciones y por lo tanto , no hay confusión cuando se basa sobre el estudio Takenaka.

Como resultado, a la extensión en que dos estudios estén en acuerdo básico sobre la naturaleza y extensión del riesgo, las preocupaciones generadas por la confianza exclusiva en un tipo de estudio debe estar substancialmente aliviada por la confianza en el otro también. Tal acuerdo, cree OSHA, también sugeriría fuertemente que las determinaciones de riesgo de la Agencia para cáncer son realistas. Es altamente improbable que tal acuerdo pudiera haber sido producido por mera coincidencia.

Con relacionó a su avaluó de riesgo cuantitativo para cáncer basado sobre los datos animales, OSHA se ha basado sobre los estudios de Takenaka (Ex. 4-67) y Glaser/Oldiges (Exs. 8-694-B; 8-694-D). El estudio Takenaka envolvió exposición de ratas macho a cloruro de cadmio, mientras que el estudio Oldiges envolvió exposición de ratas machos y hembras a cloruro de cadmio, oxido de cadmio, sulfato de cadmio y sulfito de cadmio. OSHA aplico el modelo multietapa y dos variantes de ello a las diez series de datos de estos dos estudios para estimar el exceso de riesgo de cáncer pulmonar de una exposición de vida de trabajo (de 45 años) a cada uno de los varios niveles de exposición para cada uno de los compuestos de cadmio.

OSHA ha confiado en el estudio de ratas de Takenaka para derivar su mejor estimado de riesgo basado sobre datos de animales experimentales. Este estudio es particularmente apropiado para avaluó de riesgo cuantitativo, porque los niveles de exposición estaban bien documentadas, el estudio se condujo con controles concurrentes, no hubo oportunidad para confundir exposiciones, y la ruta de exposición, inhalación, es la misma que la ruta primaria de exposición en escenarios ocupacionales. Dos posibles inconvenientes a este estudio traídos en la propuesta son que los animales estuvieron expuestos continuamente, y a cloruro de cadmio. Por contraste, los trabajadores estuvieron expuestos mayormente a compuestos de cadmio distintos de cloruro de cadmio y generalmente por ocho horas al día.

Con relación a la carcinogenicidad de compuestos particulares de cadmio, los análisis de datos de dosis de respuesta para varios compuestos de cadmio muestran un potencial de carcinogenicidad similar. Con relación a la longitud de exposición, aunque las ratas en el estudio Takenaka estuvieron continuamente dosificadas y los trabajadores no, el avalúo de riesgo de cáncer muestra una respuesta de dosis similar en relación a la dosis total de cadmio, estuvieran los animales expuestos continuamente o en un patrón de exposición que simula el modo de exposición del lugar de trabajo (Ex. 31; Ver también la Tabla VI-6 de la sección de Avalúo de riesgo cuantitativo). Así, parece no haber un efecto de índice de dosis.

Para cuantificar el riesgo de exposición a cadmio usando los datos de ratas de Takenaka, OSHA en su propuesta examinó cinco modelos de extrapolación de baja dosis. La elección de modelo envuelve juicio científico. No hay manera cierta de determinar que modelo es correcto. Las estadísticas que nos permiten medir la bondad del ajuste no pueden proveer ayuda al juzgar el "mejor" ajuste entre los modelos. Consecuentemente, el modelo mejor (correcto) debe elegirse sobre las bases de otro criterio.

OSHA prefiere el modelo multietapa como su mejor modelo porque la Agencia cree que el modelo multietapa tiene la mejor justificación empírica o teórica de todos los modelos para estimar la respuesta-dosis carcinogénica. El modelo multietapa es un modelo no-umbral que es lineal a bajas dosis. La Agencia cree que este modelo conforma más cercanamente a lo que conocemos de la etiología del cáncer. La preferencia de OSHA es consistente con la posición de la Oficina de Política de Ciencia y Tecnología, la cual recomienda que "cuando los datos y la información sean limitados, y cuando exista mucha incertidumbre en relación a los mecanismos de acción carcinogénica, los modelos o procedimientos que incorporan linealidad de baja dosis son preferidas cuando son compatibles con información limitada. En adición, hubo apoyo general durante la reglamentación para usar el modelo multietapa para estimar el riesgo de cáncer con datos animales.

OSHA aplicó tres modelos multietapa a los datos. Los resultados se muestran en la Tabla 6 del avalúo de riesgo de OSHA. Con excepción a las emanaciones de óxido de cadmio (CdO) (los resultados que pudieran ser explicados sobre las bases de una deposición pulmonar más baja), a una exposición a cadmio de vida ocupacional (45 años) de  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , el PEL actual para emanaciones de cadmio, la mayoría de los estimados de probabilidad (MLEs) para todos los compuestos de cadmio y para ratas hembras y machos proyectan exceso de muertes de cáncer muy sobre 100 por 1000. Aún para emanaciones de CdO, el exceso de riesgo de muerte por cáncer asociado con  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  alcanza de 6.8 a 37 por 1000.

Por contraste, con una exposición ocupacional vitalicia al nuevo PEL de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , los modelos proyectan riesgos dramáticamente reducidos en todas las categorías. Así, el nuevo PEL reduce significativamente el riesgo de cáncer entre trabajadores expuestos a cadmio. No obstante, de los 28 MLEs asociados con  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para los varios compuestos de cadmio y los modelos que usan

datos para ratas hembras y machos, todos menos tres proyectan riesgos mayores de 5 muertes en exceso por cáncer por mil trabajadores, y casi dos tercios proyectan 15 o mas muertes en exceso por cáncer por mil.

Si OSHA fuera a elegir un mejor estimado de riesgo basado sobre los datos animales, por las razones presentadas en el preámbulo a su norma propuesta de cadmio y en la sección de efectos de salud de este preámbulo, continuaría eligiendo los riesgos generados aplicando el modelo multietapa a los datos para CdCL<sub>2</sub> del estudio Takenaka. Debido a que las fortalezas y debilidades de ese estudio han sido examinadas en esta reglamentación, OSHA esta segura de su confiabilidad y adecuación. OSHA ahora calcula el mejor estimado de riesgo asociado con un PEL de 5 µg/m<sup>3</sup> de este estudio ser de 15 muertes por cáncer en exceso por mil. (Ver la Tabla 6 en la sección de avalúo de riesgo cuantitativo). Este riesgo es ligeramente mas alto que el 10.6 por 1000 que OSHA proyecto como el mejor estimado en su avalúo de riesgo preliminar de los datos Takenaka. La razón para la diferencia es que OSHA calculó la dosis ligeramente diferente para su avalúo de riesgo final. En cualquier caso, ambos los estimados de 10.6 y 15 muertes por cáncer en exceso de mil son una orden de magnitud sobre los riesgos que previamente se han considerado al menos mínimamente significativos por OSHA.

Con relación a su avalúo de riesgo cuantitativo para cáncer basado sobre los datos humanos, OSHA continua basándose sobre el estudio Thun presentado en la regla de cadmio propuesta. Esta cohorte ha sido actualizada para incluir seis años adicionales de seguimiento. Según discutido detalladamente en la sección de efectos de salud de este preámbulo, OSHA cree que el estudio Thun con información actualizada es un excelente estudio epidemiológico. Aunque sujetos a las limitaciones inherentes a tales estudios, provee una base razonablemente confiable para análisis de riesgo cuantitativo. Mas aún, es el único estudio epidemiológico disponible que tenga datos confiables sobre dosis y ha sufrido extensa revisión de pares. En adición, según discutido en el avalúo de riesgo cuantitativo de OSHA en este preámbulo, se ha realizado análisis extenso adicional y varios modelos adicionales han sido usados para modelar los datos. OSHA cree adicionalmente que los varios retos al estudio Thun (Exs. 19-43; 12-41) forzado a sus autores y a otros, como NIOSH y OSHA, quienes deciden confiar en el, a considerar concienzudamente y responder las preguntas traídas. Estas respuestas, a juicio de OSHA, han sido mas que adecuadas.

OSHA pidió comentario público sobre las incertidumbres envueltas en usar los datos epidemiológicos de *Thun et al.*, para llevar a cabo su avalúo cuantitativo de riesgo de cáncer asociado con la exposición ocupacional a cadmio. OSHA adicionalmente pidió comentario público sobre como la Agencia pudiera resolver el asunto de basar su avalúo de riesgo cuantitativo sobre el estudio Thun o el estudio Takenaka. Basado sobre seguimiento adicional y nuevos análisis de la cohorte Thun, OSHA ha concluido que la confusión de fumar cigarrillos y exposición a arsénico jugaron un pequeño rol en el exceso de cáncer pulmonar observado entre los miembros de cohorte. Con tal avalúo extendido y comprehensivo de las fortalezas y debilidades del estudio Thun como parte de esta reglamentación, OSHA se siente cómoda con su confianza en este estudio.

El estudio Thun es un estudio histórico prospectivo de 602 hombres blancos empleados en áreas de producción de una fundición por lo menos seis meses entre 1940 y 1969 y seguidos hasta 1984. Provee la mas fuerte evidencia de carcinogenicidad de cadmio en humanos. Para trabajadores con dos o más años de empleo en la fundición, la mortalidad debida a cáncer pulmonar fue estadísticamente significativamente elevada (SMR = 229). Al dividir la cohorte de trabajadores en aquellos con dosis acumulativas bajas, medianas y altas a cadmio, se observó una relación significativa dosis-respuesta entre exposición a cadmio y cáncer pulmonar.

Los métodos usados para cuantificar riesgo de los datos de Thun siguen de cerca a aquellos usados por EPA (Ex. 4-04). En su avalúo de riesgo final, OSHA aplicó un modelo de riesgo relativo, ajustado para enticidad hispánica, a los datos actualizados de Thun. Debido a que los nuevos estimados están basados sobre datos mas completos y métodos cuantitativos mas confiables, OSHA los prefiere a aquellos en la propuesta.

Según mostrado en la Tabla 12 del avalúo de riesgo final de OSHA, con una exposición de vida ocupacional a cadmio al nuevo PEL de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , OSHA proyecta de los datos Thun un riesgo de tres muertes en exceso debidas a cáncer pulmonar por 1000 trabajadores basado sobre el MLE. Este estimado de riesgo en el nuevo PEL esta basado exclusivamente sobre la reducción en exposición a cadmio alcanzada por el nuevo PEL y no toma en cuenta la reducción de riesgo adicional que surge de las disposiciones ancilares de esta norma. No obstante, este estimado constituye una reducción de 95% del riesgo estimado comparable de 58.3 muertes por mil en una exposición ocupacional vitalicia a cadmio de  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . También representa mas que una reducción de 85% del riesgo en una exposición ocupacional vitalicia de  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  y una reducción de 75% del riesgo en una exposición ocupacional vitalicia a  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , ambos cuyos niveles están mas cerca que  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a los niveles de exposición ocupacional típicamente existentes en muchas industrias con exposiciones actuales sobre  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Desde que OSHA publico su regla propuesta, el Dr. Leslie Stayner y otros del Instituto Nacional para Seguridad y Salud Ocupacional NIOSH también han desarrollado un avalúo de riesgo cuantitativo independiente basado sobre la cohorte Thun actualizada. Este avalúo de riesgo difiere de las maneras discutidas en la sección de avalúo de riesgo de este preámbulo del avalúo de riesgo preliminar y final de OSHA. NIOSH, en respuesta a la critica del avalúo de riesgo de OSHA en la propuesta de cadmio y a las recomendaciones hechas por varios científicos, hizo ajustes metodológicos y aplicó tres modelos separados a los datos de Thun. Los resultados del avalúo de riesgo de OSHA en la propuesta de cadmio se muestran en la Tabla 9 del avalúo de riesgo final de OSHA.

Con una exposición ocupacional vitalicia en el nuevo PEL de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , NIOSH estima un exceso de riesgo de muertes por cáncer que alcanza de 3.9 a 5.5 a 9.0 por mil trabajadores para el Análisis de Regresión Cox, el modelo multietapa, y el modelo de Regresión Poisson,

respectivamente. Estos estimados de riesgo están estadísticamente muy cerca unos de otros y son muy similares a los de OSHA, independientemente derivados estimado de tres muertes en exceso de cáncer pulmonar por 1000 trabajadores.

Los estimados de riesgo de NIOSH para exposición ocupacional vitalicia en el nuevo PEL, al igual que los estimados de riesgo de OSHA para ese nivel, representan una reducción muy substancial de riesgo de los riesgos estimados para exposiciones comparables en los niveles actualmente permisibles mas altos y a los niveles existentes. Por ejemplo, el riesgo estimado en exceso en una exposición ocupacional vitalicia de  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  alcanza de 73 a 102.2 a 157 por mil trabajadores de acuerdo a los modelos de Regresión Cox, multietapa, y Regresión Poisson, respectivamente. Así, bajo todos los tres modelos, el riesgo a  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  representa una reducción de casi 95% de riesgo del riesgo a  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , una reducción de 87% de riesgo del riesgo a  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , y una reducción de 75% de riesgo del riesgo a  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Nuevamente, los estimados de riesgo de NIOSH y el nuevo PEL no toman en cuenta las reducciones adicionales en riesgo que surgen de las disposiciones ancilares de esta norma. OSHA espera que estas reducciones adicionales eliminen riesgo significativo de cáncer asociado con cadmio en el PEL de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Al sumar los resultados de estos varios avalúos basados sobre los datos humanos y animales, todo indica un exceso muy alto de riesgo de muerte por cáncer resultado de un curso de vida de exposición ocupacional al PEL actual (para humo) de  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . También todos presentan un alto riesgo excesivo en niveles mucho mas bajos de  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Mas aun, los resultados basados sobre todos los modelos muestran una reducción muy alta de los riesgos asociados con el nuevo PEL de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Y todo muestra que el riesgo que OSHA busca regular, no empece las disposiciones ancilares, sigue siendo significativo al menos al nuevo PEL.

Ciertamente, al PEL de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  el mejor estimado de exceso de riesgo de datos animales, 15 muertes por 1000, y todos los estimados de datos humanos, tres por mil bajo los modelos de OSHA y 3.9 a 9 por nivel bajo el modelo NIOSH también reflejan riesgo significativo continuado no empece las disposiciones ancilares. Si OSHA fuera a basarse exclusivamente sobre el PEL para reducir riesgo y no hubiera requisitos ancilares que eliminaran efectivamente el riesgo significativo restante en el nuevo PEL, y si no hubiera otras circunstancias que mitigaran adicionalmente el riesgo, OSHA bien pudiera tener que establecer el PEL aun mas bajo de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  si eso fuera factible.

Estos estimados de riesgos restantes en el nuevo PEL son muy similares estadísticamente. Están todos dentro de una orden de magnitud. Esta similaridad es aun mas notable cuando uno se da cuenta de que los estimados basados sobre los datos animales son para cánceres totales, mientras, los estimados derivados de los datos humanos están basados sobre cáncer pulmonar solamente. (Existe la posibilidad de que los estudios vitalicios de las cohortes ocupacionales pudieran identificar sitios de cáncer adicionales en humanos relacionados a exposición a cadmio). Así, OSHA se siente asegurada por estos resultados mutuamente confirmantes de que sus estimados de

riesgo para cáncer son realistas y razonablemente precisos. Según establecido anteriormente, al implantar el nuevo PEL junto con las disposiciones ancilares de la norma, OSHA espera que el significado del riesgo sea eliminado.

## Riñón

Para su avalúo cuantitativo renal del exceso de riesgo de disfunción renal asociado con exposición ocupacional a cadmio. OSHA aplicó un modelo de regresión logístico a los cinco estudios independientes que tienen datos relevantes confiables. Estos estudios, discutidos en detalle en la sección de efectos de salud y analizado para estimados de riesgo cuantitativo de disfunción renal en relación a dosis en la sección de avalúo de riesgo cuantitativo, fueron conducidos por Falck y otros. En estos estudios, los autores investigaron la asociación entre niveles de proteínas de bajo peso molecular en la orina de los trabajadores y la exposición ocupacional acumulativa a cadmio. Las proteínas de bajo peso molecular medidas son Beta microglobulina ( $\beta^2$ -M) o proteína enlazadora de retinol (R.P.), los niveles excesivos de cualquiera de los dos son tomados como indicación de disfunción renal.

El modelo logístico que OSHA aplicó a los datos de cada estudio fue modificado del modelo fue presentado en la propuesta para tomar en cuenta los niveles de disfunción renal no asociados con exposición ocupacional a cadmio. Esto explica por que los resultados proyectados del modelo en el avalúo de riesgo final para las series de datos de Falck y Ellis son algo mas bajos que aquellos proyectados en el avalúo de riesgo preliminar, el cual se basó exclusivamente sobre estas dos series de datos.

En el avalúo de riesgo final de OSHA realizo análisis sobre siete series de datos de cinco estudios usando un modelo logístico modificado. Los cinco estudios mismos fueron muy diferentes entre ellos en muchos modos materiales. Por ejemplo, los autores eligieron diferentes niveles de  $\beta^2$ -M o RPB como indicadores de disfunción renal; algunos usaron muestras de orina in situ, otros usaron muestras de 24 horas; y el numero de sujetos en cada uno alcanzo de 33 a 440. En parte debido al pequeño tamaño de los estudios y en parte debido a la incertidumbre en la extrapolación de los resultados a bajas exposiciones TWA, algunos de los intervalos de confianza en la Tabla 19 de la sección de avalúo de riesgo son bastante amplios. Considerando esto y las diferencias entre los estudios subyacentes, que sin duda afectan los resultados, los análisis produjeron resultados razonablemente consistentes. Así, por ejemplo, según mostrado en la Tabla 19, todos los siete análisis proyectan altos indices de proteinuria en una exposición ocupacional vitalicia de  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (24-99.8%); todos continúan proyectando indices relativamente altos de proteinuria bajando a exposiciones tan bajas como  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (2.1-47.2%); y todos proyectan un riesgo mayor de uno por mil en una exposición de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (2.7-234 por mil). Mas aun , en el nuevo PEL de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , pero todos los análisis muestran un exceso de riesgo de proteinuria mayor de uno por mil

(1.9-95). Con relación a estos dos, ambos muestran un riesgo mayor de dos por mil (2.7-2.8) en una exposición de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Así, aun con relación a las dos resultados mas bajos, los análisis indican un riesgo mayor de uno por mil a niveles de exposición en alguna parte entre  $5\text{-}10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Mas aun, por razones descritas en el avalúo de riesgo de OSHA, la Agencia ya no considera uno de los estudios que proveen la fuente para estos estimados bajos, el estudio Falck, como una base confiable para el avalúo de riesgo cuantitativo como los otros estudios.

En los otros seis estimados de riesgo, los resultados alcanzan en los extremos de .37 a 95 casos estimados de exceso de proteinuria por mil trabajadores expuestos a cadmio a  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  por una vida de trabajo ocupacional. Los cuatro resultados entre los alcances extremos alcanzan entre 1.9-27 casos por mil, un alcance solo ligeramente mayor de un orden de magnitud.

De todos los análisis reflejados en la Tabla 19, el mejor estimado de riesgo a  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  es 14-23 casos de proteinuria en exceso por mil. OSHA llegó a este mejor estimado determinando el intervalo superior e inferior de 95% de confianza para cada uno de los riesgos estimados a  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  reflejados en la Tabla 19. Con excepción del análisis Mason 1, el estimado de 14-23 casos en exceso cae dentro de los intervalos de 90% de confianza (limite superior de 95% y limite inferior de 95%) de las seis series de datos analizados. Para poner esto en otras palabras, 14 representa el mas alto de los limites inferiores de 95% y 23 representa el mas bajo de los limites superiores de 95%. Así que 14-23 esta dentro de los intervalos de confianza de 90% para cada uno de los seis análisis. Por ejemplo, el intervalo de confianza para Jarup 1 es 8.3-23; 14-23 cae dentro del intervalo. Similarmente, al alcance para Elinder es 0-99; 14-23 cae dentro de ese intervalo. Esto es verdadero para Ellis, también: El alcance 14-23 cae dentro de los intervalos de confianza de 90% de 14-288. OSHA por lo tanto cree que su mejor estimado de 14-23 casos en exceso refleja la tendencia central de los datos relevantes. Este estimado de riesgo, al igual que riesgos comparables para cáncer, no toma en cuenta la reducción adicional en riesgo que surge de las disposiciones ancilares de la norma. OSHA espera que estas reducciones adicionales eliminen los riesgos significativos de cadmio asociado a la disfunción renal en el PEL de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

En respuesta a un comentario en la reglamentación (Ex. 17-D), OSHA también aplico varios tipos de modelos a los datos continuos del estudio Mason. Los resultados de ese análisis se muestran en la Tabla 21. A una exposición de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , con la excepción de los resultados del modelo de umbral (Modelo IV), los resultados son todos mayores que los mejores estimados de OSHA de 14-23 por mil trabajadores. Por contraste, el modelo umbral predice 0 riesgo a  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , y usando el análisis pareado, o riesgo  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , aun a  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Estos análisis proveen estimados que son ambos mas altos y mas bajos que los resultados producidos por otros modelos y de los mejores estimados de OSHA. Por razones discutidas en la sección de avalúo de OSHA, OSHA da mayor peso a los resultados mostrados en la Tabla 19 de la sección de avalúo cuantitativo que fueron derivados de los modelos logísticos modificados para incorporar respuesta de trasfondo.

Con relación a la reducción de riesgo de la disfunción renal, el mejor estimado de riesgo, 14-23

por mil, para una exposición ocupacional vitalicia a cadmio a  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  representa una reducción de 90-94% en riesgo del riesgo estimado mas bajo (242 por mil) asociado con  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  basado sobre el modelo logístico modificado. Para cinco de los siete análisis de datos para exposición a  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 14-23 representa mas que una reducción de 96-98% en riesgo. Para exposiciones ocupacionales vitalicias a  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , con excepción de los estimados derivados de los Datos Elinder, el mejor estimado 14-23 de riesgo ocupacional vitalicio en el nuevo PEL representa una reducción de 62-76% del estimado de riesgo mas bajo (60 por mil). Para el próximo estimado de riesgo mas bajo (80 por mil), a  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 14-23 representa una reducción de mas de 70-82% en riesgo, y para los otros cuatro estimados de riesgo (91, 166, 236 y 472 por mil) a  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , la reducción en riesgo es aun mayor. Aun a una exposición de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , con la excepción del análisis basado sobre las series de datos de Elinder y Falck, el mejor estimado de 14-23 representa una reducción 4-40% de riesgo del próximo estimado mas bajo (24 por mil), una reducción en riesgo de 22-55% del próximo estimado mas bajo (31 por mil), y una reducción mayor de 40-60% de los otros estimados de riesgo.

La conclusión del análisis de riesgo cuantitativo de OSHA de riesgo de cáncer pulmonar y disfunción renal son apoyadas adicionalmente por una revisión muy reciente de las bases científicas para regular el cadmio en el lugar de trabajo. El artículo (Ex. L-140-50), que fue escrito por tres testigos expertos de OSHA en la reglamentación de cadmio, aplica un enfoque diferente al análisis.

El análisis del artículo compara los estimados derivados de otros modelos y con datos empíricos publicados, datos empíricos sobre disfunción renal y cáncer pulmonar. Aunque los autores hallan que "modelar generalmente implica mayor certidumbre de la que existe a bajas dosis \* \* \*

"también hallan que los estimados de riesgo de OSHA generalmente están en línea con los datos empíricos y los resultados de otro modelado.

Con relación a la disfunción renal, por ejemplo, los autores hallan que "los datos empíricos y los modelos \* \* \* todos muestran un patrón similar. La prevalencia de disfunción renal aumenta agudamente en exposiciones acumulativas sobre  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-año}$  \* \* \* [Sin embargo, señalan,] los estudios son muy pequeños para estimar la prevalencia en exposiciones acumulativas mas bajas \* \*

\* "Es por lo tanto, "imposible", concluyen los autores, "identificar un nivel de no efecto con certidumbre".

Los autores encontraron que los datos epidemiológicos para cáncer proveían estimados de riesgos más plausibles que la de los animales. En los datos de las ratas, encontraron que se subestimó el riesgo.

Antes de basarse sobre el modelado matemático, los autores sugieren usar un margen de seguridad. Basado sobre los análisis de disfunción renal y cáncer pulmonar, los autores concluyen que la "exposición ocupacional a cadmio debe ser controlada tan rígidamente como sea técnicamente factible, con un PEL que no exceda a  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ". OSHA halla estas conclusiones ampliamente confirmatorias de los resultados de su propio análisis.

Consecuentemente, basado sobre los mejores estimados de exceso de riesgo asociados con cada

una de las varias exposiciones vitalicias a cadmio, ya sea que OSHA se base sobre los datos de cáncer o riñones, y en conexión con cáncer, ya sea que OSHA se base sobre datos humanos y animales, consistentemente parece necesario para OSHA establecer el PEL al menos tan bajo como  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Aun en el nuevo PEL de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , la mayoría de los análisis y todos los mejores estimados de riesgo indican un riesgo continuado de muerte debida a cáncer y casos de disfunción renal algo mayores de uno por 1000 trabajadores. Así, el problema real para OSHA cuando establece el PEL en  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  yace no en establecer que la Agencia esta regulando un riesgo significativo. Mas bien, el problema yace en establecer que, a la extensión factible, el PEL no debe ser establecido más bajo para eliminar lo que parece, sin considerar las reducciones que surgen de las disposiciones ancilares de esta norma y otros factores, para ser un riesgo significativo continuado.

OSHA piensa que la decisión de establecer el PEL no mas bajo de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  3 envuelve complejas determinaciones de política que se nutren de la experiencia y el peritaje de OSHA y también refleja un delicado balance de factores contrapesantes. Las razones para la decisión son de amplio alcance.

Primero, OSHA espera que la vigilancia médica y otros requisitos en la norma ancilares al PEL (por ejemplo, MRP, nivel de acción, áreas reguladas, adiestramiento, etc.) para bajar substancialmente el riesgo de disfunción renal y el riesgo de cáncer de los estimados en el avalúo de riesgo. Aunque OSHA no puede cuantificar las reducciones en riesgo que pueden esperarse de esta y otras disposiciones similares de la norma, OSHA cree que el efecto de incluir las disposiciones ancilares eliminara el riesgo significativo restante estimado en este nuevo PEL.

Segundo, la industria ha establecido que la mejor manera de asegurar que el nuevo PEL será cumplido consistentemente es que la industria implante practicas de trabajo y controles de ingeniería para alcanzar una exposición media considerablemente bajo  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Ex. 144-6). Algunas industrias mantienen que sería mejor establecer una media 40% bajo el PEL. Cuando se alcanza estos niveles, mucho, si no la mayoría del tiempo los niveles de exposición estarán controlados a bajo  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Como consecuencia, el riesgo estimado en un nivel de exposición ocupacional vitalicio de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  exagerará el riesgo actual, el cual declinaría línealmente.

Tercero, más de la mitad de la fuerza laboral ya esta expuesta bajo el nuevo PEL, de modo que el riesgo actual para estos empleados ya esta bajo el riesgo estimado para una exposición ocupacional vitalicia a ese PEL.

Cuarto, la gran mayoría de empleados expuestos trabajos en industrias/ocupaciones donde el cadmio y sus compuestos no son el principal producto producido o procesado. De estos empleados, la mayoría no están expuestos sobre  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . De los restantes que están actualmente expuestos sobre  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , la mayoría están expuestos solo intermitentemente y continuaran estando

expuestos solo intermitentemente. Su exposición acumulativa será mas baja que la exposición acumulativa usada para derivar los riesgos estimados, los cuales están basados sobre asunciones de que el empleado esta expuesto a exposición TWA a  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  por ocho horas todos los días. Con exposición acumulativa mas baja, el riesgo actual para empleados expuestos intermitentemente será mas bajo que el riesgo estimado.

Quinto, OSHA ya ha tomado una importante decisión de política para separar el PEL de, y establecerlo mas bajo que los limites de aire de controles de ingeniería (SECAL), para seis de las industrias productoras/procesadoras de cadmio, que esta establecido en  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$  y/o  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  debido a constreñimientos de factibilidad. Al establecer el PEL así de bajo, OSHA inevitablemente ha requerido que un número substancial de empleados use respiradores todo el tiempo. OSHA hizo esto con serias reservas sobre la aconsejabilidad de requerir uso de respirador todo el tiempo y teniendo en cuenta una recomendación de NIOSH contra requerir tal uso (Ex. 57). OSHA entiende que el uso de respirador a tiempo completo presenta ciertos riesgos de seguridad y salud, pero en balance, ha decidido que los riesgos de no requerir alguna protección para los empleados de niveles de cadmio aerosuspendidos sobre  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  son mas serias que las que se adhieren al uso de respirador a tiempo completo.

Sin embargo, la vasta mayoría de los empleados expuestos a cadmio no trabajan en industrias a las cuales aplique un SECAL. Para ellos, el PEL se establece en, o muy cerca de los limites de factibilidad. Si OSHA fuera a establecer que el PEL debe ser menor a  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , un gran número adicional de trabajadores tendría que usar respiradores a tiempo completo. OSHA está renuente a dirigirse en esa dirección especialmente, por el riesgo actual de los trabajadores bajo el nuevo PEL en práctica tiene probabilidad de ser menor del riesgo estimado. Por todas esta razones, OSHA ha ejercido su riesgo profesional y discreción en determinar que el PEL para cadmio debe ser establecido en  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Como resultado, OSHA concluye que su norma de cadmio protegerá a los empleados y que los patronos que cumplan con las disposiciones de la norma estarán dando pasos razonables para proteger a sus empleados de los riesgos del cadmio.

La conclusión de OSHA de que el riesgo de muerte debido a cáncer y el riesgo de disfunción renal que resultan de la exposición a cadmio a  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  durante una vida de trabajo son ambos significativos es consistente con la determinación de OSHA de riesgo significativo en los TWA PELs previamente existentes para dos carcinógenos. Los dos carcinógenos son arsénico inorgánico (Jan 14, 1983; 48 FR 1864, 1986) y oxido de etileno (Apr.21, 1983; 48 FR 17284). Este estimado de riesgo por 1000 empleados por una exposición ocupacional vitalicia al PEL anterior a estos carcinógenos alcanzo de 148 a 425 muertes por cáncer pulmonar por arsénico inorgánico y de 63 a 109 muertes por cáncer debidas a óxido de etileno.

En adicción, para ambos carcinógenos, OSHA concluyó que, si fuera factible, OSHA buscaría reducir adicionalmente el riesgo restante predicho en los nuevos PELs. El exceso de muerte restante para una exposición de vida de trabajo por 1,000 trabajadores fue 8 para arsénico inorgánico y 1 a 2 para óxido de etileno.

La Agencia provee guía adicional en la evaluación de riesgo significativo mediante un examen de los índices de riesgo ocupacional, intención legislativa, y el lenguaje del Tribunal Supremo de los EEUU. Por ejemplo, en las ocupaciones de alto riesgo de minería y cantería (División B), el riesgo promedio de muerte por una lesión ocupacional o una enfermedad aguda ocupacionalmente relacionada debida a una vida de empleo (45 años), es 15.1 por 1,000 trabajadores. Los riesgos ocupacionales de muerte típicos para toda la manufactura (División D) son 1.98 por 1000. El riesgo vitalicio ocupacional de muerte en una ocupación de relativamente bajo riesgo, como la venta al detal, es 0.82 por 1000 (División G). (Estos índices son promedios derivados de datos de 1989-1990 del Negociado de Estadísticas del Trabajo para patronos con 11 o mas empleados, ajustado a 45 años de empleo, por 50 semanas por año.)

Hay relativamente pocos datos sobre índices de riesgo para cáncer ocupacional, según distinguido de lesión y enfermedad aguda ocupacional. El índice de mortalidad de cáncer estimado de la máxima exposición ocupacional permisible a radiación ionizante es 17 a 29 por 1,000 (47 años a 5 rems; *Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) III Predictions*). Sin embargo, la mayoría de las normas de radiación requieren que los límites de exposición sean reducidos al mas bajo nivel razonablemente alcanzable bajo el limite de exposición (el principio ALARA). Consecuentemente, aproximadamente 95% de los trabajadores con radiación tienen exposiciones menores de una décima parte de el nivel máximo permitido. El riesgo a una décima parte del nivel permitido es 1.7 a 2.9 por 1,000 empleados expuestos.

El Congreso paso la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional de 1970 debido a una determinación de que los riesgos de seguridad y salud ocupacional eran demasiado altos. El Congreso, por lo tanto, dio a OSHA la autoridad para reducir los riesgos sobre el promedio o promedio donde fuera factible. Al discutir el nivel de riesgo que el Congreso autorizó a OSHA a reducir, el Tribunal Supremo declaro que "si las probabilidades son de una en un millón de que la inhalación regular de vapores de gasolina que sean 2% de benceno fuera fatal, una persona razonable pudiera bien considerar el riesgo significativo y tomar las medidas apropiadas para disminuirlo o eliminarlo" (I.U.D. v. A.P.I., 448 U.S. et 655).

Dentro del contexto, el mejor estimado de OSHA de riesgo de exposición ocupacional a cadmio en los TWA PELs actuales son substancialmente más altos que otros riesgos que OSHA ha concluido que son significativos, son substancialmente más altos que el riesgo de fatalidad en ocupaciones de alto riesgo, y son substancialmente mas altas que el ejemplo presentado por el Tribunal Supremo. Consecuentemente, OSHA concluye que sus mejores estimados de riesgo asociados con el TWA PEL actual de 100 µg/m<sup>3</sup> son significativos. Basado sobre este razonamiento, el mejor estimado de OSHA permanece significativo a niveles tan bajos como el nuevo PEL de 5 µg/m<sup>3</sup>. Según establecido previamente, estos estimados no toman en cuenta las reducciones adicionales en riesgo que son atribuibles a las disposiciones ancilares de la norma de cadmio, las cuales OSHA espera que eliminen cualquier riesgo significativo restante en el nuevo PEL.

## **VIII. Análisis de Impacto Reglamentario Contenido**

A.	Sumario Ejecutivo.....	VIII-A2
B.	Discusión de Determinaciones de Factibilidad Tecnológica Económica.....	VIII-B1
C.	Análisis de Exposiciones, Costos y Factibilidad por la Industria.....	VIII-C1
	Producción de baterías de níquel-cadmio .....	VIII-C1
	Producción de Refinado de Zinc/Cadmio.....	VIII-C1
	Producción de Pigmentos.....	VIII-C92
	Producción de Estabilizador.....	VIII-C123
	Refinado y Producción de Plomo.....	VIII-C156
	Galvanizado.....	VIII-C188
	Formuladores de Color en Seco.....	VIII-C209
	Utilidades Eléctricas.....	VIII-C230
	Hierro y Acero.....	VIII-239
	Industria General, Excepto Establecimientos Incluidos Anteriormente.....	VIII-C257
	Construcción.....	VIII-C306
D.	Factibilidad Económica y Análisis de Flexibilidad Reglamentaria.....	VIII-D1
E.	Avaluó de Impacto Ambiental.....	VIII-E1
F.	Beneficios.....	VIII-F1

## A. *Resumen Ejecutivo*

### Introducción

A tenor con los requisitos de la Orden Ejecutiva 12291, OSHA ha conducido un análisis de impacto reglamentario (RIA), para la norma final de cadmio. El análisis esta basado sobre la evidencia en el récord recopilada durante el proceso de reglamentación. Un análisis preliminar acompaña la regla de cadmio propuesta [55 FR 4052], y OSHA solicito respuestas del público en relación a la reglamentación propuesta, sus impactos potenciales estimados, y otra información relevante.

Muchas partes interesadas contribuyeron con comentarios y datos al expediente, el cual proveyó evidencia substancial para el desarrollo y análisis de la regla final. La participación publica en el proceso de reglamentación hizo que se identificaran posibles efectos y se diera consideración apropiada a los intereses de aquellos potencialmente afectados.

La RIA cubre varios asuntos envueltos en la promulgación de la norma final. Las industrias potencialmente afectadas son identificadas, y la naturaleza de las firmas afectadas, la estructura de mercado, las características de oferta suministro y demanda, y los aspectos financieros son evaluados. Los números de los empleados potencialmente expuestos, el nivel de duración de las exposiciones, la naturaleza de los controles y las practicas de trabajo existentes, y la extensión del cumplimiento actual con los requisitos de la norma son verificados.

El análisis establece entonces los cambios que serían necesarios para cumplir con los requisitos de la norma, y los costos y beneficios correspondientes son presentados. En adicción, se determina la factibilidad tecnológica y económica de la norma. Finalmente, se estima los costos y beneficios totales potenciales de la regla por disposición y por industria.

Las siguientes páginas resumen las conclusiones del RIA. Este resumen incluye secciones sobre el perfil industrial, exposiciones y beneficios a los empleados, factibilidad tecnológica y costos de cumplimiento, e impactos económicos.

**Perfil Industrial.**

Debido a la naturaleza ubicua del cadmio y su utilidad en una gran variedad de aplicaciones, la norma de cadmio revisada potencialmente afecta a los establecimientos en muchas industrias diferentes. En algunas industrias el cadmio es una parte integral del proceso de manufactura; en otras industrias los productos que contienen cadmio pueden ser usados en la producción de varios bienes; e industrias adicionales pueden ser potencialmente afectadas si cantidades de traza de cadmio naturalmente presente en algunos materiales de vuelven aerosuspendidas.

La Tabla VIII-A1 lista las industrias potencialmente afectadas por esta reglamentación y el numero estimado de empleados potencialmente expuestos en cada industria representa una pequeña parte de la fuerza laboral total. Por ejemplo, las exposiciones pueden ocurrir durante la mezcla de químicos o durante soldadura, pero estas actividades pueden comprender solo un paso en un complejo proceso de manufactura.

**TABLA VIII-A1.-Industrias y números de empleados potencialmente afectados por la norma de cadmio revisada**

Industria	Potencial de empleados expuestos
Sectores específicos:	
Baterías níquel-cadmio.....	1,500
Refinado cinc/cadmio.....	1,350
Pigmentos cadmio.....	100
Formuladores de color seco.....	7,00

Estabilizadores de cadmio.....	200
Fundición/refinado de plomo.....	40
Galvanizado de cadmio .....	1,200
Utilidades eléctricas.....	37,500
Hierro y acero.....	40,000
Industria general, excepto sectores sobre:	
2200 Productos textiles para las manos.....	411
2300 Ropa.....	201
2500 Muebles.....	1,232
2600 Productos de papel .....	195
2700 Imprenta y publicaciones. ....	1,600
2810 Químicos inorgánicos.....	195
2820 Plásticos y sintéticos.....	870
2830 Drogas.....	50
2851 Pinturas & productos aliados.....	4,724
2860 Químicos orgánicos.....	2,533
2870 Químicos agrícolas.....	2,507
2890 Químicos misceláneos.....	1,024
2900 Refinerías de petróleo.....	807
3000 Productos de goma y plástico.....	11,133
3100 Productos de piel.....	902
3211 Cristal liso.....	666
3220 Cristalería.....	2,929
3250 Productos de arcilla estructural.....	2,423
3260 Productos de cerámica.....	174
3270 Productos de hormigón.....	624
3280 Productos de piedra.....	200
3290 Productos minerales.....	899
3313 Productos de aleación.....	488
3315 Acero de limar.....	500]
3316 Acero laminado en frío.....	37
3317 Tubos y tuberías de cero.....	400
3320 Fundiciones de hierro y acero.....	10,808
3330 Metales primarios no ferrosos.....	1,800
3340 Metales secundarios no ferrosos.....	750
3350 Rodadura no ferrosa, etc.....	3,135
3360 Fundiciones no ferrosas.....	10,022
3390 Metal primario misceláneo.....	285
3410 Contenedores de embarque de metal.....	140
3420 Herramientas de mano y ferretería.....	2,781
3430 Calentadores y equipo de plomería.....	1,186
3440 Estructuras de metal fabricadas.....	17,065
3450 Tornillos, etc.....	868
3460 Forja & troquelaría.....	612
3470 Revestimiento y gravado.....	200
3480 Artillería.....	265
3490 Fabricación de productos de metal misceláneos.....	9,071
3510 Motores y turbinas.....	3,036

**Cont. TABLA VIII-A1.-Industrias y numeros de empleados potencialmente afectados por la norma de cadmio revisada**

Industria	Potencial de empleados expuestos
3520 Maquinaria de granja y jardín. ....	199
3530 Maquinaria de construcción.....	10,453

3540 Maquinaria de elaboración de metales.....	16,127
3550 Maquinaria especial.....	6,533
3560 Maquinaria general.....	11,633
3570 Computadoras & equipo de oficina.....	1,600
3580 Refrigeración & máquinas de servicio.....	14,180
3590 Maquinaria miscelánea.....	19,615
3610 Equipo de transmisión electrónica.....	6,388
3620 Aparatos eléctricos.....	12,460
3630 Enseres para el hogar.....	7,586
3640 Iluminación y alumbrado.....	13,266
3650 Equipo de audio y video.....	3,021
3660 Equipo de comunicaciones.....	17,886
3670 Componentes electrónicos.....	15,412
3690 Equipo eléctrica misceláneo.....	350
3710 Vehículos de motor.....	18,032
3720 Aeronaves.....	2,776
3730 Construcción de naves.....	7,907
3743 Equipo de ferrocarril.....	1,458
3760 Misiles & equipo del espacio.....	359
3790 Equipo de transportación misceláneo.....	119
3812 Equipo de detección, etc.....	67
3820 Industria de la construcción & misceláneas.....	216
3840 Instrumentos médicos.....	337
3860 Equipo fotográfico.....	669
3870 Relojes & relojería.....	173
3910 Joyería & platería.....	79
3930 Instrumentos musicales.....	16
3940 Juguetes y bienes deportivos.....	1,004
3950 Materiales artísticos.....	50
3960 Diseño de joyería & accesorios de vestuario.....	29
3990 Manufactura miscelánea.....	2,749
4011 Ferrocarriles.....	23
4200 Motores de carga & almacenaje.....	586
4500 Transportación aérea.....	52,147
4810 Comunicaciones telefónicas.....	2,474
4830 Transmisión de radio & televisión.....	149
4920 Producción & distribución de gas.....	1,213
4950 Servicios sanitarios.....	5,204
5000 Comercio al mayoreo, perecedero.....	690
5100 Mayoreo no perecedero.....	3,080
5500 Estaciones de servicio.....	538
7530 Talleres de reparación de automóviles.....	3,194
7600 Servicio de reparación misceláneas.....	3,494
8060 Hospitales.....	277
Construcción.....	70,000
Total.....	524,816

Source: Office of Regulatory Analysis, OSHA, U.S. Department of Labor.

Las industrias potencialmente afectadas incluyen la producción de varias clases de químicos; pinturas y revestimientos; productos de goma y plásticos; hierro y acero; metales no ferrosos; maquinaria y otros productos de metal; equipo eléctrico; y operaciones de manufactura miscelánea, reparación, y servicio.