

Número Exhibit	Autor y título
8-447.....	Lauverys te. Al., Guide for physicians, AHealth Maintenance of Workers Exposed to Cadmium@published by the Cadmium Council.
4-67.....	Takenaka, S., H. Oldiges, M. Koing, D. Hocharainer, G. Oberdorster. ACarcinogenicity of Cadmium Chloride Aersp;s os Wostar Rats@. KNCI 70:367-373, 1983. (32)
4-68.....	Thun, M.J., Schnoor, A.B. Smith, W.E. Halperin, R.A. Lemen. AMortality Among a Cohort of U.S. Cadmium Production Workers-An Update@. JNCI 74(2):325-33, 1985. (8)
4-25.....	Elinder, C.G., Kjellstrom, T., Hogstedt, C., et al., ACancer Mortality of Cadmium Workers@. Brit J. Ind. Med. 42:651-655, 1985. (14)
4-26.....	Ellis, K.J. et. al., ACritical Concentrations of Cadmium in Human Renal Cortex: Dose Effect Studios to Cadmium Smelter Workers@. J. Toxicol, Environ. Health 7:691-703, 1981. (76)
4-27.....	Ellis, K.J., Cohn and T.J. Simith, ACadmium Inhalation Exposure Estimates: Their Significance with Respect to Kdney and Liver Cadmium Burden@. J. Toxicol, Environ. Health 15:173-187, 1985.
4-28.....	Falck, F.Y., Jr., Fine, L.J., Smith, R.G., McGlatchey, K.D., Annesley, T., England, B., and Schork, A.M. AOcupational Cadmium Exposure and Renal Status@. Am. J. Ind. Med. 4:451, 1983. (64)
8-86A.....	Friberg, L., C.G. Elinder, et al., ACadmium and Health a Toxicological and Epidemiological Appraisal, Volume I, Exposure, Dose, and Metabolism@. CRC Pres, Inc., Boca Raton, FL, 1986. (Available from the OSHA Technical Data Center)
8-86B.....	Friberg, L., C.G. Elinder, et al., ACadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Volume II, Effects and Response@. CRC Press Inc., Boca Raton, FL., 1986. (Available from the OSHA Technical Data Center)
L-140-45.....	Elinder, C.G., ACancer Mortality of Cadmium Workers, Brit, J. Ind. Mec., 42, 651-655, 1985.
L-140-50.....	Thun, M., Elinder, C.G., Frigerg, L., AScientific Basis for an Occupational Standard for Cadmium, Am. J. Ind. Med., 20; 629-642, 1991.

## V. Hoja de Información

La hoja de información (Apéndice A, Anejo-3), o una igualmente explicatoria deben serle provistas después de que los resultados de monitoreo biológico sean revisados por el médico, o donde aplicable, después de cualquier examen médico.

### Apéndice A

#### Anejo 1-Apéndice A Gráfica sumaria y las tablas A y B de las acciones activadas por el monitoreo biológico

##### Apéndice A Gráfica sumaria: Sección (I)(3) Vigilancia médica

###### Categorización de los resultados de monitoreo biológico

(A) Las categorías de los resultados de monitoreo biológico están establecidos en el Apéndice A tabla A para el período que termina el 31 de diciembre del 1998 y para el período que comienza el 1ero de enero de 1999.

(B) Los resultados del monitoreo biológico para el examen médico inicial y los exámenes subsiguientes deberá determinar la categoría de resultados de monitoreo biológico del empleado.

Acciones activadas por el monitoreo biológico

(A)

(i) Las acciones activadas por el monitoreo biológico para el empleado están establecidos en el Apéndice A Tabla B.

(ii) Los resultados de monitoreo biológico para todo empleado bajo la sección (I)(3) deberá determinar las acciones requeridas para ese empleado. Esto es, para cualquier empleado en la categoría C de monitoreo biológico, el patrono deberá ejecutar todas las acciones para las cuales haya una X en la columna C del Apéndice A tabla B.

(iii) Un empleado es asignado a la categoría alfabética (siendo "A" la más baja), dependiendo de los resultados de prueba de los tres marcadores biológicos.

(iv) Un empleado es asignado a la categoría A si los resultados de monitoreo para los tres marcadores biológicos caen en o bajo los niveles indicados en la tabla listada para la categoría A.

(v) Un empleado es asignado a la categoría B si cualquier resultado de monitoreo para cualquiera de los tres marcadores biológicos cae dentro del alcance de los niveles indicados en la tabla listada para la categoría B.

(vi) Un empleado es asignado a la categoría C si cualquier resultado de monitoreo para cualquiera de los tres marcadores biológicos está sobre los niveles listados para la categoría C.

(B) El usuario del Apéndice A y Tablas A y B debe saber que estas tablas están provistas sólo para facilitar la comprensión de las disposiciones relevantes del párrafo (I)(3) de esta sección. Las tablas A y B del Apéndice A no tienen la intención de añadir o quitar nada de los requisitos de estas disposiciones,

**Apéndice A Tabla A**

Categorización de los resultados de monitoreo biológico

**APLICABLE SÓLO DURANTE 1998**

Marcador biológico	Resultados de monitoreo por categoría	
	A	B
Cadmio en orina (CDU) (Φg/g creatinina).....	#3	>3 and #15
β <sub>2</sub> -microglobulina (β <sub>2</sub> -M) (Φg/g creatinina).....	#300	>300 and #1500
Cadmio en sangre (CdB) (Φg/litro sangre entera.....)	#5	>5 and #15

□ Si los niveles de  $\beta_2$ -M de un empleado están sobre 1,500  $\Phi$ g/g de creatinina, en lugar de que se requiera remoción médica mandatorio (Ver Apéndice A Tabla B), ya sea que los niveles de CdU también puedan  $>3$   $\Phi$ g/g creatinina o los niveles de CdB también puedan ser  $>5$   $\Phi$ g/litro sangre entera.

La GFR fue estimada de acuerdo a Wibell et al., según referenciado por Bernard. Todos los trabajadores mostraron una disminución en la GFR estimada que alcanzo de nueve a 78 ml/min/1.73m<sup>2</sup> durante el período de observación de cinco años. La disminución promedio durante ese período ascendió a 31 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, un valor que es alrededor de cinco veces mayor que la observada para la población normal. Las investigaciones de los trabajadores expuestos a cadmio en Bélgica y EEUU han demostrado que la proteinuria de bajo o alto peso molecular tiene probabilidad de desarrollarse en 10% de los sujetos expuestos cuando la concentración del metal en la corteza renal alcanza alrededor de 200 ppm. Los niveles críticos correspondientes en orina y sangre han sido estimados a 10  $\Phi$ g/gr Cr y 10  $\Phi$ g/litro de sangre entera (lwb), respectivamente (Ex. 57-K). Una vez haya aparecido, de acuerdo a los Drs. Bernard y Lauwerys, la proteinuria por cadmio es irreversible en la mayoría de los casos. Los estudios de seguimiento indican que la progresión de la disfunción renal después del cese de exposición es muy lento. Bernard y Lauwerys, en su reciente estudio de prospección de cinco años, demostraron que a pesar de su lenta evolución, la nefropatía del cadmio puede progresar a insuficiencia renal.

vii. *Toffoletto et al.* (Referenciado en 19-43A). Toffoletto presentó un trabajo sobre los efectos de la función renal de la exposición ocupacional a cadmio en una conferencia sobre metales pesados en Edimburgo en 1989. Toffoletto estudió a 91 trabajadores expuestos a cadmio entre 1981 y 1988 en una fábrica italiana productora y procesadora de aleaciones de cadmio. Se había hecho mediciones periódicas de concentraciones ambientales de cadmio durante 13 años, y había información disponible de un programa de monitoreo biológico que había estado en operación por ocho años. Sólo sujetos con tres o más años de exposición o con tres mediciones de CdU o CdB fueron incluidos en el estudio.

Los autores usaron los resultados del monitoreo biológico de una población de control para establecer el límite superior de normal para los niveles de CdB y CdU: 2.3  $\Phi$ g/litro de sangre entera (lwb) y 3.0  $\Phi$ g/litro orina (l orina), respectivamente. Al tiempo de este estudio, los valores límite biológicos recomendados para CdB y CdU fueron 10  $\Phi$ g/lwb y 10  $\Phi$ g/l orina, respectivamente. Los niveles de  $\beta_2$ -M elevados sobre 260  $\Phi$ g/l fueron usados como indicador de daño tubular temprano. Para los análisis de  $\beta_2$ -M, las muestras de orina fueron ajustadas para pH, y los niveles de  $\beta_2$ -M fueron medidos usando el juego de microprueba Phadebas.

Entre los trabajadores cuyos niveles de CdB y CdU estuvieron siempre bajo 10  $\Phi$ g/lwb o bajo 10  $\Phi$ g/l orina, 3% y 2.7% respectivamente, tenían niveles de  $\beta_2$ -M sobre 260  $\Phi$ g/l. Los trabajadores con al menos un nivel de CdB mayor de 10  $\Phi$ g/lwb o un nivel de CdU sobre 10  $\Phi$ g/l orina (33.3% y 16.7% de los trabajadores, respectivamente) tenían niveles elevados de  $\beta_2$ -M. Cuarenta y ocho trabajadores tenían mediciones de CdB, CdU,  $\beta_2$ -M, RBP, N-acetyl-BD-glucosaminidasa (NAG), y microalbumina. Estos trabajadores fueron evaluados para función renal. Los resultados aparecen en la Tabla V-14.

**TABLA V-14 Asociación entre indicadores de función tubular y glomerular y su distribución dividida en tres grupos de niveles de orina (CdU)**

CdU ( $\Phi$ g/l)	Núm. Total de personas	Número anormal (porcentaje)
<3.....	7	4(57)
3-10.....	14	8(57)
>10.....	27	18(67)

Cuatro de siete trabajadores con niveles medianos de CdU menores de 3  $\Phi$ g/l tenían niveles anormales de NAG, microalbumina, o RBP. Ocho de 14 trabajadores con niveles medianos de CdU entre 3-10  $\Phi$ g/l tenían niveles anormales de al menos uno de cuatro indicadores de función renal ( $\beta_2$ -M, NAG, RBP, o microalbumina). Diez y ocho de 27 trabajadores con niveles de CdU medianos mayores de 10  $\Phi$ g/l tenían al menos un resultado de prueba de función renal anormal. En este último grupo, cuatro trabajadores tenían niveles anormales para todas las cuatro mediciones de función renal.

Entre 10 trabajadores con niveles elevados de  $\beta_2$ -M, la mitad tenía niveles de CdB menores de 10  $\Phi$ g/lwb. (Ver la Tabla V-15.) Su nivel medio de CdU fue 11  $\Phi$ g/l (alcance 2.5-13.8). Su exposición acumulativa media fue 460  $\Phi$ g/m<sup>3</sup>-años (alcance 260-721). Los otros cinco trabajadores tenían un nivel medio de CdU de 20.8  $\Phi$ g/l (alcance 12.6-26.2) y exposiciones acumulativas medias de 5982 (1965-8382).

**TABLA V-15.- Niveles medios de cadmio en sangre y orina entre 10 trabajadores con niveles de Beta 2 Microglobulina elevados debido a exposiciones elevadas a cadmio.**

Número de trabajadores	CdU( $\Phi$ g/l)	CdB( $\Phi$ g/l)	Exposición acumulativa
5.....	<10	11.0(2.5-13.8)	450(250-72)
5.....	<10	20.8(12.6-26.2)	5892(1965-8382)

1  $\mu$ g/m<sup>3</sup>-años

Toffoletto et al. concluyó que si los niveles de CdB y CdU se mantienen constantemente bajo 10  $\Phi$ g/lwb o 10  $\Phi$ g/l orina, la prevalencia de disfunción renal medida por los niveles de  $\beta_2$ -M sería menor de tres por ciento. Sin embargo, cinco trabajadores en este estudio (5.9%) con una exposición media de 460  $\Phi$ g/m<sup>3</sup>-años (o 10.2  $\Phi$ g durante una vida de trabajo de 45 años) tenían niveles elevados de  $\beta_2$ -M sobre 260  $\Phi$ g/l.

viii. Buchet et al., (Ex. 8-201). La función renal de los trabajadores ocupacionalmente expuestos a cadmio (n=148) fue comparada con la de los trabajadores sin exposición ocupacional a metales pesados (n=88). Las poblaciones expuestas y de control estuvieron empleadas en dos fundiciones de cadmio en Bélgica. Para ser un sujeto de control, el trabajador tenía que cumplir con varias condiciones: todos los niveles de CdU tenían que estar bajo 2  $\Phi$ g/g Cr; a juicio del médico de planta, el trabajador no había tenido exposición ocupacional a cadmio; y los controles pertenecían a la misma clase socioeconómica que los trabajadores expuestos.

Se tomó muestras de orina de cinco horas a todos los trabajadores mientras estaban en el trabajo. La

orina fue ajustada para pH y las muestras para análisis de  $\beta_2$ -M fueron congeladas a -20 grados C. La concentración de  $\beta_2$ -M fue medida mediante radioinmunoevaluación usado el juego de micropruebas Phadebas  $\beta_2$  desarrollado por Pharmacia Diagnostics.

Las características descriptivas de los grupos expuestos y de control están incluidas en la Tabla V-16.

**TABLA V-16.- Características descriptivas de los trabajadores expuestos a cadmio y los controles**

Parámetros	Controles	Exposición
Número.....	88.....	148
Edad (años).....	38.6.....	46.5
Duración de empleo (años).	8.4.....	15.4
Mean level of Cadmium in Urine ( $\Phi$ g/100 creatine).	0.88.....	15.76
Mean $B_2$ in Urine ( $\Phi$ g/gr creatine).	71 (for N=87 workers).	739
Prevalence of Kidney Dysfunction Based on $B_2 > 200$ $\Phi$ G/gr (percent).	6.8.....	<sup>1</sup> 18.2

<sup>1</sup> p<0.025

La disfunción renal fue definida por los niveles elevados de  $\beta_2$ -M sobre  $\Phi$ g/g Cr, entre otras definiciones. La prevalencia de resultados anormales no fue diferente entre fumadores y no fumadores.

Buchet concluyó que la exposición excesiva a cadmio aumentaba la excreción urinaria de ambas la proteínas de bajo y alto peso molecular y de las enzimas tubulares. Estos cambios fueron mayormente observados en trabajadores que excretaban más de 10  $\Phi$ g Cd/g Cr o con niveles CdB sobre 10  $\Phi$ g Cd/g lwb. Sin embargo, entre los trabajadores cuyos niveles de CdU estuvieron consistentemente bajo 2  $\Phi$ g Cd/g Cr, controles, y entre trabajadores cuyos niveles de CdU estuvieran entre 2-9.9  $\Phi$ g Cd/g Cr, la prevalencia de disfunción renal fue seis por ciento. La prevalencia de disfunción renal entre trabajadores cuyos niveles estuvieron entre 10-19.9  $\Phi$ g Cd/g Cr y >20  $\Phi$ g Cd/g Cr fue 15 y 40 por ciento, respectivamente.

ix. *Sumario.* Los ocho estudios revisados antes demuestran una consistencia con los niveles de parámetros biológicos asociados con la disfunción renal. En todos menos un estudio por Lauwerys, se halló la disfunción renal en trabajadores cuyo cadmio en orina excedía a 10  $\Phi$ g Cd/g Cr.

El NIOSH Health Hazard Evaluation encontró elevaciones modestas en proteínas de alto y bajo peso molecular en la orina de trabajadores cuyos niveles de CdU excedían a 10  $\Phi$ g/g Cr. Ello demostró que los efectos subclínicos tales como un aumento significativo en los niveles medios de las enzimas tubulares urinarias. NAG y alanina aminopeptidasa (AAP), son aparentes en los trabajadores expuestos a cadmio con niveles CdU sobre 10 $\Phi$ g/g Cr comparado a aquellos bajo este nivel.

Lauwerys (Ex. 8-718) concluyó de su estudio que los trabajadores cuya exposición sea tal que los niveles de CdU nunca excedan a 15 $\Phi$ g/g Cr no desarrollarían lesiones renales. Roels (Ex. 57-K) concluyó que sobre las bases de las interrelaciones entre niveles de cadmio en el hígado, corteza renal y orina, puede concluirse que la probabilidad de desarrollar disfunción renal inducida por cadmio en los trabajadores varones del cadmio parece ser muy baja cuando el nivel CdU crítico de 10

$\Phi\text{g/g Cr}$  no es regularmente excedido. Este nivel de CdU correspondió a una carga corporal de cadmio de 160-170 mg. En su trabajo de 1989, Roels (Ref. en Ex. 149; también Ex. 12-38-A) concluyó que este estudio indicaba que la declinación relacionada con edad de la GFR de línea de base y máxima es exacerbada en la presencia de microproteinuria inducida por cadmio. La investigación apoya el estimado previo de Roels de la concentración de efecto de umbral de CdU ( $10 \Phi\text{g/g Cr}$ ), que tiene la intención de evitar la ocurrencia de microproteinuria en trabajadores varones expuestos a cadmio. Roels señaló que esta conclusión, sin embargo, no puede ser extrapolada a la población general porque hay indicios de que en una población masculina ocupacionalmente activa, la influencia del efecto del trabajador saludable puede llevar a una subestimación del riesgo de cadmio para otros grupos de la población general.

Bernard y Lauwerys (Ex. 35) concluyeron que los resultados de su estudio demostró que hay probabilidad de que se desarrolle proteinuria de alto o bajo peso molecular en 10% de los sujetos expuestos cuando la concentración del metal en la corteza renal alcanza alrededor de 200 ppm. Los niveles críticos correspondientes en orina y sangre han sido estimados en  $10 \Phi\text{g/g Cr}$  y  $10 \Phi\text{g/lwb}$ , respectivamente.

Toffoletto (Ex. 19-43-A) concluyó que si los niveles de CdB y CdU son mantenidos constantemente bajo  $10 \Phi\text{g/lwb}$  o  $10 \Phi\text{g/l}$  orina, la prevalencia de disfunción renal medida por los niveles elevados de  $\beta_2\text{-M}$  estaría bajo 3%. Sin embargo, cinco trabajadores en este estudio (5.9%), con una exposición media de  $460 \Phi\text{g/m}^3\text{-años}$  (o  $10.2 \Phi\text{g}$  durante una vida de trabajo de 45 años), tenían niveles elevados de  $\beta_2\text{-M}$  sobre  $260 \Phi\text{g/l}$ .

d. *Significado biológico de disfunción renal inducida por cadmio.* La exposición prolongada a cadmio puede llevar a proteinuria glomerular, glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia, e hipercalcemia (Exs. 8-086b: 4-28; 14-18, página 157). Estas condiciones están indicadas por el exceso de aminoácidos, glucosa, fosfato, o calcio urinario, respectivamente. Cada uno de estos elementos son esenciales a la vida, y bajo condiciones normales, su excreción esta regulada por el riñón. Una vez la proteinuria de bajo peso molecular se haya desarrollado, sin embargo, estos elementos pueden disiparse del cuerpo. También puede ocurrir pérdida de función glomerular, indicada por una disminución en el índice de filtración glomerular y en un aumento de creatinina serosa. El daño renal severo inducido por cadmio puede desarrollarse en fallo renal y uremia al cual punto puede ser necesario alguna forma de diálisis u operación renal (Ex.55).

La disfunción renal persiste por años aun después del cese de la exposición. La pérdida de calcio y fósforo puede contribuir al riesgo aumentado de piedras en el riñón observadas en los trabajadores. Aun en su estudio temprano de los trabajadores de cadmio, el Dr. Friberg señaló las piedras renales como un hallazgo común entre los trabajadores expuestos a cadmio (Ex. 4-29). El Dr. Friberg testificó que, en su opinión, las piedras renales son una secuela seria a la disfunción renal inducida por cadmio. El y otros originalmente pensaron que la prevalencia aumentada de las piedras en los riñones observada en sus estudios estaba confinada a Suecia, pero más tarde, la prevalencia

aumentada de piedras en los riñones fue observada en Inglaterra y en los EEUU. Las piedras renales, de acuerdo al Dr. Friberg, son una enfermedad muy seria y también es una señal de un desorden más generalizado del metabolismo mineral en el riñón (Tr. 6/6/90, p.106).

Otros sostuvieron una opinión diferente sobre la prevalencia de piedras en el riñón entre los trabajadores expuestos a cadmio. Por ejemplo, el Dr. Spang declaró que las piedras renales son comunes en la población general de Suecia (20% en hombres y alrededor de 5% en mujeres), y aunque observó casos de piedras renales entre los trabajadores expuestos a cadmio, no sabía si la prevalencia era diferente de la de la población general (Exs. 80; 81).

El cadmio también puede precipitar la osteopatía clínica en personas con un consumo de calcio inadecuado en la dieta (Ex. L-140-50). Las dietas bajas en vitamina D y calcio pueden ser un factor contribuyente a secuelas subsiguientes a disfunción renal inducida por cadmio.

Hay al menos dos escenarios hipotetizados mediante los cuales la proteinuria tubular inducida por cadmio puede causar otros efectos adversos de salud (Ex. 8-086). Bajo el primero de estos, la disfunción tubular asociada con cadmio causa daño a la producción de metabolitos tales como la vitamina D, la cual ocurre principalmente en el riñón. Bajo el segundo escenario, el cadmio puede causar atrofia del tracto gastrointestinal reduciendo así su capacidad de absorber elementos esenciales tales como calcio y fosfato. Si ambos escenarios son ciertos, ello llevaría a pérdida de los elementos esenciales y la pobre absorción de otros minerales para reponer la pérdida.

La gravedad del daño renal inducido por cadmio esta compuesta por el hecho de que no hay tratamiento médico para evitar o reducir la acumulación de cadmio en los riñones. El Dr. Friberg ha testificado que en la actualidad no hay forma de agente quelante que pudiera usarse sin riesgo substancial (Ex. 29). En contraste con otros metales pesados, la terapia de quelación actual no reduce la carga corporal de cadmio sin producir daño renal significativo. Cuando el cadmio quelado llega a los riñones, el cadmio aún puede ser tóxico a las células renales. Así, grandes cantidades de cadmio pueden moverse de los sitios de almacenamiento del hígado y los músculos, abrumar los intentos usuales del riñón para almacenar el cadmio en una forma menos tóxica, y acelera el deterioro de la función renal.

La corteza renal contiene alrededor de tres millones de nefronas. El Dr. Goyer testificó que:

\*\*\* un adulto joven y sano usa alrededor de la mitad de estas \*\*\* ya que \*\*\* su función se pierde debido a la vejez o \*\*\* enfermedades \*\*\* el número de estas que están funcionando toda la vida disminuye continuamente \*\*\* (Tr. 6/6/90, página 124).

OSHA cree que la pérdida de función en los tubos proximales según indicado por la proteinuria tubular, los niveles elevados de  $\beta_2$ -M en la orina, constituye daño material a la salud.

OSHA reconoce que el significado de la disfunción según evidenciado por los niveles elevados de  $\beta_2$ -M en la orina es controversial. Parte de esta controversia surge del hecho de que un trabajador con niveles elevados de  $\beta_2$ -M puede no experimentar ningún síntomas, y aunque la disfunción tubular puede ser determinada a través de pruebas médicas, usualmente no se manifiesta al principio con

síntomas obvios.

El Dr. Goyer testificó que la confusión sobre la interpretación del significado patológico de los niveles elevados de  $\beta_2$ -M surgen del hecho de que la lesión a los túbulos últimamente afectan el funcionamiento del glomérulo. De acuerdo con el Dr. Goyer, la confusión yace en parte en el hecho de que el primer efecto del cadmio es principalmente en el túbulo, mientras que la función renal usualmente es medida en el glomérulo (Tr. 6/6/90, pp. 126-127).

Aunque la mayoría de los médicos estarían de acuerdo en que los efectos glomerulares y la pérdida de GFR deben tomarse más seriamente que una ligera elevación de  $\beta_2$ -M en orina, el hallazgo de niveles elevados de proteína de bajo peso molecular en la orina por sí mismo indica disfunción renal en el túbulo. Según el Dr. Friberg declaró en su testimonio, cada parte de las nefronas depende de las otras partes de la nefrona. Es su expectativa que si una parte de la nefrona sufre daño, es más probable que otra parte sufra daño (Tr. 6/6/90, pp. 107-108). Últimamente entonces, los efectos tubulares relacionados con cadmio serán manifestados como un efecto sobre la función de los glomérulos, ya sea subsiguientemente a, o en asociación con el comienzo de la proteinuria tubular.

Debido a la reserva funcional del riñón, el aumento adaptativo en el índice de filtración glomerular de una sola nefrona, después de la pérdida total o parcial de otras neuronas dañadas, tiende a oscurecer la lesión hasta que una cantidad considerable de los elementos funcionales del riñón, la parénquima, se pierde irreversiblemente. Esto implica que bajo condiciones normales, la GFR basal es submáxima. Si según se había sugerido, el balance glomerular esta estrechamente mantenido, la reducción de función tubular puede tener repercusiones sobre el nivel glomerular (Ex. 149). Los cambios tempranos en la función glomerular no son necesariamente detectables mediante la medición GFR basal, pero tales cambios pueden tener un impacto significativo en la salud (Ex.149). En un estudio por Roels (Ex. 149) se halló que una carga renal de cadmio que aun no había causado proteinuria no obstaculizó la capacidad de reserva de filtración del riñón, pero la declinación relacionada con la edad de la GFR de línea de base máxima es exacerbada en la presencia proteinuria inducida por cadmio.

No todos los participantes en la reglamentación estuvieron de acuerdo en que los niveles elevados de  $\beta_2$ -M significaran daño material a la salud. El Sr. Ken Storm, Especialista Principal de Higiene Industrial con Monsanto, declaró que los niveles elevados de  $\beta_2$ -M pueden reflejar un cambio temporero o permanente en la función renal y la proteinuria tubular puede resultar de una lesión bioquímica sin significado clínico. De acuerdo al Sr. Storm, la proteinuria tubular sería vista más apropiadamente como un indicador temprano de efectos pre-clínicos y no, en y de si misma, como un daño material a la salud. El Sr. Storm declaró que la intención de OSHA de evitar la proteinuria tubular es inapropiada porque, en su opinión, la proteinuria tubular no es un daño material a la salud (Ex. 19-14).

El Sr. Storm declaró además que la  $\beta_2$ -M urinaria y otros indicadores biológicos de disfunción tubular temprana, tal como n-acetyl-d-glicosaminidasa (NAG), no indicadores no específicos de proteinuria tubular. Su presencia puede indicar exposición a cadmio excesiva en el pasado,

exposición a otra toxina renal, o pérdida de función renal debido al proceso normal de envejecimiento u otras causas naturales (Ex. 19-14).

Los estudios indican que la edad únicamente no puede justificar el exceso de  $\beta_2$ -M observado en los trabajadores expuestos a cadmio. Kowal et al. (Ex. 8-642) evaluó los niveles de  $\beta_2$ -M en las poblaciones expuestas no ocupacionalmente en los EEUU y halló que el nivel promedio en el grupo más antiguo estudiado (107  $\Phi$ g  $\beta_2$ -M/l orina) fue sólo marginalmente más alto que el nivel promedio en los grupos entre las edades de 20 a 70 (69 a 84  $\Phi$ g B2-M/l orina) (referenciado en Ex. 8-068-B). En adición, varios investigadores tales como el Dr. Elinder evaluaron la prevalencia de  $\beta_2$ -microglobulinuria por edad entre las poblaciones expuestas ocupacionalmente y concluyó que la edad no es un factor confusor importante (Ex. L-140-45).

La especificidad de la B2-M en orina como un marcador de disfunción renal inducida por cadmio está bien establecida. La única otra toxina renal o condición médica que llevan a niveles elevados de  $\beta_2$ -M son las drogas anti- cancerosas, aminoglycosides (antibióticos antibacteriales tales como la estreptomina), compuestos anti-inflamatorios, e infecciones respiratorias superiores (Dr. Friberg, Tr. 6/6/90, pp.108-109; Ex. L-140-1). Según testificó Michael Thun, M.D., Vice Presidente Auxiliar para Epidemiología y Estadísticas en la Sociedad Americana del Cáncer:

La proteinuria de bajo peso molecular \* \* \* si ocurre de otras condiciones, pero no es común \* \* \* parte de la razón por lo que los datos (renales) son tan consistentes es que los estudios usan un marcador algo específico de los efectos renales del cadmio \* \* \* (Tr. 6/7/90, p.174)

El Dr. Bond, consultor médico para SCM Chemicals, testificó que:

\* \* \* no se ven anomalías histológicas en los túbulos proximales \* \* \* cuando ha habido un aumento en B2MG y CD urinaria \* \* \* (gente con) \* \* \* aumentos de ligeros a moderados en  $\beta_2$  MG y CD no progresan a fallo renal si no hay otras causas presentes, como infección, diabetes, etc. (Ex. 77)

El Dr. Friberg, sin embargo, declaró:

Debe enfatizarse que la proteinuria tubular puede estar acompañada por cambios histológicos específicos. A veces tales cambios han sido informados antes de los cambios funcionales. Hay abundancia de datos de estudios de animales que muestran cambios histológicos tempranos (Ref. por Kjellstrom, 1986, pp. 38-43). Los experimentos con humanos son más limitados, ya que sólo hay un pequeño número de autopsias o biopsias disponibles. A la extensión disponible, los cambios histológicos fueron vistos antes que nada en los túbulos proximales (Ref. por Kjellstrom, 1986, página 50-53). (Ex.29).

Los cambios morfológicos son aquellos pertinentes a la forma o estructura del órgano. Los cambios histológicos son los pertinentes a la estructura minúscula de composición, y estructura de tejido del órgano. Se evaluó a 23 trabajadores de quienes había disponibles datos de autopsia o de biopsia sobre cambios morfológicos en el riñón (referenciado en el testimonio escrito del Dr. Friberg). De estos, 18 trabajadores tenían proteinuria. De los 18 trabajadores con proteinuria, todos menos tres tenían cambios morfológicos en sus riñones. No hubo casos de trabajadores con cambios

morfológicos sin proteinuria (Ex. 144-3, p.53). En cinco de los informes de autopsia, los cambios morfológicos en los riñones estuvieron mayormente confinados a los túbulos proximales, mientras que los glomérulos estaban menos afectados.

Estos resultados demuestran que los cambios funcionales en el riñón pueden ocurrir antes de que la estructura microscópica del riñón esté severamente dañada. Los datos humanos sobre cambios patológicos son limitados, sin embargo, y los datos animales muestran que en algunos estudios, los cambios morfológicos en los túbulos emergen antes de la proteinuria mensurable. En ausencia de una mejor prueba, no obstante, parece que el uso de la proteinuria como una prueba de búsqueda para cambios morfológicos en el riñón identificará todos los casos de trabajadores con cambios histológicos y morfológicos en el tejido del riñón, así como la identificación de aquellos con sólo cambios funcionales. Los resultados también muestran que los niveles elevados de  $\beta_2$ -M en orina indican lesiones renales de significado clínico (Ex. 19-14). Aunque un trabajador con niveles elevados de  $\beta_2$ -M en orina puede no manifestar ningún síntoma evidente de enfermedad, los túbulos y glomérulos tienen lesiones que comprometen el funcionamiento del riñón tal como el mecanismo de filtración. Cualquier trauma renal menor puede progresar rápidamente a daño renal serio.

Está claro del testimonio de los expertos mundiales que los niveles elevados de  $\beta_2$ -M deben ser considerados como que significan daño material. El Dr. Friberg testificó que:

\*\*\* la proteinuria beta-2-microglobulina

\*\*\* debe considerarse como un efecto adverso

\*\*\* que predice la exacerbación de una declinación relacionada con la edad del índice de filtración glomerular

\*\*\* la proteinuria en el envenenamiento de cadmio es irreversible y predice efectos más severos aun si el trabajador es removido de exposición a cadmio subsiguiente \*\*\* Es cierto que la excreción aumentada de proteínas de bajo peso molecular puede ser un indicador muy temprano de disfunción renal. Eso no es inmediatamente de la misma importancia clínica que una enfermedad renal abierta. No obstante, es irreversible y el comienzo de un proceso que tiene gran probabilidad de llevar a enfermedad progresiva, una disminución en el índice de filtración glomerular que claramente es un efecto que fácilmente puede llevar a enfermedad obvia. Al discutir el daño renal debido a cadmio, es importante que hagamos claro que estamos hablado de efectos serios, pero con frecuencia insidiosos, sobre órganos vitales. El riñón tiene una considerable capacidad de reserva, pero una vez esta es consumida, pueden aparecer síntomas en rápida sucesión y la condición del paciente se deteriora rápidamente, y la infección u otro desorden trivial en sí mismo, puede ser el mecanismo impulsor. Es nuestra responsabilidad evitar esta situación aun entre una pequeña proporción de trabajadores (Tr 6/6/90, pp. 73, 82, 86).

De acuerdo con la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH):

Las personas que excreten 290  $\Phi$ g.L  $\beta_2$ -microglobulina no están incapacitadas; ciertamente no experimentan síntomas. Sin embargo, la lesión (de proteinuria tubular) es irreversible y representa una pérdida permanente de reserva funcional. Una infección u otra condición que comprometa la función renal, pero que normalmente no lleve a enfermedad seria, pudiera abrumar la restante capacidad renal. (Ex. 8-644)

El Dr. Kazantzis no estuvo de acuerdo con esta posición. El testificó que en su opinión, la proteinuria tubular sola no esta acompañada por cualquier cambio histológico específico, que su

significado patológico no está claro, y que la formación de piedras renales ha sido rara entre los trabajadores del cadmio en años recientes (Ex. 19-43A). El Dr. Kazantzis declaró, sin embargo, que en una:

\*\*\* pequeña proporción de trabajadores fuertemente expuestos a cadmio a largo término, la proteinuria tubular ha sido seguida por glicosuria renal, aminoaciduria anormal, fosfaturia, e hipercalcuria. (Exs. 80; 81)

El Dr. Kazantzis continuó que la declinación progresiva en la función renal es un proceso lento en los trabajadores con nefropatía inducida por cadmio y que esta declinación es improbable que progrese a una mortalidad aumentada debida a enfermedad renal crónica. En apoyo a su opinión, el citó su estudio (Ex. 8-603) en el cual aproximadamente 7000 trabajadores expuestos a cadmio con más de un año de exposición a cadmio entre 1942 y 1970 fueron seguidos hasta 1979 (Ex. 8-684). El halló un SMR de 65 para todas las muertes codificadas como nefritis o nefrosis: la actualización de cinco años mostró un SMR de 85. Un trabajador clasificado en subgrupo de exposición "siempre alto" murió de nefritis y nefrosis.

El Dr. Elinder indicó, sin embargo, que la mayoría de los trabajadores en el estudio del Dr. Kazantzis tenían exposiciones a cadmio tan bajas que la enfermedad asociada con el cadmio no hubiera sido inducida (Ex. 4-25). Al combinar 199 trabajadores con alta exposición en un grupo con más de 6000 trabajadores con bajas exposiciones en un grupo, el poder del estudio para hallar un efecto fue reducido. La mortalidad aumentada debida a nefritis y nefrosis crónica ha sido observada entre los trabajadores de fábricas de baterías suecas (Exs. 4-68 y 8-740). La diferencia entre las muertes esperadas y observadas en el estudio Kazantzis puede muy bien ser debida a diferencias locales en registrar ciertos tipos de información en los certificados de defunción.

Tres otros estudios epidemiológicos de trabajadores expuestos a cadmio han mostrado mortalidad aumentada debida a enfermedad renal, enfermedades del tracto genito-urinario, o cáncer del riñón. Thun observó un SMR elevado para cáncer genito-urinario (SMR=135, Obs=6) en su cohorte total (Ex. 4-67); el Dr. Elinder (Ex. 4-25) informó un SMR elevado para enfermedades genito-urinarias en su cohorte total (SMR=300, Obs=3.0); y Holden et al. (Ex. 4-39) observó un SMR elevado para cáncer genito-urinario en su cohorte total (SMR=122, Obs=4.0). Debido a que el número de casos de exceso en cada estudio es muy pequeño para hacer estos hallazgos estadísticamente significativos, la relación entre exposición a cadmio y el riesgo de muerte debida a disfunción renal no esta clara. Estos tres estudios de mortalidad, sin embargo, proveen evidencia consistente de exceso de enfermedades renales entre los trabajadores expuestos a cadmio. Esto sugiere la posibilidad de que, al menos en algunos casos, la enfermedad renal inducida por cadmio pueda estar asociada con el exceso de muerte.

La muerte debida a nefritis, nefrosis o enfermedad renal de última etapa es rara. Los índices de muerte exactos debidos a enfermedad renal son difíciles de verificar, en parte porque tales enfermedades no son comunes y en parte, porque son dramáticamente subinformadas por al menos 50% [comunicación personal 4/30/92, National Institute of Diabetic, Digestive ad Kidney Diseases.]

El Dr. Thun indicó que la función renal deteriorada con frecuencia es subinformada en los certificados de defunción aun cuando la enfermedad sea lo suficientemente severa como para requerir

hemodiálisis crónica (Modan referenciado en Thun; Ex. 4-68). El subinformado resulta porque las muertes debidas a estas enfermedades son codificadas como muertes debidas a complicaciones que surgen del tratamiento a estas enfermedades o de secuelas a estas enfermedades tales como ataques cardíacos, infartos o diabetes.

El tratamiento para enfermedades renales severas tales como diálisis o trasplante del riñón están disponibles para aquellos que puedan costearlos. Según indicó el Dr. Friberg, varios de sus propios pacientes tenían uremia inducida por cadmio y murieron. Si ellos hubieran tenido la oportunidad de diálisis o trasplante del riñón, ellos pudieran haberse salvado (Ex. 29). Tales tratamientos, sin embargo, son graves, considerado que las formas tempranas de disfunciones renales pueden ser detectadas y enfermedades más serias pueden ser evitadas.

Una parte adicional de la controversia sobre el significado de la proteinuria tubular es la pregunta de si es un efecto reversible. En respuesta a esta pregunta, Dr. Goyer, citado un estudio en Japón, estableció que la mitad de la gente con niveles  $\beta_2$ -M en alcance de 500 a 1,000 mostro señales que su enfermedad es reversible. El Dr. Goyer testificó que ciertamente: "La enfermedad empeora progresivamente \*\*\* (Tr.6/6/90, p.136)." El Dr. Friberg testificó que:

La continúa liberación de cadmio del hígado, también después del fin de la exposición, significa que la acumulación de cadmio tendrá lugar en los riñones por un largo tiempo después del fin de la exposición. Esto fue mostrado en experimentos con animales tan temprano como 1957 por Gunn ad Gould \*\*\*. Similarmente, hay muchos datos que muestran que la proteinuria en intoxicación crónica con cadmio es irreversible \*\*\* dos estudios de Bélgica \*\*\* muestran más allá de duda que después de años de la remoción del trabajador hay ya sea un aumento de proteínas de bajo peso molecular en la orina, o ningún cambio. También hay indicio de que todos los sujetos con niveles normales de beta-2-microglobulina en orina un año antes de la remoción puede tener valores patológicos \*\*\* unos cuantos años más tarde. (Tr. 6/6/90, pp. 74-75)

Los estudios principales a que hace referencia el Dr. Friberg fueron actualizaciones de cinco años sobre trabajadores que habían sido médicamente removidos de las exposiciones ocupacionales debidas a nefrotoxicidad de cadmio (revisado por Bernard y Lauwerys, Ex. 35, Roels, Ex. 12-57K). Entre trabajadores varones que habían sido removidos de exposición a cadmio debido a la elevada excreción de  $\beta_2$ -M, RBP, o albúmina, la evidencia fue que la disfunción renal aumentó significativamente durante un período de cinco años. Una vez ha aparecido, concluyeron los doctores Bernard y Lauwerys, la proteinuria inducida por cadmio es irreversible en la mayoría de los casos. Bernard y Lauwerys demostraron que la proteinuria progresa lentamente. A pesar de su hallazgo de que esta evolución es lenta, los autores concluyeron que el comienzo de la proteinuria debe considerarse un efecto adverso a la salud, ya que tal nefropatía del cadmio puede progresar a insuficiencia renal.

El Dr. Bond estableció que el significado clínico de ligeros aumentos en  $\beta_2$ -M (por ejemplo, 350  $\Phi$ g/l) es incierto, pero que un hallazgo repetido de niveles de  $\beta_2$ -M el doble de lo normal tiene la

probabilidad de reflejar un efecto permanente, basado sobre su experiencia y la literatura. (Tr. 7/18/90, página 169) El Dr. Bond también estuvo de acuerdo en que la proteinuria inducida por cadmio debe ser evitada o minimizada para evitar daño material a la salud. (Tr. 7/18/90, pp. 150-258, 175-176). Alrededor de 20% de los trabajadores del cadmio que el Dr. Bond ha evaluado médicamente tenían niveles elevados de  $\beta_2$ -M. El Dr. Bond removió a dos de estos trabajadores de la exposición a cadmio en 1986, cuando sus niveles de  $\beta_2$ -M en orina eran de 3000 a 5000  $\Phi$ g/l. Las pruebas anuales después de la remoción indicaron que la  $\beta_2$ -M urinaria y los niveles de cadmio no declinaron apreciablemente. El Dr. Bond declaró que en su opinión, estos dos trabajadores no están enfermos basado sobre los resultados de su nivel de creatinina y alpha fosfatasa en suero, las cuales miden la función renal (Tr. 7/18/90, pp. 189-191). El Dr. Bond no indicó, sin embargo, que estaba "preocupado" por el bienestar de esos dos individuos porque no sabía si tenían probabilidad de desarrollar algún problema subsiguiente> (Tr. 7/18/90, p.229)

De acuerdo con Jarup et al (Ex. 8-661), durante el período de seguimiento de 10 años en su estudio, ninguno de los casos de  $\beta_2$ -microglobuluria elevada (mayor de 310  $\Phi$ g  $\beta_2$ -M/g Cr) descubiertos en grupos de altas dosis fueron reversibles. Los autores concluyeron que era improbable que cualquiera de estos casos de proteinuria tubular desapareciera después de tan largo tiempo de seguimiento y de que es muy posible que más casos de proteinuria tubular se desarrollen con un seguimiento más largo.

Está claro del expediente de la reglamentación que a pesar de alguna controversia, hay un acuerdo general de que la proteinuria tubular y las lesiones glomerulares representan una pérdida permanente de reserva de función renal y que las lesiones son irreversibles. Un trabajador que no experimenta síntomas abiertos de enfermedad puede sucumbir a otras enfermedades más rápidamente. Una infección u otra condición que pueda normalmente no llevar a enfermedad seria pero que comprometa la función renal pudiera abrumar la restante capacidad renal (Ex. 8-644). Un trabajador que tenga niveles sólo ligeramente elevados de  $\beta_2$ -M en orina puede más tarde desarrollar proteinuria, aun después de cesar la exposición a formas más severas de disfunción renal. Tal disfunción es de gran preocupación para OSHA. El compromiso renal, descrito anteriormente, cumple con la definición de daño material según la intención de la Ley OSH y según definido en la norma final (ver sec. 6(b)(5)).

*e. Los efectos renales de los pigmentos de cadmio y otras formas menos solubles de cadmio - Una revisión de la literatura y los comentarios.* OSHA recibió comentario substancial sobre la toxicidad renal de compuestos insolubles de cadmio, particularmente los pigmentos de cadmio (Exs. 19-42-A; 19-14). "Solubilidad" es el proceso mediante el cual una substancia es disuelta en otra y es separada en sus componentes mediante acción química. Algunos compuestos de cadmio como óxido de cadmio y sulfito de cadmio, son relativamente menos solubles que otros tales como cloruro de cadmio y sulfato de cadmio. Se ha hipotetizado que los compuestos menos solubles pueden ser menos biodisponibles que los compuestos más solubles y por lo tanto, menos tóxicos. La "biodisponibilidad" de los compuestos de cadmio se refiere al grado al cual el cadmio esta disponible

al tejido blanco después de la exposición.

Varios comentaristas y participantes en la vista fueron de la opinión que los compuestos insolubles de cadmio son menos tóxicos al riñón (Exs. 19042-A; 19-41; 14-14). Por ejemplo, de acuerdo con la Society of Plastic Industries (SPI), una organización industrial de más de 2000 miembros que representan a todos los segmentos de la industria del plástico, los efectos de salud asociados con el cadmio han sido observados cuando la exposición ha sido a compuestos que no son típicamente usados en la coloración de los plásticos (Ex. 19-41). SPI también declaró que una variedad de estudios de animales indican que el sulfito de cadmio y otros pigmentos similares con base de cadmio son significativamente menos biodisponibles que otros compuestos de cadmio. Ellos citaron el Perfil Toxicológico para Cadmio (1989) de la Agencia de Registro de Substancias Tóxicas y Enfermedades (ATSDR) para apoyar su posición:

*La toxicidad del cadmio depende de las formas químicas y físicas del elemento. En general, los compuestos solubles \*\*\* son mejor absorbidos y por lo tanto, más tóxicos que las formas altamente insolubles \*\*\* Los estudios descritos aquí están enfocados mayormente en el óxido de cadmio o cloruro de cadmio, y los resultados no pueden ser aplicados igualmente a todos los otros compuestos de cadmio (ATSDR, según citado en SPI Ex. 19-41, p.6).*

En una submisión escrita al expediente, Richard Bidstrup, consejero para SCM Chemicals, Inc., también apoyó tal posición (19-42A). El arguyó que los pigmentos de cadmio son menos solubles y menos biodisponibles, y así menos tóxicos al riñón. El señaló que la toxicidad al riñón debida a los pigmentos de cadmio es de una a tres ordenes de magnitud menos que para otras formas de cadmio y que:

\*\*\* estos resultados son consistentes con los datos mecanísticos y de solubilidad que indican que los iones de cadmio -el agente tóxico de interés- son mucho menos biodisponibles de los pigmentos de cadmio que de otras formas de cadmio. (19-42A)

El Sr. Bidstrup, de parte de SCM, y otros comentaristas (Ex. 19-42-A), citaron estudios separados realizados por Miksche, Feitz, y Greenberg como evidencia suficiente de toxicidad renal más baja de los pigmentos. Estos estudios están revisados en mayor detalle a continuación.

i. *Miksche* (Ex. 12-10-E). En este estudio publicado en los Procedimientos de la Tercera Conferencia Internacional de Cadmio, en Miami, 1981, por la Asociación del Cadmio, el Consejo del Cadmio e Ilzro, Inc., el efecto de exposición a cadmio sobre la salud fue evaluado en un grupo de 36 trabajadores envueltos en la producción de pigmentos de cadmio y 21 trabajadores envueltos en la producción de plásticos de acrylonitrilo-butadieno estireno (ABS). La localización de las facilidades no fue indicada.

Las concentraciones de CdB y CdU, y los niveles de B2-M en orina estuvieron disponibles de exámenes de vigilancia médica periódicos conducidos desde 1960. La  $\beta_2$ -M en orina fue medida

usado el método radioinmunológico Phadebas desarrollado por Pharmacia. La medición fue ya completada en el día del muestreo de orina, o las muestras fueron congeladas inmediatamente y mantenidas a -20 grados C hasta que se ejecutó el análisis; muestra de niveles de pH no fueron presentados.

Los 36 trabajadores en la planta de producción de pigmentos de cadmio tenían un promedio de 11.75 años de empleo (alcance de 1 a 32 años). Las concentraciones de aire promedio informadas fueron para 1977, 1979, y 1980 como 50  $\Phi\text{g}/\text{m}^3$ , 30  $\Phi\text{g}/\text{m}^3$ , y 30  $\Phi\text{g}/\text{m}^3$ , respectivamente. Entre los 21 trabajadores de la producción de plástico ocupados en la aplicación de pigmentos de cadmio, la duración promedio del empleo fue de 11.3 años (alcance de 4 a 15 años). No se informó niveles de exposición para éste último grupo de trabajadores. Miksche indicó que se usó un grupo de control pareado por edad para comparaciones con el grupo de aplicadores de pigmento. Los resultados del estudio están en la Tabla V-17

**TABLA V-17.-Concentraciones de cadmio en sangre y orina y concentraciones de Beta-2-microglobulina en la orina de los trabajadores en la producción o aplicación de pigmentos**

Grupo	Número	CdB <sup>1</sup>	CdU <sup>2</sup>	B <sub>2</sub> -M U <sup>3</sup>
Producción de pigmento.....	36	10.3±2.4 (2-36)	8.78±2.18 (0.5-38)	77.35±22.36 (17.6-304)
Aplicación de pigmento.....	21	1.345±0.29 (0.4-3.0)	1.54±0.29 (0.4-3.1)	
Aplicadores de pigmento para control.....	.....	.....	1.26±0.26 (0.2-3.0)	

<sup>1</sup> Media de cadmio en nivel de sangre [(Media +- 2SEM, o error estándar de la media) y alcance],  $\Phi\text{g}/\text{litro}$  sangre entera.

<sup>2</sup> Media de cadmio en nivel de orina [(Media +- 2SEM, o error estándar de la media), y alcance],  $\Phi\text{g}/\text{gramo}$  de creatinina.

<sup>3</sup> Media de Beta-2-microglobulina en orina,  $\Phi\text{g}/\text{g}$  creatinina, [(Media +- 2SEM, o error estándar de la media) y alcance]

Miksche no informó indicaciones de niveles elevados de  $\beta_2\text{-M}$  entre los trabajadores expuestos. Los niveles medios de CdB y CdU entre los trabajadores de la producción de pigmentos estuvo sobre 10  $\mu\text{g}/\text{lwb}$  y 5  $\Phi\text{g}/\text{g}$  Cr, respectivamente, lo que son los niveles juzgados normales por otros investigadores (por ejemplo, Ex. 29). Miksche informó que no halló correlación entre los niveles de  $\beta_2\text{-M}$  en orina y la concentración de cadmio en el aire. Se proveyeron pocos datos de exposición, sin embargo, para evaluar esta conclusión. Los únicos datos de exposición informados fueron las concentraciones promedio de aire por tres años mientras que el estudio cubrió 32 años de tiempo durante el cual los trabajadores de producción estuvieron expuestos potencialmente. Además, la información sobre la intermitencia de las exposiciones en estas facilidades o el grado de uso de respirador no fue provisto.

ii. *Fietz et al.* (Ex. 12-10-F). El estudio por Fietz, publicado en los Procedimientos de la Cuarta Conferencia Internacional del Cadmio en Munich, 1983, por la Asociación del Cadmio, el Consejo del Cadmio e Ilzo, incluyó 67 trabajadores ocupados en la producción de pigmentos de cadmio y 32 trabajadores ocupados en el procesado posterior de esos pigmentos. La localización de las plantas no

fue provista. Los datos para el estudio fueron provistos por las compañías de informes de selección de salud ocupacional y datos de monitoreo de exposición de la compañía. Entre la información sobre parámetros biológicos incluidos en las evaluaciones médicas estaban los niveles de CdB, CdU, creatinina en orina, y  $\beta_2$ -M en orina. La  $\beta_2$ -M en orina fue medida usando una prueba Phadebas. Los niveles normales o "tolerables" para estos marcadores biológicos fueron seleccionados basados sobre los principios establecidos en BG Principle G 32 (referenciado en Fietz). Los niveles fueron: CdU < 17  $\Phi$ g/g Cr, CdB < 15  $\Phi$ g/lwb (BAT); y  $\beta_2$ -M < 300  $\Phi$ g/l orina. De acuerdo a los autores, los datos sobre fumar no fueron analizados ya que no había diferencias informadas entre fumadores y no fumadores.

El muestreo para exposiciones transportadas por el aire incluyó muestras de área y personales. Las mediciones de aire fueron exposiciones máximas a corto término por una duración de 30 minutos a dos horas. Los lugares de trabajo críticos fueron medidos más frecuentemente que los lugares de trabajo no críticos.

Los trabajadores en el estudio fueron colocados en cinco categorías distintas basados sobre el tipo de trabajo realizado dentro de un área especificada. Los Grupos del I al III estaban envueltos en la manufactura de pigmentos (por ejemplo, mezcla de material crudo, combustión, lavado, secado y terminado). Los Grupos IV y V estaban envueltos en el uso de y/o procesado de pigmentos (por ejemplo, formulación de pintura y mezclados de pigmentos). Los autores indicaron que la exposición a pigmentos de cadmio comprende alrededor de la mitad del tiempo de trabajo para cada trabajador. También se identificó dos subgrupos de trabajadores: el Grupo A incluía a aquellos que, en promedio, habían trabajado más de diez años, y el Grupo B incluía a trabajadores que, en promedio, habían trabajado por cuatro años.

Las exposiciones promedio por año fueron provistas, para el período de tiempo desde 1978 a 1982. Las exposiciones a cadmio para los grupos I-III alcanzaron de 14 a 201  $\Phi$ g/m<sup>3</sup>, con los niveles disminuyendo con el tiempo. Algunos trabajadores en los grupos I y III alcanzaron de 14 a 201  $\Phi$ g/m<sup>3</sup>, con los niveles disminuyendo con el tiempo. Algunos trabajadores en los grupos I y III tenían exposiciones más altas, alcanzando de 175-1336  $\Phi$ g/m<sup>3</sup>, pero los autores declararon que se requería respiradores para estos trabajadores.

Para el grupo IV, el nivel de exposición fue estimado ser 20  $\Phi$ g/m<sup>3</sup> en 1981 y 39  $\Phi$ g/m<sup>3</sup> en 1982. Para el grupo V, sólo se dio los niveles de exposición para 1982, alcanzando de 0.5 a 10  $\Phi$ g/m<sup>3</sup>. Estos valores fueron mucho más bajos que aquellos hallados en la producción/manufactura de pigmentos.

La excreción de  $\beta_2$ -M entre trabajadores en la producción de pigmentos está indicada en la Tabla V-18. Los niveles de CdB y CdU entre trabajadores en la producción de pigmentos está indicada en la Tabla V-19.

**TABLA V-18.-Excreción de  $\beta_2$ -Microglobulina de los trabajadores en la producción de pigmentos. Niveles promedio de producción de  $\beta_2$ -M en orina ( $\Phi$ g/gramo creatinina)**

Grupos	1979	1980	1981	1982	Medios
I-A.....	99.3	48.9	29.5	78.3	64.0
I-B.....	28.0	43.9	30.9	51.1	39.4
II-A.....	103.1	146.6	38.24	220.8	128.3
II-B.....	51.2	31.0	23.4	50.3	37.8
III-A.....	727.0	457.0	67.15	47.8	279.8
III-B.....	63.6	79.5	38.2	33.6	50.6

**TABLA V-19.- Niveles de cadmio en sangre y orina entre trabajadores en la producción de pigmentos. Niveles promedio de cadmio en sangre ( $\Phi$ g/litro de sangre entera) y cadmio en orina ( $\Phi$ g/gramo creatinina)**

Grupo	Cadmio en sangre					Cadmio en orina				
	Año	1978	1979	1980	1981	1982	1978	1979	1980	1981
IA.....	20	15	11	7	7	6.0	9.2	10.9	9.1	8.4
IB.....	12	8	9	7	9	4.6	5.4	7.1	6.4	6.3
IIA.....	19	19	13	14	16	16.2	15.2	14.1	10.0	12.7
IIB.....	8	7	6	5	6	4.3	3.2	3.1	3.1	3.1
IIA.....	16	13	10	9	8	7.6	10.0	12.2	6.9	8.5
IIB.....	11	9	6	6	8	4.4	4.1	5.3	4.8	4.5

Los niveles de CdU y  $\beta_2$ -M fueron más altos en los trabajadores de producción, los Grupos I-III, que para usuarios de pigmentos con exposiciones más bajas (Grupos IV-V). De acuerdo a Fietz, los trabajadores en los Grupos IV y V tenían niveles de CdB, CdU y  $\beta_2$ -M en orina que correspondía a los niveles de grupos normales no expuestos, pero estos niveles no fueron dados.

Cada trabajador en el Grupo A recibió mayor exposición lo que fue evidente de sus niveles de CdB, CdU y  $\beta_2$ -M más altos. Los niveles de CdU de los trabajadores en el Grupo B fueron considerados niveles tolerables, basado sobre los criterios establecidos anteriormente. Sobre las bases de estos límites, siete trabajadores de producción tuvieron que ser removidos a un lugar de trabajo libre de cadmio como precaución contra daño subsiguiente.

Los autores concluyeron que el estudio mostraba que el uso de medidas técnicas, tal como ventilación de educación, sellado de máquinas, recintado de las fuentes de polvo y uso consistente de respiradores puede reducir los niveles de cadmio en el aire y los efectos dañinos del cadmio. Los resultados del estudio, sin embargo, están limitados para evaluar si los bajos niveles de cadmio y

$\beta_2$ -M en la orina observado en los usuarios de pigmentos fueron el resultado de la absorbabilidad más baja de los pigmentos de cadmio o las concentraciones más bajas de cadmio.

iii. *Greenberg et al.* (Ex. 12-10-G). El estudio Greenberg fue un estudio de seguimiento de 38 trabajadores expuestos a plomo y cadmio, ambos, durante la manufactura de pigmentos y esmaltes vítreos. El seguimiento fue realizado en dos fases: una en Pittsburgh y otra en Cleveland. Los resultados de este estudio fueron publicados en los Archivos de Salud Ambiental, en 1986.

En la fase Pittsburgh del estudio, todos los trabajadores en la planta fueron contactados a través de sus representantes de unión, y durante un período de siete meses, un total de 44 trabajadores (40%) se ofrecieron voluntariamente para la admisión a la Unidad de Investigación Clínica de la University of Pittsburgh School of Medicine. Durante la reclusión de tres días, se obtuvo historiales detallados de trabajo y exposición, se realizó un examen físico y se condujo estudios de laboratorio detallados. Los sujetos fueron considerados fumadores si habían fumado regularmente.

La segunda fase del estudio fue llevada a cabo en el sitio de trabajo de Cleveland durante una sesión única de dos a nueve meses después de la hospitalización en Pittsburgh. Los trabajadores que participaron en la fase Pittsburgh del estudio fueron evaluados para contenido de plomo en la tibia mediante fluorescencia de rayos X y para contenido de cadmio en el hígado y riñones mediante activación de neutrón.

Para evaluar la función renal, se recogió la orina para determinar la creatinina en 24 horas, excreción de  $\beta_2$ -M y cadmio. El valor normal para  $\beta_2$ -M se estableció en # 370  $\Phi$ g/24 muestra de 24 horas. Concentraciones de CdU mayores de 5  $\Phi$ g/l y niveles de CdB mayores de 7  $\Phi$ g/lwb fueron considerados anormales (Tsuchiya, referenciado en Greenberg). Los niveles de proteína urinaria total fueron considerados anormales si los niveles excedían a 150 mg/24 horas. La capacidad máxima de concentración de orina después de la privación de agua por 18 horas fue determinada para establecer anormalidad urinaria anormal (>800 mOsm/kg).

Como parte de las pruebas de función renal realizadas para estos trabajadores, se determinó el pH mínimo de orina. Esta prueba fue realizada usando la administración oral de cloruro de amoníaco (Wrong ad Davies, referenciado en el trabajo). El pH normal, según establecido en el trabajo, fue menos de 5.4. El pH de orina no fue informado para las muestras de orina usadas en la determinación de niveles de  $\beta_2$ -M, pero el nivel normal alcanzado durante las pruebas de función renal, pH ,5.4 en 30 de 31 de los trabajadores probados, es un nivel al cual la  $\beta_2$ -M en orina se degrada. No está claro si la prueba del cloruro de amoníaco interfirió con la determinación precisa de la  $\beta_2$ -M urinaria.

Como parte del estudio preliminar, las exposiciones ambientales a cadmio y a plomo fueron determinadas mediante mediciones de concentraciones aerosuspendidas de los dos metales en

muestras de aire personales y de área. Para los 38 obreros que proveyeron tales datos, la duración promedio del empleo informada fue 20.7 años (11 a 37 años). Los niveles de cadmio en el aire fueron informados como "mediciones sencillas" con un alcance de 0 a 384  $\Phi\text{g}/\text{m}^3$ . El nivel aerosuspendido medio de cadmio en los departamentos de mantenimiento fue informado como 5  $\Phi\text{g}/\text{m}^3$ . El nivel aerosuspendido medio de cadmio en los "departamentos de cadmio" fue informado como un 229  $\Phi\text{g}/\text{m}^3$ . Los autores no establecieron si estos valores eran promedios de tiempo ponderado (TWA). Los autores, sin embargo si establecieron que 31% de los valores entre todos los trabajadores medidos excedían al nivel recomendado de NIOSH de 40  $\Phi\text{g}/\text{m}^3$ , el cual es un TWA.

La información de historial de trabajo detallada fue informada por los trabajadores durante los exámenes en el hospital fue calificada para exposición a cadmio o plomo independientemente de acuerdo a un protocolo establecido por Greenberg. Si al trabajador nunca se le había advertido que sus niveles de CdU o CdB estaban elevados según determinado por los oficiales de seguridad de planta o si el trabajador nunca trabajó en un área de exposición, el trabajador era clasificado como que no tenía exposición. Los trabajadores fueron clasificados como con exposición ligera si no tenían niveles elevados de CdU o CdB o si trabajaron brevemente o transitoriamente en áreas de exposición. Los trabajadores fueron clasificados como con exposiciones moderadas si sus niveles de CdU y CdB eran normales o moderadamente elevados, si más de la mitad de su tiempo de trabajo transcurría en áreas de exposición, o si era un operador de fundición. Los trabajadores fueron clasificados como que tenían fuerte exposición si sus niveles de CdU y CdB se conocía que eran altos, habían sido removidos del sitio de su trabajo debido a niveles elevados, y/o estaban expuestos a exposición intensa o prolongada. Para algunos trabajadores, esta información no estuvo disponible, y estos trabajadores fueron clasificados como que tenían niveles de exposición desconocidos. Los trabajadores incapaces de recordar advertencias sobre los niveles de cadmio en sangre y orina fueron clasificados como moderadamente expuestos.

Por razón de la larga duración del empleo y la política de la planta de cambiar a los trabajadores de un área a otra, la mayoría de los trabajadores tenía exposición mezclada a ambas áreas de plomo y cadmio. Como regla, los sujetos fueron incapaces de recordar detalles acerca de advertencias sobre niveles tóxicos de plomo o cadmio en sangre y orina. Así, el grueso de los sujetos fue clasificado como teniendo exposición moderada a ambos metales.

Los autores informaron que las cargas de cadmio en el riñón normales fueron consideradas ser los niveles hasta 8.6 mg para no fumadores y 12 mg para fumadores. Las concentraciones normales de cadmio en el hígado fueron hasta 7.0  $\Phi\text{g}/\text{g}$  y 9.5  $\Phi\text{g}/\text{g}$  para estos dos grupos, respectivamente. Los autores consideraron que el valor crítico para el contenido de cadmio renal era 30 mg. Los trabajadores fueron clasificados de acuerdo a status de fumador, ya que fumar cigarrillos constituye una exposición significativa a cadmio. El valor medio de la carga del riñón para los no fumadores (7.4  $\forall$  4.4 mg) fue significativamente más bajo ( $P < .02$ ) de 12.3  $\forall$  7.2 mg para fumadores. Cuatro de 18 (22%) para no fumadores y ocho de 20 (40%) de los fumadores tenían valores de carga renal sobre lo normal. Ningún sujeto tenía una carga renal sobre la concentración crítica de 30 mg.

El valor medio de cadmio en el hígado en no fumadores fue  $4.5 \nabla 2.6 \Phi\text{g/g}$  y fue significativamente más bajo del valor  $7.90 \nabla 4.9 \Phi\text{g/g}$  de sus compañeros que fumaban ( $p < .02$ ). Cuatro de 18 no fumadores (22%) y 5 de 20 fumadores (25%) tenían niveles de cadmio en el hígado sobre lo normal. Ningún trabajador tenía un valor de cadmio en el hígado sobre  $40\Phi\text{g/g}$ , el valor al cual previamente se ha mostrado que los niveles de cadmio en los riñones esta asociado a daño renal.

Las concentraciones de cadmio urinario promediaron  $3.4 \nabla 3.7 \Phi\text{g/l}$  y alcanzaron desde no detectable hasta 16 g/l. Tres de 38 trabajadores (8%) tenían concentraciones elevadas de cadmio en orina. Las excreciones de CdU alcanzaron desde no detectables hasta 24.5 ug/24 horas (media =  $6.43 \pm 7.7 \Phi\text{g}/24$  horas). Los niveles de CdB alcanzaron desde bajo el limite de detección de 1  $\Phi\text{g/lwb}$  hasta 9  $\Phi\text{g.lwb}$ . Si los valores indetectables se tomaran que fuera 1  $\Phi\text{g/lwb}$ , el valor medio fue  $3 \nabla 2 \Phi\text{g/lwb}$ . Tres de los 37 sujetos (8%) tenían valores sobre el limite superior de normal para CdB (7  $\Phi\text{g/lwb}$ ). Tres trabajadores tenían niveles elevados de  $\beta_2\text{-M}$ . Tres trabajadores tenían niveles anormales de total de proteínas en orina.

Los resultados de la dosis-respuesta entre fumadores están presentados en la Tabla V-20. No fue posible llevar a cabo un análisis similar en los no fumadores porque virtualmente todos estos trabajadores daban un historial de exposición ocupacional moderada.

**TABLA V-20.- Niveles de cadmio en orina entre trabajadores fumadores con exposición industrial a pigmentos de cadmio (Greenberg, 1986)**

Niveles de cadmio	Historial de exposición		
	Alto N=5	Moderado N=9	Bajo N=4
Hígado ( $\Phi\text{g/g}$ ).....	11.0±6.1	7.1±4.7	6.0±4.2
Riñón (mg).....	17.2±9.4	13.3±6.0	6.4±2.5
Orina ( $\Phi\text{g}/24\text{hr}$ ).....	<sup>1</sup> 11±8.7	<sup>1</sup> 6.6±4.1	1.2±1.7

<sup>1</sup> Significativamente diferente al compararse a grupo de baja exposición.

Se observó pocas anomalías renales significativas en esta cohorte de trabajadores expuestos. La prevalencia de excreción de  $\beta_2\text{-M}$  o proteína aumentada fue baja; sólo seis trabajadores tenían un aumento de uno u otro y sólo dos de estos trabajadores tenían cargas de cadmio corporal excesivas. Al medirse las cargas de cadmio corporal fueron justificadas, sin embargo, no es sorprendente que la evidencia de disfunción renal atribuible al cadmio fuera baja. La más alta carga de cadmio renal en cualquiera de los sujetos en el estudio fue aproximadamente 20 mg, un valor bajo el valor de 31-42 que se ha mostrados en estudios previos que es el nivel crítico para toxicidad renal. Un modelo de dosis-respuesta usado por estos autores previamente, de acuerdo con Greenberg et al., hubiera predicho que menos de 5% de la población en el presente estudio debería tener excreción urinaria anormal de  $\beta_2\text{-M}$  o proteína. Los autores declararon que las cargas renales relativamente bajas parecen, por lo tanto, reflejar condiciones de baja exposición.

iv. *De Silva*, (Ex. 8-716). De Silva y Donnan condujeron un estudio de trabajadores pasados y presentes en una pequeña planta de manufactura de pigmentos de cadmio en Australia. Las pruebas de cadmio en aire fueron conducidas en julio de 1977. Se usó muestreadores personales por al menos tres turnos por cada uno de los hombres que trabajaban en los tres procesos principales: trabajo de hornos, trituración y deberes generales y limpieza. Los resultados indicaron que todas las exposiciones TWA eran mayores de  $1 \text{ mg/m}^3$ , con alrededor de 50% del polvo en el alcance respirable. Hubo poca diferencia en las exposiciones experimentadas por los hombres que realizaban diferentes tareas. El horno operaba casi continuamente, mientras que la exposición durante otros procesos, deberes generales, molturación, trituración y limpieza, eran intermitentes. La operación del horno era llevada a cabo por los mismos dos hombres cuyas altas concentraciones de CdB confirmaron su fuerte exposición ( $54 \text{ } \Phi\text{g Cd/lwb}$  y  $24\text{ } \Phi\text{g/lwb}$ ).

Los tres trabajadores más fuertemente expuestos, los dos operadores de horno y un operador de mezcla cruda, experimentaron daño respiratorio y síntomas de disfunción renal sólo después de siete años de empleo. La exposición a polvo de cadmio total promedio semanal estimada de estos trabajadores fue aproximadamente  $1.5 \text{ mg/m}^3$  para el operador del horno y aproximadamente  $2 \text{ mg/m}^3$  para el operador de mezcla cruda. Para trabajadores dedicados a otras tareas, el trabajo pulverulento ocupaba alrededor de la mitad del tiempo, y su exposición a polvo de cadmio total promedio semanal estimada fue aproximadamente  $0.7 \text{ mg.m}^3$ .

Los niveles de cadmio en la sangre y orina (CdB y CdU) fueron medidos en los trabajadores. La absorción excesiva de cadmio se halló en cinco de nueve de los trabajadores actuales. Todos los cinco tenían niveles CdU en o sobre  $10 \text{ } \Phi\text{g/l}$ , y dos, con niveles CdU en exceso de  $25 \text{ } \Phi\text{g/l}$ , tenían proteinuria. Tres hombres más viejos, dos antiguos trabajadores y el gerente de la fábrica que no se había dedicado al trabajo de producción por al menos diez años, se halló que tenían niveles elevados de CdU aunque la exposición había cesado muchos años antes. En todos los tres de estos casos, la proteinuria estaba presente.

Los tres trabajadores actuales y los tres hombres más viejos habían estado empleados en la producción en la planta por al menos siete años. Cada uno de estos hombres experimentó envenenamiento crónico con cadmio y mostró señales de daño tubular renal. Dos de los empleados actuales, uno de los cuales tenía enfisema sintomática severa, estaban excretado más de  $40 \text{ } \Phi\text{g/día}$  de cadmio, tenían proteína en su orina, y tenían daño en la capacidad de acidificar y concentrar la orina. El otro empleado actual estaba excretado  $22 \text{ } \Phi\text{g/día}$  de cadmio en orina, y aunque no estaba eliminado proteínas, había evidencia de daño a sus túbulos renales. Sus pruebas de función respiratoria mostraron enfisema moderadamente severa. El gerente de planta que no había estado expuesto por más de 10 años estaba eliminado cadmio en un índice de  $14 \text{ } \Phi\text{g/día}$ . Tenía proteinuria y capacidad para acidificar y concentrar orina disminuidas. Otro de los miembros más viejos había sido examinado para envenenamiento con cadmio, y el tercer empleado viejo tenía un ligero defecto en la concentración y acidificación de la orina y una obstrucción moderada de sus vías de aire.

Ninguno de los hombres con exposiciones de menos de siete años mostró síntomas cuando se condujo el estudio inicial, aunque un trabajador sí tenía una ligera obstrucción de vía de aire. Cuando se condujo las pruebas de función renal en estos trabajadores algunos dos años y medio más tarde, sin embargo, los síntomas empezaron a aparecer. Un trabajador tenía capacidad disminuida para concentrar orina, aunque no se detectó proteinuria, mientras que otro trabajador mostró función renal normal, pero proteinuria intermitente. Las exposiciones aproximadamente equivalentes a  $78 \Phi\text{g}/\text{m}^3$  durante una vida de trabajo de 45 años (a  $700 \Phi\text{g}/\text{m}^3$  durante tres a cinco años, o  $3,500 \Phi\text{g}/\text{m}^3$ -años para una exposición acumulativa máxima), resultó en señales de envenenamiento de cadmio no asociado con síntomas clínicos.

Los resultados de este estudio indican que puede ocurrir daño renal aun cuando las concentraciones de cadmio en orina sean bajas (i.e.  $15 \Phi\text{g}/\text{l}$ ) en trabajadores con exposición actual a cadmio. Los autores sugirieron que si los niveles de CdU exceden a  $15 \Phi\text{g}/\text{día}$ , (el equivalente aproximado de  $15 \Phi\text{g}/\text{l}$ ), deben considerarse como inaceptablemente altas, y deben mantenerse bajo  $15 \Phi\text{g}/\text{día}$  para evitar la posibilidad de daño renal. En el caso de tres personas con pasada exposición a cadmio, el cadmio en orina permaneció bajo  $15 \Phi\text{g}/\text{día}$ , de acuerdo con los autores, pero esto no indicó inexistencia de daño renal. Los autores concluyeron que la fracción respirable de polvo de cadmio insoluble no debe considerarse meramente como polvo molesto.

v. *Wibowo et al.*, (Ex. 8-729). En 1982, Wibowo condujo un estudio de usuarios de "segundo grado" de compuestos de cadmio en los Países Bajos. Treinta y cuatro pares de trabajadores, uno expuesto y un control, fueron pareados de acuerdo a edad, hábitos de fumar, origen étnico y fábrica. Los sujetos del estudio estuvieron empleados en una de cinco fábricas: una planta de producción de botellas de cristal que usaba pigmentos de cadmio para la decoración de la etiqueta; una planta de producción de plástico que usaba cadmio como estabilizador; el departamento de cadmio galvanizado de una planta de motores aéreos; una planta de papel para decoración de paredes que usaba estabilizadores y pigmentos de cadmio; y una planta de producción de tubos de televisor que usaba sulfato de cadmio por sus propiedades fosforescentes. La exposición a cadmio en cada una de estas fábricas estaba caracterizada como baja, pero no se presentó datos de exposición.

Los trabajadores fueron evaluados para efectos renales. Se tomó muestras de sangre venosa y de orina in situ para medir CdB, hemoglobina, hematocritos, CdU,  $\beta_2$ -M en orina, y creatinina en orina. Las mediciones de  $\beta_2$ -M fueron realizadas de acuerdo al método de radioinmunoanálisis con la microprueba Phadebas (Pharmacia Diagnostics) y fueron estandarizadas al contenido de creatinina de la orina. Para evitar la degradación de  $\beta_2$ -M, el pH se trajo a sobre 5.5 añadiendo 0.5 M NaOH. Para control externo, el laboratorio participó en un programa de comparación internacional para CdB.

Los resultados de los análisis llevó a los autores a concluir que en los usuarios de cadmio de "segundo grado", las bajas exposiciones a cadmio se reflejan en los niveles de CdU pero no en los niveles de CdB. Esto a su vez indicaría una carga corporal aumentada debido a la exposición

ocupacional a largo termino, bajo nivel "segundo grado" a cadmio. La observación de niveles estadísticos significativamente elevados de CdU y CdB entre trabajadores expuestos en la fábrica de motores aéreos en relación a los controles apoyó esta posición. Los autores concluyeron que aún

\*\*\* En los niveles muy bajos de exposición la carga corporal aumenta con la duración de la exposición a cadmio e indirectamente con los hábitos de fumar. (Ex. 8-729)

vi. *Verschoor et al.*, (Ex. 19-42-8). En 1987 Verschoor condujo un estudio de función renal en 27 trabajadores con exposiciones de segundo grado a cadmio. Los trabajadores estuvieron empleados en una de dos plantas en los Países Bajos; diecinueve trabajaban en una planta donde el cadmio es incorporado a la producción de plásticos (planta A), y ocho trabajaban en una planta donde se usaba el cadmio en la soldadura de radiadores (planta B). Ocho trabajadores en un elevador de granos localizados en la misma área geográfica que la planta de producción de plásticos que no tenían exposición ocupacional a cadmio sirvieron como controles. Estos ocho tenían edades y hábitos de fumar similares a los trabajadores expuestos.

Un sujeto de la planta B se sabía que tenía disfunción renal y fue excluido del análisis. (Esta disfunción había existido por más de diez años y no había sido causada por exposición a cadmio.) Los análisis, por lo tanto, fueron realizados en 26 trabajadores expuestos y 8 referentes.

Se tomó muestras de orina en el sitio y de sangre venosa usando procedimientos estándares para proteger contra contaminación. Se usó jeringuillas desechables y tubos y cajas de polythene libres de cadmio para la recolección de las muestras. Los niveles de CdB y CdU fueron medidos para monitoreo biológico. Se midió la  $\beta_2$ -M y creatinina en suero, el nitrógeno de urea sanguínea (BUN), y IgG y albúmina en orina para evaluar la función glomerular. Se midió la RBP y  $\beta_2$ -M en orina y la enzima lisosomal NAG en orina fueron medidos como indicadores de cambio en función tubular, y se midió el total de proteína urinaria como un parámetro renal general. Sólo las muestras de orina con un pH mayor de 5.5 fueron usadas para la determinación de niveles de  $\beta_2$ -M. La densidad urinaria fue elegida por Verschoor para ajustar las concentraciones de creatinina urinaria entre los grupos expuestos. Todos los parámetros urinarios fueron ajustados para una densidad urinaria de 1,020 porque este era el valor medio de la densidad urinaria del grupo con el nivel de CdU bajo 5Φg/g Cr.

Las concentraciones de cadmio no fueron medidas en ninguna de las dos plantas. En vez, se usó los niveles de CdU para estimar las exposiciones a cadmio relativas. Los trabajadores con los niveles más altos de CdU se consideró que habían sido expuestos a niveles más altos de cadmio aerosuspendido que los trabajadores con niveles más bajos de CdU. Los trabajadores expuestos a cadmio fueron así divididos en grupos de acuerdo a sus niveles de CdU: El grupo de exposición no aumentada cuyos niveles de CdU eran menos de 3Φg/g creatinina (30 nmol/l); el grupo de baja exposición ocupacional cuyos niveles de CdU estaban entre 3 y 5Φg/g creatinina (30 a 50 nmol/l); y el grupo de exposición ocupacional más alta cuyos niveles de CdU fueron mayores de 5Φg/g creatinina (50 nmol/l).

La mayoría de los parámetros urinarios se halló que estaban dentro del alcance normal. No se observaron diferencias significativas entre los trabajadores expuestos y los controles para creatinina serosa, BUN, proteína urinaria total, o albúmina en orina.

Los niveles de CdU y CdB entre todos los trabajadores expuestos estuvieron elevados sobre los niveles de CdU y CdB entre todos los trabajadores expuestos en lo referente a población. Para los trabajadores en la planta A, la media geométrica de los niveles de CdB fue 1.26, 5.78, y 0.2  $\Phi$ g/lwb para los trabajadores en la planta A, la planta B, y el grupo de control, respectivamente. La media geométrica de los niveles de CdU fue 2.3, 11.1, y 0.68  $\Phi$ g/gr Cr para los trabajadores en la planta A, la planta B y el grupo de control, respectivamente.

Sólo los trabajadores en el grupo de exposición ocupacional más alta (i.e. el grupo cuyos niveles de CdU excedían a 5 $\Phi$ g/g Cr) tenían niveles excesivos de aquellos marcadores biológicos que indican cambio en la función tubular. Para este grupo de trabajadores, todos los cuales estaban empleados en la planta B, los niveles de  $\beta_2$ -M urinaria, RBP, y NAG estuvieron estadísticamente significativamente sobre los niveles de estos parámetros en el grupo de control (p .05).

vii. *Kawada et al.* (Exs. 8-732) En 1986 Kawada estudió a 29 trabajadores que estaban expuestos a pigmentos de cadmio ya fuera la manufactura de pigmento (pigmentos CdS o pigmentos de seleniado de cadmio), o en la preparación de resina sintética. El propósito del estudio fue evaluar la relación entre  $\beta_2$ -M en orina y actividad NAG, en trabajadores con bajos niveles de CdU. Treinta y cinco trabajadores no expuestos también fueron evaluados; estos eran trabajadores nuevos en un sistema de rotación y trabajadores no expuestos.

Las muestras de área hallaron que las exposiciones más altas alcanzaban desde 3 a 350  $\Phi$ g/m<sup>3</sup>. La concentración media de polvo respirable para los trabajadores más altamente expuestos alcanzaron de 0.18 a 3.0  $\Phi$ g/m<sup>3</sup>. Las muestras de orina recogidas fueron almacenadas a 4-6 grados C; los niveles de pH no fueron especificados. Los niveles de  $\beta_2$ -M en orina fueron analizados usando el juego de inmunoavalúo de enzimas (Fujirebio Inc. Tokio).

Se midió el cadmio, actividad de NAG,  $\beta_2$ -M, y creatinina en niveles en orina dos veces en los trabajadores expuestos, una vez en abril y de nuevo en septiembre. La media geométrica de CdU se halló ser 0.7 $\Phi$ g/g Cr en abril (alcance de 0.2 a 9.5 $\Phi$ g/g Cr) y 1.2 $\Phi$ g/g Cr en septiembre (alcance de 0.5 a 7.0 $\Phi$ g/g Cr). El coeficiente de correlación entre CdU y NAC fue 0.261 en abril (n = 61) y 0.389 en septiembre (n=50). El coeficiente de correlación CdU y  $\beta_2$ -M fue 0.241 en abril (n=63) y 0.115 en septiembre (n=50). Kawada concluyó que la NAG es un indicador más sensible de la absorción de cadmio que la  $\beta_2$ -M aun en niveles de CdU de menos de 10  $\Phi$ g/g Cr.

viii. *Kazantzis et al.* (Ex. 8-102). En 1962, Kazantzis concluyó un estudio de 12 de los 13 hombres que producían pigmentos de cadmio para usarse en pintura, plásticos y cristal en una pequeña fábrica

británica. Aunque ambos el óxido de cadmio y los pigmentos de cadmio (sulfito de cadmio, sulfito de cadmio zinc y selenio-sulfito de cadmio) eran producidos en esta fábrica, era durante la producción de los pigmentos que los trabajadores experimentaban la mayor exposición a cadmio debido al manejo repetido del material. Los autores observaron que

\*\*\* Para cantidades similares manejadas, el radio de exposición para pigmentos es como dos y media veces el tamaño que para óxidos Ex. 8-102)

No hubo datos de exposición disponibles. En su lugar, los trabajadores fueron agrupados basado sobre la duración del empleo en la planta, combinado con el tipo de trabajo que los hombres ejecutaban. Estos datos fueron recopilados mediante entrevistas a fondo y encuestas con los empleados. Los autores hallaron que tres hombres habían estado en la fábrica por dos años o menos, cuatro tenían de 12 a 14 años de exposición, y cinco tenían de 25 a 31 años de exposición.

Se tomó y analizó muestras de sangre venosa para urea, capacidad de bióxido de carbono, cloruro, sodio, potasio, fosfato inorgánico, fosfatasa alcalina, colesterol, calcio y ácido úrico. Se tomó muestras de 24 horas al azar para medir proteína urinaria, cadmio, calcio, aminoácidos, fosfato inorgánico y azúcar. Los especímenes frescos mostraron que el pH de la orina de todos los 12 trabajadores era algo ácida, cayendo entre 4.85 y 6.55. Las radiografías del pecho tomadas y las pruebas de función respiratoria fueron ejecutadas.

Todos los cinco trabajadores que habían sido expuestos a compuestos de cadmio por más de 25 años mostraron proteinuria clínica consistente. Además, tres trabajadores con menos años de exposición mostraron desordenes tubulares renales y más proteína de lo normal en la orina. El CdU excedía a 30  $\Phi$ g/día en 10 de los 12 trabajadores estudiados. Varios de los trabajadores con proteinuria clínica mostraron daño respiratorio definitivo.

Además a los 12 hombres estudiados por Kazantzis, hubo uno más con sobre 25 años de exposición quien murió antes de que comenzara el estudio, presumiblemente de envenenamiento crónico con cadmio. Gran parte de la información de salud para este trabajador fue abstraída póstumamente de sus expedientes médicos e informe de autopsia. Especímenes de pulmón, hígado y riñón fueron analizados para contenido de cadmio. La concentración de cadmio en el riñón fue de 55  $\Phi$ g/g peso mojado y en el hígado fue 88  $\Phi$ g/g peso mojado. En el pulmón, la concentración de cadmio, 500  $\Phi$ g/g peso mojado, fue extremadamente alta.

Este estudio es el más viejo revisado por OSHA, y los parámetros biológicos monitoreados para disfunción renal son menos específicos que los actualmente aceptados como los índices más confiables para efectos de salud relacionados con cadmio. No obstante, la evidencia sugiere ausencia apreciablemente anormal de aminoácidos, calcio, glucosa, fosfato, urato, agua y acidificación defectuosa de la orina. Los autores del estudio concluyeron que:

Los hallazgos establecen que el envenenamiento crónico con cadmio puede surgir en la industria del pigmento y sugiere

que la proteinuria de cadmio es clínicamente significativa y debe ser considerada como una manifestación temprana de daño tubular renal. (Ex. 8-102)

ix. *Sumario.* Los estudios epidemiológicos de trabajadores en la producción de pigmentos y facilidades que usan pigmentos muestran que el cadmio es absorbido al cuerpo y los pigmentos de cadmio no deben considerarse separadamente de otros compuestos de cadmio. Los resultados de los estudios sometidos por la industria no apoyan la posición de que los pigmentos de cadmio presentan menos riesgo a los trabajadores que otros compuestos de cadmio.

SCM citó el estudio por Miksche (Ex. 12-10-E) como evidencia de que los pigmentos de cadmio no son tan tóxicos a los riñones como otras formas de cadmio (Ex. 19-42A). Los datos del estudio, sin embargo, indican que los trabajadores de la producción de cadmio estaban absorbiendo cadmio de pigmentos, según evidenciado por el hecho de que la media de los niveles de CdB y CdU de estos trabajadores fueron 10.3  $\Phi\text{g/lwb}$  y 8.78  $\Phi\text{g/g Cr}$ , respectivamente. Los niveles de  $\beta_2\text{-M}$  en estos trabajadores de producción de pigmentos fueron normales. Entre los aplicadores de pigmento, no se halló niveles anormales de CdU, CdB, o  $\beta_2\text{-M}$ , pero no se proveyó datos de exposición. Esto hace imposible la evaluación de la exposición de cadmio entre los trabajadores de producción.

El Consejo del Cadmio (Ex.19-43) cuestionó el argumento de OSHA de que las bajas cargas corporales informadas por Miksche pudieran deberse a "baja exposición" cuando, de acuerdo al Consejo, los trabajadores en la cohorte estuvieron expuestos por hasta 32 años y cuando, de acuerdo al Consejo, los niveles de cadmio aero suspendido se halló que eran 50  $\Phi\text{g/m}^3$  en 1977 y más altas que eso antes de 1977. En respuesta, OSHA señaló que 32 años representa la máxima duración de exposición para un trabajador de la cohorte Miksche y que la duración media de exposición para las dos plantas separadas fue de 11.75 años y 11.3 años. La Agencia también señala que no hay dato de exposición alguno disponible para la planta de aplicación, y el nivel de exposición de 50  $\Phi\text{g/m}^3$  representa la exposición promedio para solo un año en la planta de producción. Los niveles de exposición en la planta de producción para dos otros años para los cuales hay disponible datos de exposición fueron más bajos de 50  $\Phi\text{g/m}^3$ .

El estudio por Fietz (Ex. 12-10-f) también fue citado por la industria como evidencia de que los pigmentos de cadmio son mucho menos tóxicos al riñón que otras formas del metal. Nuevamente, el Consejo del Cadmio rechazó el argumento hecho por OSHA de que los bajos niveles de análisis observados en este estudio fueron debidos a los bajos niveles de exposición (Ex. 19-43). El Consejo declaró que en 1978 estos trabajadores estaban siendo expuestos a 147 a 201  $\Phi\text{g/m}^3$  de cadmio, y aun tenían niveles de cadmio "generalmente bajos". OSHA señaló, sin embargo, que los trabajadores de producción de pigmentos de cadmio si mostraron evidencia de sobreexposición a cadmio aun cuando los niveles de CdU tan altos como 17  $\Phi\text{g/g Cr}$  y CdB tan alto como 15  $\Phi\text{g/lwb}$  (BAT) fueron considerados "seguro". Más aun, los datos de exposición son insuficientes para evaluar las exposiciones para los grupos IV y V, y está claro de los datos que las exposiciones en la facilidad de los usuarios de pigmentos eran mucho más bajas que en la facilidad de producción.

Las declaraciones del Consejo del Cadmio en relación a las altas exposiciones (147 a 201  $\Phi\text{g/m}^3$ ) en la cohorte Fietz asociados con bajas cargas corporales en 1978 son engañosos. Los autores

informaron que en 1978, las exposiciones promedio de cadmio ( $\Phi\text{g}/\text{m}^3$ ) en 1978 para los grupos I, II, y III fueron 147, 194, y 201, respectivamente, pero que la producción de pigmentos de cadmio comprendía alrededor de la mitad del tiempo de trabajo. Esto resultaría en exposiciones de 73.5, 97, y  $100 \Phi\text{g}/\text{m}^3$ . En los grupos IA, IIA, y IIIA, esto es, entre los trabajadores que habían trabajado por un promedio de 10 o más años, los niveles de CdU en 1978 fueron  $6 \Phi\text{g}/\text{g Cr}$ ,  $16 \Phi\text{g}/\text{g Cr}$ , y  $8 \Phi\text{g}/\text{g Cr}$ , respectivamente. En el grupo IA, IIA, y IIIA, los niveles de CdB en 1978 fueron  $20 \Phi\text{g}/\text{lwb}$ ,  $19 \Phi\text{g}/\text{lwb}$ , y  $16 \Phi\text{g}/\text{lwb}$ , respectivamente. Los niveles de  $\beta_2$ -M en orina para estos grupos no estuvieron disponibles para 1978, sin embargo, en 1979, para los trabajadores en los grupos IA, IIA, y IIIA, los niveles de  $\beta_2$ -M fueron  $99 \Phi\text{g}/\text{g Cr}$ ,  $103 \Phi\text{g}/\text{g Cr}$ , y  $727 \Phi\text{g}/\text{g Cr}$ , respectivamente. Así, si los trabajadores experimentan exposiciones a cadmio o, pigmentos de cadmio similares a aquellas en el grupo III y si los trabajadores tienen más de diez años de empleo en una planta con exposiciones similares a aquellas en el lugar de trabajo del estudio, algunos ( $7/67 = 10.4\%$  o más) tendrán disfunción renal según indicado por los niveles de  $\beta_2$ -M mayores de  $300 \Phi\text{g}/\text{g Cr}$ .

De acuerdo a los comentarios sometidos a OSHA durante el proceso de reglamentación, los niveles de CdU sobre  $15 \Phi\text{g}/\text{g Cr}$  y los niveles de CdB sobre  $10 \Phi\text{g}/\text{lwb}$  son niveles que indican que el cadmio ha sido absorbido y sistemáticamente distribuido a través del cuerpo vía el torrente sanguíneo; la sobreexposición a cadmio ha ocurrido y hay presente una carga excesiva de cadmio corporal. Basado sobre esta definición, es evidente que las exposiciones a cadmio en plantas de producción de pigmentos puede resultar en la absorción de cadmio por el cuerpo. Si los niveles de exposición se mantienen cerca de los observados en el estudio de 1982, cuando las exposiciones variaron de  $0.5$  a  $10 \Phi\text{g}/\text{m}^3$ , pocos trabajadores estarán en riesgo de disfunción renal, no empecé el tipo de compuesto de cadmio usado.

El Cadmium Council y SMC citaron el estudio de Greenberg (Ex. 12-10 G), como evidencia de que entre los trabajadores de cadmio,

... la prevalencia de  $\beta_2$ .microglobulina aumentada o la excreción de proteína era baja (Exs. 19-43 y 12-10-G)

SCM comentó que este hallazgo era significativo dado que la longitud promedio del empleo para aquellos trabajadores era 20.7 años y 31% de las mediciones de exposición reciente excedieron a  $40 \Phi\text{g}/\text{m}^3$  (11 de las 35 muestras recientes). Los autores del estudio mismos, sin embargo, concluyeron que las cargas renales relativamente bajas reflejaron bajas exposiciones. Más aún de acuerdo con la definición de los resultados de las pruebas Anormales@ establecidos por los autores, tres de 38 (8%), de los trabajadores tenían concentraciones elevadas de CdU; tres de 37 (8%), sujetos tenían valores sobre el límite superior de lo normal para CdB; tres trabajadores tenían niveles elevados de  $\beta_2$ .M; y tres trabajadores tenían niveles anormales de proteína total en orina. Finalmente, el hallazgo la relación dosis-respuesta entre las cargas de cadmio hepáticas y exposición, cargas de cadmio renal y exposición indican que la absorción de cadmio ocurre en las facilidades de producción de pigmentos.

SMC referenció el estudio por Wibowo (Ex. 8-729) y el estudio por Verschoor (Ex. 19-42-8), que

aseveró que:

\*\*\* No hay evidencia humana que indique que los pigmentos de cadmio han causado efectos renales significativos (Ex. 19-42-8).

La revisión cuidadosa de estos estudios, sin embargo, indican que los usuarios subsiguientes o secundarios de pigmentos de cadmio en estos estudios tenían bajas exposiciones o los compuestos usados eran insolubles. No obstante, las exposiciones de bajos niveles a pigmentos de cadmio insolubles son absorbidos al torrente sanguíneo y resultan en niveles de CdU y CdB que están elevados sobre el trasfondo. El estudio Verschoor en particular sugiere que aún cuando el uso de segundo grado de pigmentos de cadmio, tal como en las plantas de plástico son bajas, pequeñas cantidades de cadmio son absorbidas y sistemáticamente distribuidas a los riñones. Los bajos niveles de CdB y CdU entre los trabajadores de plástico en la planta no pueden atribuirse solamente a la absorción más baja de compuestos insolubles ya que no hay datos de exposición disponibles: los bajos niveles de CdB y CdU pueden deberse a niveles de exposición más bajos.

De Silva (Ex. 8-716) concluyó de su estudio que los compuestos de cadmio insolubles respirables son menos capaces de entrar al torrente sanguíneo que los compuestos solubles. De acuerdo a De Silva, esto está apoyado por el caso informado por Kazantzis et al, 1963 (referencia en De Silva), el cual resultó en necropsia y mostró una concentración inesperadamente alta de cadmio en los pulmones, comparado con otras cifras publicadas de casos de envenenamiento crónico con cadmio debido a cadmio soluble. Mientras menos cadmio entra a la sangre, sin embargo, De Silva concluyó que más es retenido en el pulmón. Los compuestos insolubles respirables probablemente contribuyen significativamente al daño pulmonar, y, por lo tanto, de acuerdo a De Silva, no hay razón para diferenciar entre cadmio respirable soluble e insoluble, debido a sus efectos en el pulmón.

Los índices biológicos más bajos de absorción obtenidos después de exposición a compuestos insolubles de cadmio pueden ser debidos a la capacidad reducida de la fracción respirable de entrar al torrente sanguíneo en vez de la solubilidad reducida de la fracción no respirable en las entrañas. Pudiera quizá concluirse que los compuestos insolubles no respirables pueden ser ligeramente menos peligrosos que los compuestos solubles, pero considerarlos meramente como polvos molestos, no solo es riesgoso, de acuerdo a De Silva, sino también propenso a malinterpretarse y a propiciar el descuido en su uso.

Se cuestionó al Dr. Friberg sobre la toxicidad relativa de los compuestos de cadmio, en particular los pigmentos de cadmio. En su testimonio, el Dr. Friberg discutió los hallazgos del estudio por De Silva como sigue:

\*\*\* Es un estudio pequeño, pero aun pienso que es, en alguna extensión, impresionante. Los (trabajadores) estuvieron expuestos a cadmio insoluble en una planta de manufactura de pigmentos \*\*\* todos \*\*\* tenían señales de disfunción tubular \*\*\* en el abstracto \*\*\* (los autores) \*\*\* sugirieron que la concentración urinaria de cadmio debe mantenerse baja \*\*\* 15 microgramos por día, pero esto fue en 1981, para evitar la posibilidad de daño renal y que la fracción insoluble respirable de polvo de cadmio no debe considerarse como un mero polvo molesto. Hubo mucha información

de los niveles de sangre \*\*\* después de unos cuantos meses los valores de exposición de cadmio en sangre por litro \*\* \* (fueron) \*\*\* algo como \*\*\* 18, 6, 9, 24, 7, 17, 22, 10, 21, y 10 \*\*\* niveles muy altos. Pero como mencionaron en alguna parte, pudiera haber, desde luego, alguna forma de exposición también a un polvo soluble \*\* \* (Tr. 6/6/90, pp. 90-91)

Así, los pigmentos de cadmio relativamente solubles son atraídos a la sangre y pueden causar daño; hay evidencia médica de estudios de trabajadores expuestos a sulfato de cadmio y pigmentos de cadmio, aunque limitados, que todos los compuestos de cadmio están siendo asociados con efectos renales a niveles de exposición comparables, a pesar del compuesto químico.

f. *Evidencia en animales.* Los estudios experimentales en animales, algunos de los cuales están revisados a continuación, apoyan el hallazgo de que el cadmio induce a la proteinuria en humanos. Los estudios también apoyan el concepto de un umbral o concentración crítica de cadmio en un órgano blanco y el hallazgo de que concentraciones aumentadas de  $\beta_2$ -M en la orina constituyen marcadores biológicos de proteinuria tubular inducida por cadmio (Exs. 30; 8-86).

Friberg indujo proteinuria en conejos exponiéndolos a 8 mg/m<sup>3</sup> de polvo de óxido de cadmio mediante inhalación por cinco horas al día durante ocho meses (Exs 4-29). En el mismo estudio, los conejos inyectados con 0.65 mg/kg de sulfato de cadmio desarrollaron proteinuria después de dos meses de exposición. Un número de otros estudios experimentales en los cuales los animales estuvieron expuestos ya fuera oralmente o mediante inyección también resultaron en proteinuria inducida por cadmio (Exs. 8-086b; 8-402).

Algunos estudios han inducido proteinuria glomerular en animales experimentales, mientras otros han inducido proteinuria de tipo mixto. Por ejemplo, Bernard (Ex. 4-20) inyectó ratas con 1 mg/m<sup>3</sup> de cloruro de cadmio por cinco días/semana durante dos meses. La proteinuria inducida estuvo caracterizada por excreción aumentada no solo de proteínas de bajo peso molecular, sino también de proteínas de alto peso molecular indicativas de disfunción glomerular. En un estudio similar (Ex. 4-49), las ratas inyectadas con cadmio mostraron proteinuria tipo mixto, y después de exposición oral prolongada, las ratas desarrollaron proteinuria glomerular.

i. *Efectos renales de pigmentos de cadmio y otras formas menos solubles de cadmio en animales.* OSHA recibió comentarios de SCM, SPI, y la Dry Color Manufacturers Association (DCMA), una asociación que representa a pequeños, medianos, y grandes fabricantes de pigmentos en los EEUU y Canadá, que los estudios por Hazleton Laboratories, Glaser, y Rusch demuestran que la absorción de cadmio y el potencial para efectos renales de los pigmentos es mucho más bajo que el de otros compuestos de cadmio (Exs. 19-42-A; 19-41; 120). Por ejemplo, Richard Bidstrup, asesor para SCM Chemicals, Inc., declaró que estos estudios "demuestran que la absorción de cadmio y potencial para efectos renales de los pigmentos es de 10 a 1,000 veces menos que aquel para otros compuestos de cadmio (Ex. 19-42-A)." En adición, se refirió a otros estudios con tiempos de exposición más largos que han alcanzado la misma conclusión (i.e., Heinrich et al., 1986; Princi ad Greever, 1950; y Oberdorster, sin fecha; todos en el Ex. 19-42A).

De acuerdo al DCMA, los datos in vitro también apoyan su posición de que el cadmio en pigmentos es relativamente insoluble en los ácidos de dilución (i.e., un pH de alrededor de 4) hallados con frecuencia en los sistemas biológicos (Ex. 120). DCMA establece que, en contraste al sulfito, el óxido de cadmio es altamente soluble en ácidos diluidos, lo que explica, según el punto de vista de DCMA, la toxicidad pulmonar equivalente del óxido de cadmio y otros compuestos de cadmio solubles en agua. En contraste, la solubilidad de los pigmentos de cadmio en un pH de 4 fue mucho más baja. Por lo tanto, el óxido es "miles de veces" más soluble en el ambiente de ácido diluido del pulmón que el sulfito de cadmio, y el óxido es, por lo tanto, mucho más biodisponible que el sulfito (Ex. 120). DCMA informó que el trabajo por Stopford muestra una buena correlación entre extracción de ácido débil y extracción de suero. Además, se ha demostrado una relación entre la cantidad de cadmio extractible de ácido en pigmentos y las "cargas corporales resultantes después de la ingestión" (Ex. 120, página 10).

OSHA ha revisado los principales estudios animales sometidos por los representantes de la industria en su apoyo a la asunción de que los pigmentos de cadmio son menos tóxicos al riñón. La revisión de la Agencia esta presentada aquí.

Hazelton Laboratories condujo un estudio de alimentación de ratas a corto término para determinar si había o no correlación positiva entre la solubilidad del cadmio y la absorción del cadmio a través del tracto gastrointestinal (Ex. 12-10-B). En este estudio, se condujo pruebas de extracción con agua destilada y con ácido para determinar la solubilidad de 12 diferentes pigmentos de cadmio. Estos mismos pigmentos fueron alimentados a ratas por una semana a niveles de 10,000 ppm y 50,000 ppm, en la dieta para evaluar el nivel de absorción de cadmio del pigmentos. Para propósitos de comparación, también se administró a las ratas un compuesto de cadmio altamente soluble, CdCl<sub>2</sub>, en una concentración de 10 y 50 ppm en la dieta. La proporción de cadmio absorbido fue determinada midiendo la cantidad de cadmio hallada en la orina, riñones e hígado y dividiendo por la cantidad de cadmio hallada en las heces y el contenido del tracto gastrointestinal. El grado de solubilidad de los pigmentos fue mucho más bajo que el grado de solubilidad de CdCl<sub>2</sub>. El CdCl<sub>2</sub> fue 61% soluble mientras que los pigmentos fueron 0.06% a 1.38% soluble. Correspondientemente, la proporción de cadmio absorbido de los pigmentos fue también mucho más baja que para CdCl<sub>2</sub>; 0.65% del CdCl<sub>2</sub> fue absorbido comparado a .0004% a .0060% de los pigmentos de cadmio.

A partir de estos datos los autores concluyeron que había una correlación positiva entre la solubilidad y la absorción; a mayor solubilidad, mayor la cantidad absorbida por el cuerpo. OSHA señala, sin embargo, que este estudio de alimentación duró sólo una semana. Aunque el porcentaje de cadmio absorbido de los pigmentos después de una semana de exposición es relativamente bajo comparado al CdCl<sub>2</sub>, el porcentaje total absorbido después de exposición crónica a pigmentos de cadmio (por ejemplo, 18 meses), no es conocido y puede ser más substancial.

En el estudio por Princi y Greever (Ex. 8-459), se dividió 30 perros en tres grupos: diez perros sirvieron como controles; diez perros fueron expuestos a óxido de cadmio; y diez perros fueron expuestos a sulfito de cadmio. La exposición duró seis horas diarias por cinco días a la semana. Las concentraciones de cadmio en aire alcanzaron de 3 a 7 mg/m<sup>3</sup>. Noventa y ocho por ciento de las

partículas fueron de menos de tres micrones en diámetro. La duración promedio de exposición para sulfito de cadmio fue 895 horas, o alrededor de 30 semanas (895 horas divididas por 30 horas por semana es aproximadamente 30 semanas); la exposición más larga fue de 1,417 horas (aproximadamente 47 semanas). La duración promedio para óxido de cadmio fue de 1,102 horas (aproximadamente 47 semanas); la exposición más larga a óxido de cadmio fue de 1,319 (aproximadamente 44 semanas). Cuatro perros expuestos a óxido de cadmio eventualmente murieron de bronconeumonía. Los autores señalaron que debido a estas muertes, los tiempos de exposición variaron. Hubo que sacrificar a varios perros debido a lesiones severas recibidas de peleas entre ellos. A pesar de estas limitaciones, los autores informaron que un número suficiente de perros sobrevivió a todo el experimento para producir resultados significativos. No se proveyó información del tiempo de supervivencia para ninguno de los animales en este estudio.

Los autores concluyeron que la mayor parte del polvo de cadmio inhalado fue almacenado en los pulmones, hígado y riñones. Cantidades menores fueron almacenadas en huesos y dientes. Los autores concluyeron subsiguientemente que el sulfito de cadmio (CdS) y el óxido de cadmio (CdO) difieren grandemente en solubilidad y absorbibilidad, y deben por lo tanto diferir grandemente en las cantidades requeridas para producir intoxicación.

Para los diez perros expuestos a CdO, el nivel promedio de cadmio en sangre fue 67  $\Phi$ g/lwb, y el nivel promedio de cadmio en orina fue 130  $\Phi$ g/l. Para los diez perros expuestos a CdS, el nivel promedio de cadmio en sangre fue 50  $\Phi$ g/lwb, y el nivel promedio de cadmio en orina fue 50  $\Phi$ g/l. Claramente, una porción de la dosis de CdS fue sistemáticamente absorbida al cuerpo, sin embargo, una porción del CdS puede haberse descompuesto a formas iónicas más solubles, por ejemplo, CdSO<sub>4</sub> (Exs. L-140-27-B, L-140-44), aumentado la solubilidad del cadmio. OSHA señala, sin embargo, que en niveles de exposición tan altos como de 3 a 7 mg/m<sup>3</sup>, el porcentaje de disolución de CdS a formas más solubles probablemente sea bajo (ver, por ejemplo, L-140-27-B). El nivel promedio de cadmio en los pulmones para los diez perros expuestos a CdO fue 2.64 mg/100 gm (alcance de 1.16 a 4.7 mg/100 gm). Para los diez perros expuestos a CdS fue 3.63 mg/100gm (alcance de 1.23 a 6.02 mg/100gm). Los autores concluyeron que más CdO fue absorbido de los pulmones, pero OSHA señala que más CdS permaneció en los pulmones.

El estudio por Rusch (Ex. 12-10-D) fue un estudio de inhalación aguda que envolvía la exposición de ratas Sprague-Dawley machos y hembras a carbonato de cadmio (CdCO<sub>3</sub>), pigmento amarillo de cadmio, pigmento rojo de cadmio y a emanaciones de cadmio en concentraciones de 100 mg/m<sup>3</sup> por dos horas. Los animales fueron entonces seguidos por 30 días para determinar si había diferencias en la incorporación y distribución de compuestos con diferentes solubilidades. El "rojo de cadmio" fue finamente dividido en polvo rojo en forma de cristales hexagonales que contenían 69.9% cadmio, 16.4% selenio, y 13.2% azufre (sulfito). El análisis de tamaño de partícula mediante sedimentación indicó que 99% de las partículas eran menores de 5 micrómetros de diámetro. El amarillo de cadmio fue un polvo finamente dividido en forma de cristales hexagonales producidos por calcinación a alta

temperatura. Contenía 77.4% de cadmio, 21.8% azufre (sulfito), 0.28% zinc, y 0.27% selenio. 99% de las partículas fueron menores de 5 micrómetros en diámetro. El carbonato de cadmio fue un polvo amorfo blanco de calidad reactiva que fue finamente dividido por molienda. El material de emanaciones de cadmio fue derivado de una solución acuosa de dihidrato de acetato de cadmio al 10%. El aerosol fue producido pasando la solución a través de varios procesos de calentamiento y envases de absorción antes de administrarse a los animales de prueba.

No se observó mortalidad entre las ratas expuestas a cualquiera de los pigmentos de cadmio después de 30 días de seguimiento, pero 3 de 52 ratas (6%) murieron de exposición a CdCO<sub>3</sub> y 25 de 52 ratas (48%) murieron de exposición a emanaciones de cadmio. En los grupos expuestos a pigmentos, mayores cantidades de cadmio fueron eliminadas por la heces a índices más rápidos que para las ratas expuestas a CdCO<sub>3</sub>. Las ratas expuestas a CdCO<sub>3</sub> también mostraron niveles más altos de cadmio renal. Los autores declararon que el CdCO<sub>3</sub> seguía patrones predichos de incorporación, distribución, y retención, mientras que los pigmentos mostraban sólo incorporación y deposición de tejido mínimos. Por lo tanto, pareció que las exposiciones de inhalación a compuestos solubles resultó en una incorporación más rápida y cargas corporales más altas que las exposiciones a compuestos de cadmio menos solubles. OSHA señaló que en este estudio, el nivel de exposición fue extremadamente alto, duró solo dos horas, y el seguimiento fue tan solo de 30 días. Esto dificulta la extrapolación de los resultados a escenarios ocupacionales donde pueden ocurrir exposiciones durante largos períodos de tiempo a baja dosis, o donde las exposiciones pueden ocurrir repetidamente a altos niveles.

En el estudio por Glaser et al., (Ex. 12-10-C), ratas Wistar machos fueron expuestas continuamente por 30 días a aerosoles de cloruro de cadmio y óxido de cadmio a 0.1 mg/m<sup>3</sup> y aerosoles de sulfito de cadmio (CdS) a 1 mg/m<sup>3</sup>. El CdS fue administrado en dosis más alta debido a su solubilidad más baja.

No se observó señales clínicas de intoxicación entre ninguno de los grupos expuestos. La media de CdU en el grupo CdS mostró un aumento estadísticamente significativo (p<0.05) sobre los controles al final del período de exposición. La media de CdU también fue ligeramente significativa estadísticamente elevada para el grupo CdO (p<0.05) al final del período de observación.

Glaser halló que el cadmio era retenido en los pulmones, hígado y riñones para todos los tres compuestos probados. Cantidades menores de CdCl<sub>2</sub> fueron retenidas en los pulmones de las ratas expuestas comparado a la cantidad de CdO y CdS retenida. Después de un mes de exposición, aproximadamente 25 µg de cadmio fue retenido en el pulmón completo de las ratas expuestas a CdCl<sub>2</sub>, mientras que aproximadamente 50 µg y 140 µg de cadmio fue retenido para las ratas expuestas a CdO y CdS, respectivamente. Los autores señalan que una exposición 10 veces más fuerte en la forma de CdS no resultó en una cantidad de cadmio 10 veces mayor en el pulmón completo. Por lo tanto sugieren que debe haber una diferencia en toxicocinética (i.e. deposición, disolución, tolerancia o toxicidad) para CdS. OSHA señala, sin embargo, que la fotodescomposición de CdS pudiera haber ocurrido alterado así los compuestos administrados a los pulmones para incluir

formas más solubles de cadmio (por ejemplo,  $\text{CdSO}_4$ ), y afectado la cantidad que sería retenida en el pulmón.

Glaser también observó que para las ratas expuestas a  $\text{CdCl}_2$  y  $\text{CdO}$ , más del cadmio fue distribuido a las fracciones citosol del pulmón que para las ratas expuestas a  $\text{CdS}$ , indicado que más del  $\text{CdS}$  fue retenido en las fracciones extracelulares y no fue absorbido a la célula. Para un carcinógeno de sitio de contacto, lo cual alguna evidencia sugiere que pueda ser el cadmio, es enteramente posible que a más insoluble el compuesto, mayor el potencial carcinogénico. De hecho, hubo evidencia de un efecto citotóxico a los macrofagos alveolares de exposición a  $\text{CdS}$  igual a la observada de exposición a  $\text{CdO}$ .

Cada uno de los efectos citotóxicos observados en ratas expuestas a  $\text{CdS}$  y  $\text{CdO}$  fueron mayores que los efectos observados en ratas expuestas a  $\text{CdCl}_2$ . En adición, el contenido de Metalotioneina-cadmio pulmonar para ratas expuestas a  $\text{CdS}$  y  $\text{CdO}$  fueron similares una a la otra, pero mayor que el contenido de metalotioneina-cadmio en las ratas expuestas a  $\text{CdCl}_2$ . La Metalotioneina es producida en respuesta a iones de cadmio y, de acuerdo a los autores, es una indicación de la biodisponibilidad del cadmio. En el hígado y riñones, las cargas de cadmio fueron significativamente más altas para las ratas expuestas a  $\text{CdO}$  y para las ratas expuestas a  $\text{CdS}$  que para las ratas expuestas a  $\text{CdCl}_2$ . Después de un mes de exposición, aproximadamente 15  $\mu\text{g}$  de cadmio se había acumulado en el hígado y los riñones de las ratas expuestas a  $\text{CdCl}_2$ , comparado a 70  $\mu\text{g}$  y 60  $\mu\text{g}$  de cadmio que se había acumulado en los hígados de las ratas expuestas a  $\text{CdO}$  y  $\text{CdS}$  respectivamente. Los autores declararon que era inesperado que la acumulación de cadmio en el hígado y riñones fuera más baja para las ratas expuestas a  $\text{CdCl}_2$  que para las ratas expuestas a  $\text{CdO}$  y  $\text{CdS}$ , debido a la mayor solubilidad del  $\text{CdCl}_2$ ; ellos habían pensado que la acumulación de cadmio estaba correlacionada a la solubilidad del compuesto. Algunas de las elevadas cargas hepáticas notadas por Glaser para las ratas expuestas a  $\text{CdS}$  pueden deberse a la fotodescomposición del  $\text{CdS}$  (Exs. L-140-44; L-140-27-B), pero no explicarían las elevadas cargas hepáticas para las ratas expuestas a  $\text{CdO}$ .

Los resultados de este estudio sugieren que la absorción y biodisponibilidad no debe igualarse simplemente a la solubilidad del compuesto. Por ejemplo, Glaser halló que las cargas corporales de cadmio en el riñón e hígado para las ratas expuestas a  $\text{CdO}$  y  $\text{CdS}$  eran similares a pesar del hecho de que se administró diez veces más  $\text{CdS}$ . Esto implicaría que la menor solubilidad del  $\text{CdS}$  puede ser responsable de la menor acumulación de cadmio. Se ha sugerido que tal resultado pudiera deberse a la fotodescomposición, pero si la fotodescomposición si ocurrió y una cantidad substancial de  $\text{CdS}$  degeneró a formas más solubles, sería difícil de explicar por qué 10 veces más  $\text{CdS}$  resultó en una carga hepática equivalente a la de las ratas expuestas a  $\text{CdO}$  (Exs. L-140-44; Ex. L-140-27-B). Las cargas corporales de cadmio en los riñones e hígado son más altas para las ratas expuestas a  $\text{CdO}$  y  $\text{CdS}$  que para las ratas expuestas a  $\text{CdCl}_2$  a pesar del hecho de que el  $\text{CdCl}_2$  es más soluble que el  $\text{CdO}$ ,  $\text{CdS}$ . El  $\text{CdCl}_2$  puede ser más soluble que los compuestos de cadmio en los cuales puede haberse fotodescompuesto el  $\text{CdS}$ . Así, factores distintos de la solubilidad influyen la absorción

sistémica y la biodisponibilidad de los compuestos de cadmio. Estos factores pueden haber sido influenciados adicionalmente por la exposición a largo término (i.e., mayor de un mes).

De acuerdo al DCMA, un estudio posterior por Glaser et al., 1990, (Ex. 8-694-B) muestra que el cadmio iónico liberado por la fotodescomposición es responsable del aparente aumento en disponibilidad visto en este estudio. Gunter Oberdorster, Ph.D., Profesor de Toxicología en el Centro de las Ciencias de Salud Ambiental en la Universidad de Rochester y antes del Instituto Fraunhofer para Investigación de Toxicología y Aerosol en Alemania Occidental, analizó los datos de este estudio, sin embargo, y concluyó que mostraban solo una reducción de dos a tres veces en la disponibilidad del cadmio de pigmentos (Ex. 120, p.20).

OSHA concluye que los estudios de Hazleton Laboratory, Glaser, Princi, y Rusch no proveen evidencia adecuada para mostrar que los pigmentos de cadmio no son tan tóxicos como otras formas de cadmio. (Ver por ejemplo, Ex. 12-10.) Estos estudios usaron períodos cortos de exposición que pudieran no ser relevantes a las exposiciones ocupacionales a largo término, de bajo nivel ni obtuvieron resultados conflictivos que no indiquen una simple relación entre solubilidad y biodisponibilidad. OSHA también ha revisado los estudios por Heinrich u Oberdorster, y ha tratado los comentarios principales de estos dos expertos en su discusión de la carcinogenicidad de los pigmentos de cadmio.

DCMA sometió comentarios sobre los mecanismos mediante los cuales los pigmentos de cadmio pudieran ser menos tóxicos al riñón y menos biodisponibles que otros componentes de cadmio (Ex.120). DCMA declaró que la química de los compuestos de los pigmentos es substancialmente diferente que la de otros compuestos. Debido a que el ión de cadmio es "blando", basado sobre razón de baja carga a masa, y el ión de sulfito también es blando, los iones de sulfito estabilizan los iones de cadmio en los compuestos de pigmento. DCMA arguyó que cualesquiera iones de cadmio derivados de pigmento que fueran disueltos en fluidos biológicos ya estarían acomplejados por moléculas de agua o cloruros, ambos de los cuales son ligados duros. De acuerdo a DCMA, este concepto de iones duros-blandos también sugeriría que el sulfito es menos soluble que otras formas químicas del metal (Ex. 120, página 11). Sin embargo, la teoría de ácido blando/base blanda se refiere a enlaces más fuertes asociados con aniones grades, fácilmente polarizados, coordinados a cationes grades, fácilmente polarizados. Esta teoría es usada para explicar la estabilidad acrecentada comparada con iones que están mal pareados en tamaño, y no pertenecen a la química del sulfito (Ex. 152). Ya que el cuerpo humano puede acopiar química formidable en defensa contra material extraño, el CdS puede ser solubilizado en el cuerpo por un numero de mecanismos (Ex. 152). Por ejemplo, según declaró el Dr. Friberg, y según mencionado previamente:

\* \* \* Parece estar muy claro que no puede hablarse de polvo insoluble \* \* \* una vez este polvo baja a los pulmones y es tomado por los macrófagos, entonces la solubilidad pudiera ser muy diferente de la solubilidad in vitro \* \* \* (Tr. 6/6/90, pp. 102-103).

Otros comentaristas estuvieron de acuerdo con el Dr. Friberg. Una vez un pigmento de cadmio insoluble entra a los pulmones, alguno es absorbido al cuerpo y alguno es retenido en los pulmones (Ex. L-140-50). La porción de cadmio que es sistémicamente absorbida es retenida por hasta 30 años, dependiendo de la parte del cuerpo en la cual se almacene el cadmio. Aun bajos niveles atmosféricos de cadmio se acumulan en el cuerpo (Ex. L-140-50). Ellen Silbergeld, Ph. D., Profesora Adjunta de Toxicología y Farmacología y Terapéutica Experimental en la Universidad de Maryland y profesora Adjunta en la Escuela de Higiene y Salud Pública en John Hopkins, testificó en la vista en relación a la biodisponibilidad de diferentes compuestos de cadmio. La Dr. Silbergeld testificó que la solubilidad en medios acuosos es sólo un aspecto del comportamiento físico, químico y potencialmente biológico de un compuesto para propósito de estimar la toxicidad" (Tr. 6/7/90; pp. 228-235). Otros factores que deben considerarse son el tamaño de partícula, portal de entrada, cronicidad de la exposición, y otros tipos de respuesta celular, que pueden ser "mucho más importantes que ésta medida particular de solubilidad acuosa" (Tr. 6/7/90, pp. 228-235). El Dr. Silbergeld testificó además que muchos estudios que han tratado de "exonerar" a otros pigmentos que contienen cadmio, tales como pigmentos de plomo, han mostrado que cuando la exposición es crónica y el resultado es crónico (según opuesto a agudo), el compuesto molecular del metal es "no es relativamente importante". El Dr. Silbergeld declaró que "esas diferencias en solubilidad es improbable que confieran una diferencia en términos de dosis de tejido más allá del alcance de uno o dos" (Tr. 6/7/90, página 229). El Dr. Silbergeld continuó que cuando el compuesto es encontrado crónicamente del ambiente externo y permanece dentro de los compartimientos del cuerpo por un período largo de tiempo, un factor tal como la solubilidad no hace mucha diferencia en la toxicidad general" (Tr. 6/7/90, p.229).

El Dr. Silbergeld describió el proceso de fagocitosis o endocitosis como un proceso donde los organelos intracelulares vienen en defensa de la célula invadida, la cual a su vez a un "aumento muy grande en las concentraciones locales del compuesto en el sitio de inclusión, y que resulta en la secreción de la célula de ácidos que cambian el químico propiciado la disociación del metal de la sal o la incorporación del metal a una proteína portadora, etc. También, la célula puede reaccionar en una manera que produzca estrés oxidante" (Tr. 6/7/90, pp.228-235).

Otro argumento hecho por DCMA fue que la metalotioneína, una proteína que contiene 33% de azufre organizado en siete grupos, "coordina" a metales como el cadmio en una estructura muy apretada. Así, la metalotioneína, una vez enlazada, puede actualmente proteger contra los efectos carcinogénicos del cadmio [DCMA cita Testimonio en 3-56, 3-58] (Ex. 120, página 11). DCMA arguyó entonces que, debido a que el cadmio en los pigmentos también está "fuertemente sostenido por capas de átomos de azufre en una \* \* \* formación de empaque \* \* \* hexagonal, el azufre en los pigmentos puede anticiparse que protejan a los organismos contra los efectos tóxicos de los iones de cadmio en los pigmentos" (Ex. 120, p.12).

Basado en su revisión de los estudios in vivo e in vitro, DCMA concluyó que los pigmentos de cadmio no son metabolizados por mecanismos similares o en índices similares que otros compuestos

de cadmio. Así, de acuerdo a DCMA, "OSHA no puede asumir que los pigmentos de cadmio tengan toxicidad igual a [aquella de] otros compuestos de cadmio" (Ex. 120, página 12). Esta hipótesis fue opuesta por analogías trazadas entre cadmio con otros compuestos tales como plomo, níquel y asbesto (por ejemplo, M. Costa, Tr. 6/7/90, pp. 56-58). La Dr. Silbergeld sugiere que la incorporación endocítica de materiales insolubles puede llevar a concentraciones más altas dentro de la célula que, a su vez, elevan la toxicidad potencial de los compuestos "solubles" [sic, insolubles] (Ex. 120, página 13) DCMA descartó esta idea porque los estudios han mostrado que la mayor parte de sulfito de cadmio estaba en los compartimientos extracelulares del pulmón (Glaser 1986, citado en Ex. 120) y que la mayor parte del cadmio de los pigmentos es retenido en la porción irrigable del pulmón y no es enlazado a las células (Oberdorster, citado en Ex. 120). En adición, DCMA señaló que el trabajo de Oberdorster muestra que el sulfito de cadmio es eliminado del pulmón por el mismo mecanismo usado para eliminar polvos molestos. DCMA cree que estos estudios, que muestran que el pigmento de cadmio es retenido y eliminado fuera de las células pulmonares obvian la posición de OSHA de que "la asimilación endocítica de los pigmentos de cadmio es un mecanismo plausible para asumir una potencia igual para efectos adversos de estos compuestos" (Ex. 120, p.14).

Después de revisar estos comentarios, la Agencia cree que hay datos insuficientes para concluir que una hipótesis es más aceptable que otra. Más aún, los datos experimentales parecen mostrar diferencias citotóxicas aún entre compuestos amorfos y cristalinos de sulfito de cadmio, por ejemplo, en la incidencia de transformaciones de células embrionarias de cricetos sirios (Ex. 92). Los compuestos cristalinos de CdS, los cuales quizá sean más similares a los pigmentos rojo de cadmio cristalino hexagonal usados en el estudio Rusch et al. (Ex. 12-10-D) que al compuesto amorfo, mostraron mayor actividad de transformación de células tanto en niveles citotóxicos como en los no-citotóxicos que la que mostraron los compuestos amorfos. El avalúo cuantitativo indicó considerablemente menos absorción de CdS amorfo que de CdS cristalino aunque este fenómeno fue difícil de observar cuantitativamente con microcopia ligera (Ex. 92). OSHA reconoce que en escenarios ocupacionales, todo el CdS no necesariamente estará en forma cristalina hexagonal. Más aún, todos los pigmentos serán mezclas de formas más o menos solubles de cadmio.

Entre los estudios que han examinado pigmentos de cadmio hay alguna evidencia para sugerir que los pigmentos de cadmio son menos solubles que otros compuestos de cadmio, tal como cloruro de cadmio. Es posible que debido a su indisolubilidad relativa los pigmentos también estén menos disponibles a los tejidos corporales. La evidencia es equívoca, sin embargo, con respecto a los efectos tóxicos observables. Las pruebas con animales a corto término parecen mostrar menos efectos adversos (por ejemplo, mortalidad y cargas corporales de cadmio más bajas), entre animales expuestos a pigmentos de cadmio. Los animales, sin embargo, estuvieron expuestos por sólo períodos cortos de tiempo. Pero, aún en estos estudios de exposición a corto término hay evidencia de acumulación de cadmio en pulmones, hígado y riñones. También hay evidencia positiva de formación de tumores en ratas expuestas a compuestos de pigmentos de cadmio. En estudios epidemiológicos de usuarios de pigmentos, los bajos niveles de cadmio urinario y beta-2-microglobulina fueron observados entre trabajadores de pigmentos de cadmio pero, en la mayoría de los casos, el nivel de exposición fue pobremente informado o no dado, surgiendo la

posibilidad de que la falta de efecto observada entre los trabajadores expuestos a pigmentos fuera simplemente un resultado de baja exposición (por ejemplo, Ex. 8-729). Entre los trabajadores empleados en la manufactura de pigmentos de cadmio, se notó efectos renales, y en un estudio, se concluyó que los pigmentos y polvos de "cadmio insoluble" no deben considerarse meramente como polvos molestos porque tales polvos pueden causar daño renal (Ex. 8-716). Aunque hay alguna evidencia para sugerir que los pigmentos de cadmio son menos solubles que otros compuestos de cadmio, no hay datos suficientes para mostrar que esta solubilidad reducida esta correlacionada a una toxicidad reducida, especialmente después de exposición a largo término. Un estudio aún sugiere una biodisponibilidad aumentada con un compuesto de cadmio menos soluble. Después de exposición a largo término a pigmentos de cadmio, el cadmio puede, de hecho, ser retenido o puede acumularse en tejidos del cuerpo y resultar en efectos adversos a la salud en una manera similar a los efectos adversos que se ha observado después de exposición a largo término a otros compuestos de cadmio.

OSHA concluye que hay evidencia insuficiente para cuantificar una diferencia en potencia renal, y hay una falta de acuerdo entre los comentaristas sobre la presencia de efectos renales entre los trabajadores de pigmento. Dadas las limitaciones de estos datos y la severidad del tipo de efectos de salud que pueden resultar de errores más bien pequeños en estimados de riesgo, OSHA reconoce que varios comentaristas sostienen la opinión de que el CdS es menos biodisponible, pero las opiniones varían sobre el grado de diferencia en biodisponibilidad, i.e., reducciones dobles-triples en algunos estudios; reducciones de 10 a 15 veces en otros estudios; reducciones de miles de veces menos en otro estudio. Los datos son inadecuados para desarrollar decisiones de política pública que permitirían a algunos trabajadores ser expuestos a cantidades más altas de cadmio que a otros trabajadores, basado sobre el tipo de compuesto solamente. Las opiniones difieren sobre el tipo de compuesto de cadmio en uso en el lugar de trabajo. En ausencia de datos que indiquen sólo formas relativamente insolubles de sulfito de cadmio vayan a estar presentes, OSHA no puede separar un compuesto de cadmio de otro para propósitos reguladores. OSHA debe errar del lado de la salud del trabajador y cree que las mezclas de formas más o menos solubles estarán presentes en un tiempo u otro en el lugar de trabajo.

### 3. Efectos pulmonares

La función pulmonar reducida y la enfermedad pulmonar crónica han sido observadas en trabajadores con exposición prolongada a emanaciones y polvos de cadmio. En un estudio por Friberg (Ex. 4-29), los trabajadores en una fábrica acumuladora alcalina expuestos a polvo de cadmio en concentraciones estimadas de 3 a 15 mg/m<sup>3</sup> de 9 a 34 años experimentaron sensación olfativa disminuida, cortedad de respiración, y disminución de función pulmonar con pobre capacidad de trabajo físico asociada. Los conejos expuestos a polvo de cadmio de una fábrica exhibieron cambios inflamatorios crónicos en las mucosas nasales y señales de enfisema en el pulmón (Ex. 4-29).

Los estudios subsiguientes han confirmado los hallazgos de estos estudios clínicos y experimentales iniciales. Bonnell (Ex. 4-22) y Kazantzis (Ex. 4-42) estudiaron a los trabajadores expuestos a emanaciones de cadmio en una fábrica de aleaciones de cobre-cadmio por 5 a 15 años. La

concentración promedio de cadmio sobre un período de 8 horas se informó que no excedía a 270 ug/m<sup>3</sup>. Los trabajadores exhibieron cortedad de respiración y disminución de la función pulmonar, lo que sugiere haber sido el resultado de enfisema. Similarmente, un estudio de trabajadores expuestos a polvo de cadmio a concentraciones bajo 200  $\Phi$ g/m<sup>3</sup> por más de 20 años mostró función pulmonar significativamente más baja comparada a los controles no expuestos dentro de la planta (Ex. 4-50). Smith (Ex. 4-63) examinó a los trabajadores que estaban expuestos a cadmio aerosuspendido a 0.2 mg/m<sup>3</sup> o más por 6 años o más en una planta de producción de cadmio. Se halló que los trabajadores tenían función pulmonar disminuida y fibrosis intersticial de ligera a moderada. Los hallazgos en este estudio sugieren que el daño al pulmón fue debido a exposición prolongada en vez de a exposiciones agudas repetidas. Ningún expediente médico de los trabajadores mostró evidencia de enfermedades agudas que pudieran haber ocurrido si los niveles de cadmio fueran 5 mg/m<sup>3</sup>. Más aún, se observó una relación de dosis-respuesta entre función pulmonar reducida y los meses de exposición a cadmio (i.e., la función pulmonar disminuyó según los meses de exposición aumentaron). Debe señalarse que en muchos de estos estudios se observó proteinuria en un número de los trabajadores que experimentaron efectos respiratorios adversos indicado que resultan efectos sistémicos crónicos y daño en el sitio de contacto de inhalación de polvos y emanaciones de cadmio.

#### 4. Efectos esqueléticos

Los trabajadores con formas progresivas de proteinuria han exhibido efectos del sistema esquelético asociada con la mineralización inapropiada de los huesos, tal como osteoporosis y osteomalacia. Es posible que los disturbios inducidos por cadmio en el riñón estén asociados con estos efectos adversos (Ex. 8-036b, pp.111-158). Por ejemplo, el metabólico activo de vitamina D, 1,25-dihidrocalciferol (1,25 DHCC) se forma en el riñón y estimula la absorción intestinal del calcio requerido para la mineralización normal de los huesos. Según se acumula el cadmio en la corteza renal puede inhibir el metabolismo de la vitamina D a su metabólico activo. Además, el daño renal inducido por cadmio puede disminuir la reabsorción tubular del calcio, y aumentar así la excreción urinaria de este elemento esencial del cuerpo. Estudios recientes de pacientes con defectos óseos inducidos por cadmio también han mostrado concentraciones reducidas de metabolitos de vitamina D en su sangre (Ex. 8-189).

La mineralización de los huesos también puede ser inhibida cuando hay interferencia con el metabolismo del colágeno. El cadmio puede inhibir la formación de fibras de colágeno al interferir con las enzimas dependientes del cobre responsables de enlace cruzado de moléculas a fibrillas. Estas fibrillas forman fibras de colágeno que a su vez proveen la estructura de fibra necesaria para la mineralización apropiada de los huesos. La mineralización ósea inapropiada resulta en una densidad disminuida y ablandamiento del hueso, condiciones asociadas con la osteoporosis y la osteomalacia.

En los humanos, se ha observado efectos adversos a los huesos después de exposición a largo término a cadmio. En un estudio de seguimiento de los trabajadores expuestos a polvo de cadmio por 28 a 45 años, varios trabajadores mostraron hipercalciuria (un exceso de calcio en la orina) con

un caso avanzado a osteomalacia (Ex. 8-9). Un caso de estudio por Friberg de un trabajador del galvanizado de batería expuesto a cadmio por 36 años documenta el desarrollo de disfunción tubular renal y osteomalacia severa (Ex. 8-170). Friberg señala, sin embargo, que en relación al número de trabajadores con daño tubular renal severo, el número de casos de efectos óseos dañinos es bajo (Ex. 8-086b, p.140).

Una razón por la cual los efectos óseos dañinos ocurren infrecuentemente puede ser por que el hueso tiene una reserva de calcio para mantener un nivel adecuado en el cuerpo y así puede tomar un largo período de tiempo para que el cadmio induzca a enfermedad ósea. Una segunda razón es que las deficiencias dietarias, en adición a la exposición a cadmio, pueden ser necesarias para inducir a efectos óseos. Por ejemplo, en áreas contaminadas con cadmio en Japón, se ha relacionado causalmente casos de la enfermedad de Itai-Itai (una condición caracterizada por osteomalacia y disfunción tubular renal), a la exposición a cadmio de arroz contaminado. Sin embargo, entre los casos también había una deficiencia dietaria de calcio y vitamina D sugerente de que el consumo inadecuado de elementos alimenticios y vitaminas esenciales puede haber sido un factor de la enfermedad (Ex. 8-086b, página 151 -153).

En animales expuestos a cadmio ya fuera por inyección o ingestión, se observó disturbios en el metabolismo del calcio con condiciones de osteoporosis y osteomalacia. Por ejemplo, pollos expuestos a cadmio en su alimento por tres semanas mostraron una disminución en la absorción de calcio del intestino sugiriendo un posible efecto sobre la formación de 1,25-DHCC (Ex. 8-3). Se observó que la absorción de calcio disminuía según los niveles de cadmio en el alimento aumentaban.

Se indujo osteomalacia en ratas alimentadas con concentraciones dietarias de 10, 50 o 100 ppm de cadmio por 19 meses (Ex. 8-112). Los cambios osteoporóticos aumentaron según las dosis de cadmio aumentaron. Las ratas alimentadas con cadmio desarrollaron cambios osteoporóticos en el hueso antes del inicio del daño renal, indicado que el cadmio puede posiblemente tener un efecto directo sobre el hueso en vez de un efecto indirecto a través del daño renal (Ex. 8-55). Friberg, sin embargo, presenta una revisión de los estudios experimentales en los cuales la preponderancia de los datos parece sugerir que la exposición crónica al cadmio induce a osteoporosis y osteomalacia subsiguiente a, y quizá asociada con, daño tubular renal (Ex. 8-086b, página 115-139).

## 5. Efectos reproductivos y desarrollistas

a. *Efectos reproductivos en animales machos.* Un número de estudios ha demostrado necrosis testicular después de la administración sistémica de sales de cadmio en animales tales como ratas, conejos, monos, cobayos, cricetos dorados y terneros. (Ref. en Exs. 4-420; 8-107; 8-337;8-338; 8-86B). Parizek y Zahor también informaron cambios regresivos del epitelio seminífero en ratas a las 4 a 6 horas después de inyección subcutánea de cloruro o lactato de cadmio. Estos cambios progresan a necrosis total dentro de 24 a 48 horas (Ref. en Ex. 8-420). Los cambios morfológicos de los espermatozoides de los ductos eferentes y las partes proximales del epididimo ocurren, pero

también se observan cambios en los espermatozoides de partes distales del epididimo. White observó que el cadmio es extremadamente tóxico para las células espermáticas in vitro (Ref. en Ex. 8-86). Schmidt, et al, han mostrado que la movilidad espermática normal es inhibida en concentraciones de cadmio que excedan a 1.6 uM (=180 ug/l) (Ref. en 8-86B). Ha sido sugerido por Chiquoine que la necrosis testicular inducida por cadmio es común en especies que poseen testículos escrotales y ausente de aquellos que poseen testículos abdominales(Ref.en 8-86B).

El álveo vascular y el flujo sanguíneo de los testículos son afectados muy rápidamente siguiente a la inyección de cadmio. El cadmio aumentó la permeabilidad del sistema sanguíneo capilar testicular. Francavilla et al. mostraron que el daño capilar lleva a escapes vasculares masivos de fluidos y sustancias sanguíneas al intersticio, lo que subsiguientemente resulta en edema y éxtasis circulatorio (Ref. en Ex. 8-86B). Hodgen sugirió la anhidrasa carbónica específica de órgano como el blanco primario para toxicidad de cadmio en los testículos. (Ref. en Ex. 8.86B).

Piscator y Axelsson no observaron daño patológico alguno en los testículos de los conejos expuestos a inyecciones subcutáneas de cadmio (0.25 mg Cd/kg, 5 días/semana) por hasta 24 semanas y luego seguidos por 30 semanas antes de sacrificarlos (Ref. en Ex. 8-95). Está sugerido que el cadmio acumulado de exposición a largo término está enlazado mayormente a metalotioneina y que esta proteína tiene un efecto protector. Zenick et al. no vieron efecto alguno de exposición a cadmio en el peso de los testículos, contaje de espermatozoides, número de espermatozoides anormales y morfología testicular en ratas capuchinas Long Evans machos expuestas a 0,17.2, 34.4 y 68.8 mg Cd/l en el agua de beber durante un período de 70 días (Ref. en Ex. 8-86B). También el resultado reproductivo fue completamente normal en estas ratas.

Krasovskii et al., sin embargo, mostró que con dosificación crónica, los efectos adversos sobre la espermatogénesis ocurría en dosis más bajas que con dosificación aguda (Ref.en Ex. 8-86B). Ellos hallaron reducciones significativas en el número y movilidad del esperma y un aumento significativo en la descamación del epitelio espermatogénico en ratas, a las cuales se administró 0.005 o 0.0005 mg Cd/kg oralmente por seis meses. No hubo efectos adversos a 0.00005 mg/kg. Dwivedi et al. demostró una depresión de espermatogénesis, producción aumentada de espermatozoides anormales y atrofia de las vesículas seminales con dosis diarias de 0.001 m mol/kg(0.2 mg/kg) administrada intraperitonealmente durante un mes, lo que es similar a la producida por una dosis intraperitoneal de 0.01 m mol/kg (2 mg/kg) (Ref. en Ex. 8-86B). También notaron inhibición marcada de actividad de colina acetil transferasa en los espermatozoides, un cambio que se conoce estar asociado con la función espermática disminuida y esterilidad. Senczuk y Zielinska-Psuja notaron daño a los túbulos espermatogénicos e hipertrofia del tejido intersticial después de la administración de 8 u 88 mg cloruro de cadmio/kg en la dieta por 12 a 15 meses (Ref. en Ex. 8-86B). Estos cambios, sin embargo, no fueron vistos a los tres o seis meses en la dieta.

Battersby et al. demostró que la administración de cloruro de cadmio (5 y 50 ppm) en el agua de beber por hasta 40 semanas no alteró la apariencia ultraestructural de la glándula prostática en ratas de edades variadas (Ref.en Ex. 8-86B). La concentración de testosterona tampoco difirió significativamente de los controles. Se acumuló bajos niveles de cadmio en el lóbulo ventral de la

próstata, aunque el metal no fue detectable subcelularmente.

Los cambios en niveles de andrógeno y gonadotropina se ha mostrado que paralelan la extensión del daño histológico al tejido intersticial de los testículos por varios investigadores tales como Favino et al., Saksena et al., Lau et al., y Dutt et al. (Ref. en Exs. 8-86B; 8-206). La concentración de testosterona serosa inducida por gonadotropina corionica humana (HCG) fue reducida a menos de cinco por ciento del de las ratas de control aun en dosis comparativamente bajas ((0.18, 0.34 y 0.83 mg Cd/kg) resultado en una disminución en el peso de los testículos, vesículas seminales y epididimo de las ratas. Los cambios en los órganos sexuales secundarios después de la inyección de cadmio se piensa que sean debidas a estas hormonas, pero Timms et al. tiene evidencia de estudios de ratas que sugieren que el cadmio mismo puede tener un efecto directo sobre la glándula prostática (Ref. en Ex. 8-86B).

b. *Efectos reproductivos en animales hembras.* Kar et al. demostraron que los ovarios de las ratas prepúberes sufren cambios morfológicos después de la inyección (ruta no especificada), de 10 mg CdCl<sub>2</sub> (6 mg Cd/kg) (Ref. en Ex. 8-86B). Una semana después de la administración, la recuperación fue completa. La hemorragia ovárica masiva fue inducida mediante inyección (ruta no especificada) de cloruro o acetato de cadmio (2.3-6 mg/kg) por Parizek et al. (Ref. en 8-246). Resultados similares fueron también informados por Watanabe et al. (Ref. en Ex. 8-370).

Parizek notó que, en contraste con la buena supervivencia de las ratas no grávidas y aquellas inyectadas después de parir, la administración de sales de cadmio (0.02 mmole /kg; durante los últimos cuatro días de la preñez), a ratas grávidas resultó en alta mortalidad (76% para las primeras preñeces, ligeramente menos para segundas preñeces) dentro de uno a cuatro días después de la inyección (Ref. en Ex. 8-86B). La primera señal de enfermedad en algunas de las ratas grávidas inyectadas fue la aparición, a las seis horas de la inyección, de sangre en la orina. Ocasionalmente, cuando se observó a las ratas al tiempo de la muerte, se observó convulsiones violentas. Se vio congestión venosa visceral generalizada, congestión pulmonar intensa, edema hemorrágica y a veces efusión pleural masiva en las ratas que murieron 24 horas después de la inyección. En esta etapa los riñones estaban hinchados e hiperemicos, con hemorragias focales o difusas predominantemente situadas en la médula renal.

Copius Peereboom-Stegeman et al. informaron que la exposición a cadmio parece aumentar el grosor de la lámina basal en los vasos sanguíneos en una manera relacionada a dosis en el útero de ratas hembra subcutáneamente inyectadas con 0.36 y 0.18 CdCl<sub>2</sub>/kg de 8 a 60 semanas. Pero también hay indicios de grosor de la lámina basal con la edad. Posiblemente, la exposición a cadmio estaba acelerado los cambios relacionados con la edad en estos vasos sanguíneos (Ref. en Ex. 8-86B).

La exposición de ratas hembras a sulfato de cadmio (3g/día por 4 meses) prolongó el ciclo de estro en un estudio por Tsvetkova (Ex. 156). En cuatro meses, la longitud promedio de la fase de diestro en las hembras experimentales fue 6.2 +- 0.02 días. Der et al. también ha mostrado ciclos de estro alterados en ratas a las cuales se administró 250 ug/día de cloruro de cadmio mediante inyección

intramuscular por 54 días (Ref. en Ex. 8-86B). Después de 25 días, los ciclos regulares cesaron y los animales entraron en diestro persistente. La dosis de 250 ug/diaria causó otras señales de toxicidad viz, ganancia de peso más baja, pelo hirsuto, movimientos lentos y reducción significativa en peso uterino, ovárico y pituitario, pero ningún cambio histológico en el útero y ovarios. La inyección de 50 ug/diaria produjo pocas señales tóxicas y no tuvieron efecto en los ciclos de estro o en el peso de los órganos reproductores.

*c. Efectos reproductivos en humanos.* Hay solamente datos limitados sobre los efectos reproductivos en humanos. No hay evidencia de necrosis testicular inducida por cadmio en humanos, con mayor probabilidad se requerirían dosis extremadamente altas para inducir a tal efecto. Friberg sugiere que si la dosis oral absorbida requerida para producir un efecto testicular es proporcional a la dosis administrada en los estudios de inyección, se requeriría una dosis de 70 mg para un hombre de 70 kg para producir la misma respuesta que la dosis de 1 mg/kg estudiada en animales (Ex. 8-086B, p.185). La falta de datos sobre función testicular siguiente a la exposición a cadmio en humanos dificulta el llegar a conclusiones sobre los posibles efectos testiculares agudos en el hombre.

OSHA revisó dos informes que trataban los efectos del cadmio sobre el sistema reproductor masculino en humanos. Los datos sobre exposición fueron insuficientes en estos informes para evaluar adecuadamente los efectos dosis-respuesta.

Smith et al. (1960; Ex. 155) informó cinco casos de muerte como resultado de envenenamiento crónico con cadmio. Los trabajadores estuvieron expuestos repetidamente a breves, intermitentes, pero altas concentraciones de emanaciones de cadmio en la manufactura de aleaciones de cobre-cadmio. En el proceso, primero se preparaba una aleación maestra de cobre-cadmio y se añadía pequeñas cantidades a los crisoles de cobre fundido, los cuales eran vaciados manualmente. Grandes cantidades de emanaciones de cadmio eran liberadas. El examen histopatológico en la necropsia reveló que los cinco casos tenían enfisema pero poca evidencia de bronquitis y riñones con poco daño excepto por ligera arteriosclerosis hialina. En cuatro casos se examinó los testículos y todos exhibían túbulos normales y muchas mitosis. En todos, sin embargo, hubo maduración muy infrecuente a espermatidas o espermatozoides. Los autores declararon que la abundante actividad mitótica en los espermatoцитos sugiere que la depresión de la maduración a espermatidas y espermatozoides es un efecto de la enfermedad terminal antes que de la toxicidad crónica del cadmio.

La función andrógina de los hombres ocupacionalmente expuestos a cadmio durante la manufactura de baterías de almacenado alcalinas ha sido estudiado por Favino et al. (1968, según citado en Friberg et al., 1986/Ex. 8-86B). Se examinó a diez trabajadores expuestos a cadmio y a diez controles pareados por edad y peso. Los sujetos expuestos a cadmio trabajaban en uno de dos procesos en la planta. En la primera área se realizaban algunos procesos químicos y físicos para preparar el material para el electrodo negativo de la batería de almacenado: desde una mezcla sulfonítrica se precipitaba el cadmio como Cd(OH)<sub>2</sub> por NaOH a 70 grados C, filtrado a presión y secado a alrededor de 140 grados C. Entonces se preparaba un fino polvo de cadmio el cual era

mezclado con kerosén y agua. En la segunda área se realizaban los procesos técnicos para suministrar los elementos de la batería de almacenado y para completar la manufactura de la batería conectado el electrodo negativo con el positivo, lo cual es una mezcla donde el níquel es el componente activo. Algunos sujetos expuestos a cadmio estaban trabajado al tiempo del estudio y algunos habían abandonado la planta varios años antes. De aquellos actualmente expuestos en la planta, los de la primera área habían, al tiempo del estudio, trabajado continuamente en esa área por alrededor de dos a cinco años o más sin interrupción. Los de la segunda área habían estado expuestos continuamente a cadmio hasta algunos años antes de la iniciación del estudio y luego empleados en otras áreas de la planta. Los trabajadores de control tenían otros trabajos en la misma planta. La mayoría trabajaba en la manufactura de baterías de almacenado de plomo.

La función androgénica fue avalada por la medición de la excreción urinaria basal de 17 ketosteroides, androsterona, eticolanolona, testosterona, y epitestosterona. No hubo diferencia significativa entre los grupos expuestos y de control en el nivel medio de estas hormonas. La epitestosterona era más alta en los grupos expuestos versus los grupos de control, pero esta diferencia no era significativa. Ninguno de los trabajadores tenía proteinuria. La presencia o ausencia de síntomas tales como impotencia así como el número de hijos fue informado en los trabajadores expuestos a cadmio pero no en los de control. Un trabajador expuesto a cadmio adujo impotencia y esterilidad después de comenzar a trabajar con cadmio. Este trabajador tenía bajos niveles urinarios de los 17 ketosteroides, androsterona, eticolanolona, y testosterona. Este trabajador también tenía niveles urinarios de cadmio sobre el alcance normal. Otro trabajador que también había aducido impotencia tenía niveles hormonales urinarios normales. Los autores concluyeron que se necesitaba más información sobre el primer trabajador afectado antes de que pudiera determinarse si el cadmio era tóxico a su función genital. OSHA es de la opinión que los estudios antes mencionados no proveen evidencia de efecto adverso alguno del cadmio sobre la función testicular humana.

d. *Efectos desarrollistas.* Hay pocos estudios de los efectos del cadmio en humanos. Tsvetkova (1970; Ex. 156) estudió a 106 trabajadoras expuestas a varios compuestos de cadmio en plantas de baterías de almacenado alcalinas, reagentes químicos y galvanizado de zinc. Los trabajadores expuestos eran de 18 a 48 años de edad. Habían trabajado de dos a 16 años. Los trabajadores en la fábrica de baterías alcalinas estaban expuestos a óxido de cadmio en concentraciones de 0.1 a 25 mg/m<sup>3</sup>. Los de la planta química estaban expuestos a un número de sales de cadmio solubles en concentraciones de 0.16 a 35 mg/m<sup>3</sup>. Los trabajadores en la planta de vaciado de zinc estaban expuestos a sulfato de cadmio y cadmio metálico en concentraciones de 0.02 a 25 mg/m<sup>3</sup>. También se examinó un grupo de trabajadores de control no expuestos a cadmio, pero no se proveyó descripción subsiguiente de este grupo.

Los autores informaron que eran incapaces de mostrar cambios en el ciclo menstrual de las mujeres en contacto con los compuestos de cadmio indicados. Se informó, sin embargo, que había cambios aislados en el ciclo menstrual que eran una función endocrina-ginecológica que se dice se desarrolla de trabajar con compuestos de cadmio. No se proveyó detalles adicionales de estas enfermedades.

El curso y tiempo de preñez de las trabajadoras expuestas a cadmio se informó que se correlacionan con las normas fisiológicas. El peso neonatal promedio para niños o niñas nacidas a las empleadas expuestas a cadmio empleadas ya fuera en la planta de baterías o la de vaciado de zinc fue significativamente más bajo ( $p < .01$  para cada grupo), que el de los controles. Para los varones nacidos a las trabajadoras de control, las de planta de baterías y las de vaciado de zinc, los pesos promedio fueron 3.719 kg  $\forall$  0.120 (11 recién nacidos), 3.217 kg  $\forall$  0.036 (13 recién nacidos), y 3.388 kg  $\forall$  0.028 (17 recién nacidos), respectivamente. El peso promedio para niñas nacidas a las trabajadoras de control, de la planta de baterías y de la de vaciado de zinc fueron 3.544 kg  $\forall$  0.82 (nueve recién nacidos), 2.918 kg  $\forall$  0.032 (14 recién nacidos) y 3.106 kg  $\forall$  0.031 (14 recién nacidos), respectivamente. Los pesos neonatales de niños nacidos a trabajadoras en la planta química fueron más bajos pero no significativamente, que los de control. Se examinó a trece niños (8 niños y 5 niñas). Adicionalmente, 4 de 27 niños de las trabajadoras de la fábrica de zinc se informó que tenían raquitismo, uno tuvo erupción retrasada de los dientes, y dos tenían enfermedad dental. Los niños de los controles no estuvieron afectados similarmente.

La opinión de OSHA es que la cantidad limitada de información sobre la metodología, incluyendo la selección de los controles, provista en este estudio no permite la interpretación de los hallazgos.

La exposición de animales a cadmio durante la preñez, en dosis en el orden de mg/kg da origen a muerte fetal, así como malformaciones severas. Los efectos teratogénicos del cadmio y la muerte del embrión ocurren como consecuencia del cadmio administrado a principio del embarazo, mientras que la muerte fetal es el efecto dominante cuando se administra cadmio poco antes del parto.

Lauwerys et al. y Roels et al. han mostrado correlaciones de los niveles maternos, placentarios y sanguíneos fetales de cadmio que indican que el cadmio se acumula en la placenta (Ref. en Ex. 8-668). Parizek et al. han informado que las sales de cadmio, administradas en pequeñas dosis a ratas preñadas, evocaron cambios rápidamente progresivos en la placenta, resultado en la destrucción de la pars fetalis (Ref. en Ex. 8-555). La administración de cadmio pareció causar cambios hemorrágicos y necrosis en la placenta, lo que pudiera llevar a muerte embrionaria y a hemorragia uterina según mostrado por Parizek y Chiquoine (Ref. en Ex. 8-555; 8-86B). Los estudios por Ferm et al. y Dencker indicaron que la transferencia de cadmio a través de la placenta al feto varía durante la gestación. (Ref. en Ex. 8-688) Durante la organogénesis temprana, en ratones y cricetos, el cadmio alcanza al embrión. Berlin y Ullberg observó que después del cierre del ducto vitelino, la absorción de cadmio (después de la administración parenteral) fue disminuida y permaneció baja durante el resto de la gestación en ratones (Ref. en Ex. 8-668). Resultados similares también fueron vistos en ratas por varios investigadores tales como Sonawane et al., Ahokas y Dilts, y Levin y Miller (Ref. en Ex. 8-86B; 8-88; 8-86B). Después de una dosis oral única de cadmio a ratas el día 17 de la gestación, se detectó poco cadmio en los fetos en un estudio por Ahocas y Dilts (Ref. en Ex. 8-88).

Tsvetkova observó peso fetal más bajo cuando las ratas preñadas fueron expuestas a sulfato de cadmio (3 mg/m<sup>3</sup>) mediante inhalación pero no hubo evidencia de mortalidad fetal aumentada (Ex. 156). En

un estudio por Prigge, la exposición de ratas preñadas a aerosoles de cloruro de cadmio a nivel de tres dosis (0.2, 0.4 y 0.6 mg Cd/m<sup>3</sup> continuamente por 21 días) también resultó en la reducción de ganancia de peso en los tres grupos de ratas preñadas expuestas. Los pesos fetales también estuvieron significativamente reducidos en los animales expuestos a los más altos niveles. La actividad de fosfatasa alcalina fetal también estuvo elevada en los grupos más altamente expuestos. Una marcada disminución dependiente de la dosis en la actividad de la fosfatasa alcalina fue observada en los animales preñados, según expuestos a los animales no preñados. Los niveles de hemoglobina y hematocritos fueron aumentados en los animales preñados y no preñados. Sin embargo, no se vio cambio en la eritropoyesis fetal (Ex. 154).

El cadmio administrado parenteralmente durante la organogénesis causó malformación fetal que varió con tiempo de la administración y actividad de los animales según mostrado por Chang et al. y Ferm y Hanlon et al. (Ref. en Ex. 8-668). Por ejemplo, en el criceto, la administración intravenosa de 2 mg/kg de sulfato de cadmio el día 8vo de la gestación indujo a un alto porcentaje de muertes fetales y deformidades faciales en los supervivientes. Ferm y Carpenter también observaron exencefalia y defectos esqueléticos (Ref. en Ex. 8-668).

También se vio un aumento dependiente de dosis en los efectos teratogénicos por Ishizu et al. después de la administración subcutánea de cloruro de cadmio (0.33, 0.63, o 5.0 mg/kg), a ratones preñadas el 7mo día de gestación (Ex. 8-195). A la dosis de 5.00 mg/kg, se notó exencefalia, falta de cola, raquisquisis y atresia vaginal. Cuando los fetos fueron tratados y teñidos con alizarin, se observó malformaciones esqueléticas en la región craneal, partes vertebrales y costillas. Al combinarse las malformaciones externas, el índice de aparición de malformaciones excedió a 80%. Cuando la dosis de cadmio fue reducida a 2.5 mg/kg, 0.63 mg/kg o 0.33 mg/kg, ambas las malformaciones externas y esqueléticas fueron reducidas significativamente, el índice aparición de malformaciones fue menor de uno por ciento con 0.63 mg/kg y cero con 0.33 mg/kg. Las concentraciones de cadmio en el hígado, riñones y placentas de ratones expuestos a cadmio fueron 800, 450 y 10 veces más altas que las de los ratones de control. No hubo cantidad de cadmio mensurable en los fetos de los ratones inyectados con cloruro de cadmio. En la opinión de los autores, el cadmio administrado permaneció mayormente en la placenta al menos durante la preñez adelantada y no fue transferida a los fetos (Ex.8-195).

Se notó un alza dependiente de dosis en el índice de muerte fetal, disminución en peso fetal, y aumento en el índice de anomalías, el cual incluyó micrognatia, paladar hendido, patas deformes y pulmones pequeños en ratas después de la inyección subcutánea diaria de 4, 6, 8, o 12 mg de cloruro de cadmio (2.6 a 7.7 mg Cd/kg administrada por 4 días consecutivos empezado el día 13er día y extendiéndose hasta el día 16mo de la gestación fueron informados por Chernoff (Ex. 8-155).

Una alta incidencia (tanto como 80%) de fetos con hidrocefalia fueron vistos por Samarawickrama y Webb cuando se administró a ratas preñadas una inyección intravenosa única de 1.25 Cd/kg entre los días 9no y 15to de la gestación. Otros defectos observados fueron anoftalmia, microftalmia, gastrosquisis y hernia umbilical. Se menciona en el informe que 1.1 Cd/kg no produjo

malformaciones, mientras que 1.35 mg Cd/kg mató a todos los embriones (Ex. 8-157).

En un estudio por Schroeder y Mitchener, la administración oral de cadmio (10 ppm en agua doblemente deionizada) a ratas criadoras resultó en pérdida de actividad en dos generaciones (Ex. 153). La angulación aguda del tercio distal de la cola, una anomalía congénita, fue vista en 16% de las generaciones F1 y F2A. De los vástagos que sobrevivieron después del destete, 13% eran enanos y 30% murieron. También se notó la incapacidad para aparearse en algunas parejas de la generación F2B.

En contraste, no se notó crecimiento, reproducción o frecuencia de malformaciones por Willis et al., después de que cuatro generaciones descendientes de ratas fueron expuestas a concentraciones muy bajas de cadmio en la dieta; 0.07, 0.10 y 0.125 Cd/kg (Ref. en Ex. 8-86B). Sin embargo, los niveles de exposición fueron tan bajos, de hecho, cerca de los niveles de trasfondo naturales, que los efectos tóxicos difícilmente pudieran esperarse.

Tsvetkova también vio peso placentario y fetal más bajo después de exposición de las ratas hembra a sulfato de cadmio (3 g/día por 4 meses mediante inhalación) (Ex. 156). El contenido de cadmio en el hígado del grupo de embriones experimentales fue  $17.64 \pm 40.02 \text{ } \Phi\text{g/g}$ , y el grupo de control  $7.99 \pm 0.04 \text{ } \Phi\text{g/g}$ . La progenie de las ratas experimentales expuestas a cadmio fueron menos viables que los controles.

Ferm y Layton sugirieron que los efectos teratogénicos del cadmio en los cricetos y los ratones pudiera evitarse mediante pretratamiento con pequeñas cantidades de cadmio, indicado un mecanismo protector que envuelva la inducción de metalotioneina (Ref. en Ex. 8-668). Varios investigadores tales como Lucis et al., Arizono et al., y Hanlon et al., han mostrado que el cadmio administrado a los animales preñados se enlaza a una proteína parecida a la metalotioneina en la placenta (Ref. en Ex. 8-668).

Samarawickrama y Webb demostraron una absorción de zinc reducida en fetos de rata después de tratamiento de cadmio en los días 9no y 15to de gestación, sugestivo de que la inhibición de la síntesis de DNA, mediante la inhibición de timidina dependiente de zinc, como el mecanismo de daño en los fetos. La dosis se halló ser crítica; 1.1 mg/Cd/kg no fue teratogénico en ratas, mientras 1.25mg/Cd/kg causó una alta incidencia de teratos y 1.35 mg Cd.kg mató a todos los fetos (Ex. 8-157).

e. *Conclusiones.* En conclusión, basado sobre los estudios presentados anteriormente, OSHA cree que hay fuerte evidencia de que la administración sistémica aguda de cadmio lleva a necrosis testicular en varias especies. El cambio regresivo en el epitelio seminífero, los cambios morfológicos en los espermatozoides y la inhibición en la movilidad de espermatozoides después de administración aguda de cadmio están bien substanciadas. OSHA es de la opinión que la administración aguda de cadmio lleva a cambios morfológicos en los ovarios y a hemorragia ovárica en ratas hembras. Sin embargo, los efectos del cadmio sobre los órganos reproductivos son

usualmente ligeros o están ausentes. La falta de efectos tóxicos parece estar asociada con los efectos protectores de la metalotioneína que enlaza al cadmio. No obstante, OSHA asume que los efectos adversos sobre la espermatogénesis ocurre después de la dosis crónica con cadmio a niveles tan bajos como 0.0005 mg Cd/kg oralmente por seis meses. Se ha mostrado la reducción significativa en el número y movilidad de espermatozoides y aumento significativo en la descamación del epitelio espermatozoidal en ratas a las cuales se administró 0.0005 mg/ Cd/kg oralmente por seis meses. La administración crónica de cadmio lleva a un aumento en el grosor de la lámina basal en los vasos sanguíneos en una manera relacionada a dosis en el útero de las ratas hembra. Basado sobre el estudio Parizek, OSHA cree que las ratas preñadas son más sensitivas al efecto adverso del cadmio que las ratas hembra no preñadas. OSHA también concluye que hay suficiente evidencia para indicar que la administración crónica del cadmio puede prolongar el ciclo de estrógeno de las ratas. OSHA considera el cadmio como siendo teratogénico y fetotóxico durante la preñez temprana, así como fetotóxico al ser administrado poco antes del parto en las ratas.

## 6. Otros efectos

Se ha informado otros efectos adversos en animales experimentales crónicamente expuestos a cadmio. Hay informes dispersos de efectos crónicos sobre el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso periférico y los órganos endocrinos. Los efectos más comúnmente documentados en animales incluyen anemia, cambios en la morfología hepática, inmunosupresión, e hipertensión. Por ejemplo, varios animales experimentales a los cuales se alimentó o inyectó cadmio han exhibido comúnmente anemia, posiblemente debido a la influencia del cadmio sobre la absorción y distribución de metales tales como zinc y hierro (Ex. 8-086-B, página 167). Similarmente, las ratas crónicamente expuestas a polvo de óxido de cadmio mediante inhalación desarrollaron anemia (Ex. 4-29). Los animales expuestos a cadmio por varias rutas de administración han mostrado cambios morfológicos en el hígado así como disturbios en las concentraciones de enzimas hepáticas (Ex. 8-086- B, página 161). La exposición oral crónica de ratones a cadmio a través del agua de beber disminuyó la síntesis de anticuerpos (Ex. 8-24) e indujo inmunosupresión (Ex. 8-35).

Hay evidencia conflictiva con respecto a la hipertensión inducida por cadmio. Varios estudios han mostrado un aumento en presión sanguínea después de la exposición a cadmio. La hipertensión ha sido inducida en ratas oralmente expuestas de 3 a 24 meses a 0.1 a 10mg de cadmio/litros de agua de beber (Ex. 8-14). En este estudio, los niveles tan bajos como 0.1 mg/l por tres meses aumentaron la presión sanguínea sistólica. El nivel renal cortical fue de 5 a 30 ug de cadmio/g peso mojado, lo que está bajo la concentración crítica a la cual se detecta comúnmente la proteinuria. También hay estudios, bajo condiciones experimentales similares, que no han mostrado efectos de hipertensión (Ex. 8-086b, pp. 170-173). Se ha sugerido que las diferencias dietarias pueden haber causado las respuestas diferentes, porque las ratas con dieta a base de centeno exhibieron presión sanguínea aumentada mientras que las ratas en otras dietas no a base de centeno, no.

## 7. Conclusiones sobre efectos no carcinogénicos.

Hay abundancia de datos que indican claramente que la exposición a cadmio en el ambiente industrial puede causar serios efectos tóxicos en los seres humanos. No sólo hay muchos estudios experimentales que muestran efectos agudos y crónicos de exposición a cadmio, sino que también hay una gran cantidad de evidencia humana entre los trabajadores expuestos a cadmio que indican los efectos adversos debidos a la exposición crónica a cadmio.

En humanos, uno de los primeros efectos adversos observables de la exposición crónica a cadmio es la proteinuria tubular, la presencia de una cantidad excesiva de proteínas de bajo peso molecular en la orina. (Exs. 12-07, 4-27, 4-28). Esta condición indica disminución o pérdida de función renal. Debido a la capacidad del cuerpo para acumular y almacenar cadmio durante largos períodos de tiempo, esta condición puede desarrollarse aún después de reducción en, o cesación de la exposición externa a cadmio. Al prolongarse la exposición la proteinuria tubular puede progresar a formas más severas de disfunción renal, tales como glycosuria, aminoaciduria, fosfaturia, y proteinuria glomerular o nefrotoxicidad crónica. No hay tratamiento específico para el envenenamiento crónico con cadmio o para restaurar la función renal. Las personas con enfermedad renal inducida por cadmio están en riesgo aumentado de desarrollar fallo renal si ocurren ataques renales adicionales tal como exposición a otras nefrotoxinas incluyendo medicamentos, infecciones del sistema urinario-renal, obstrucción del sistema urinario, o volumen reducido de flujo sanguíneo a los riñones debido al volumen sanguíneo reducido o a enfermedad vascular. En casos de daño renal inducido por cadmio, el rígido control de la dieta, el consumo de agua y el balance de electrolitos en adición al tratamiento médico está requerido. Ya que otras fuentes ambientales de cadmio tales como agua, alimento, y aire ambiental pueden contribuir a la carga corporal total, es necesario minimizar toda exposición a cadmio para evitar efectos adversos de salud adicionales.

Según señalado en la norma de plomo (43 FR 52952), las enfermedades resultantes de exposiciones a metales pesados proceden en cinco etapas: (1) Normal, (2) cambio fisiológico de significado incierto, (3) cambio patofisiológico, (4) síntomas obvios (morbilidad), y (5) mortalidad. Dentro de éste proceso no hay distinciones marcadas, sino más bien una continuidad de efectos. Las categorías se superponen debido a la variación en susceptibilidades y exposiciones individuales en la población trabajadora. Aunque el 2do paso es de significado incierto, para el 3er paso han ocurrido efectos adversos de salud significativos. La proteinuria tubular está considerada por OSHA como que representa cambios patofisiológicos de consecuencia, y tales cambios representan daño material, dada la comprensión actual de OSHA de las etapas progresivas de los efectos del cadmio.

Otros efectos adversos de preocupación para OSHA incluyen efectos reproductivos, y, efectos pulmonares no carcinogénicos, tales como bronquitis. OSHA es de la opinión que los datos animales y humanos son notablemente consistentes. Los estudios humanos muestran alta toxicidad aguda por cadmio en la forma de efectos renales, hepáticos y pulmonares, y los estudios animales muestran efectos similares. Hay daño renal y enfermedad pulmonar (bronquitis), en los humanos crónicamente expuestos y en animales crónicamente expuestos. También hay una buena correlación entre la enfermedad de ITAI-ITAI en humanos y la desmineralización de los huesos en animales, y se ve daño hepático en humanos y animales.

### *C. Mutagenicidad*

Se ha conducido un amplio alcance de pruebas para determinar los efectos mutagénicos del cadmio. La mutagenicidad del cadmio ha sido probada en bacterias, plantas, insectos, y células de mamíferos, incluyendo células humanas, in vitro e in vivo. Las revisiones comprensivas de estas varias investigaciones han sido provistas por Friberg (Ex. 8-086b, página 223), Degraeve (Ex. 4-24), y EPA (Ex. 4-040). Se ha informado resultados positivos y negativos de estos estudios. Esto ha llevado a cuadros un tanto confusos en lo que respecta a la mutagenicidad del cadmio. La siguiente sección dará una vista general de los estudios más pertinentes cubiertos en las revisiones anteriores.

El cadmio se ha mostrado que modifica el metabolismo del RNA y el DNA. Se ha obtenido evidencia en microorganismos in vivo e in vitro, plantas, y células de mamíferos que muestran acentuación e inhibición de la síntesis de RNA, degradación de la reparación de DNA, inhibición de la síntesis de DNA, e inhibición de la incorporación de tiamidina al DNA.

Los estudios de mutación genética en microorganismos, levaduras, y células de mamíferos han dado resultados mixtos sobre los efectos de mutagenicidad del cadmio. Por ejemplo, se observó respuestas positivas y negativas de mutagenicidad en estudios de mutación reversa de histidina usando la bacteria *Salmonella typhimurium*. Algunos de estos estudios se consideraron no concluyentes porque se usó varios protocolos en los estudios. Por ejemplo, se probó varias cepas de *S. typhimurium* usando diferentes regímenes de dosis (por ejemplo, dosis sencillas y dosis con otros químicos). Los resultados conflictivos e inconcluyentes también fueron observados en estudios de mutación genética usando levaduras. Por ejemplo, en una prueba para la inducción de pequeñas mutaciones, se indujo a los mutantes-p en la alta y baja dosis pero no en la dosis mediana. En un estudio similar de levaduras, no se indujo mutantes-p en absoluto, sin embargo, la dosis fue tan tóxica que sólo uno por ciento de las células de levadura sobrevivieron. Los estudios de mutación genética usando cultivos de células de mamífero de células linfoma de ratón y criceto chino han mostrado frecuencias de mutación aumentada con tratamiento de cadmio.

Resultados confligentes también fueron informados en pruebas de mutagenicidad en moscas fruteras. Los resultados negativos fueron observados en pruebas de mutación letal recesiva ligada al sexo, pero se observó resultados positivos en pruebas de mutación letal dominante. Sin embargo, entre los resultados negativos se notó que en un caso se probó muy pocos cromosomas mientras que en otro caso el número de cromosomas probado no fue informado. Así, el alcance de las pruebas puede haber sido muy pequeño para detectar una respuesta positiva.

En plantas del orden superior, las pruebas de mutagenicidad han sido mayormente positivas. Se indujo aberraciones tales como lesiones y roturas cromosomales en varias diferentes especies de plantas.

En células de mamíferos, los estudios in vitro sobre linfocitos humanos han mostrado incidencias

aumentadas de aberraciones cromosomales estructurales después del tratamiento con cadmio. Entre las aberraciones observadas estuvieron rotura de cromatida, translocaciones simétricas y asimétricas, y supresión de material genético. Las pruebas in vitro en otras células de mamífero en cultivo, tal como células de criceto chino, no mostraron aumento en aberraciones cromosomales estructurales con tratamiento de cadmio, pero mostraron un aumento en aberraciones cromosomales numéricas (Por ejemplo, hiperploidia y diploidia).

Las aberraciones numéricas también fueron observadas in vivo en los oocitos de ratones y cricetos tratados con cadmio. En estos estudios no se notó aberraciones estructurales. Las aberraciones numéricas también fueron observadas en los blastocitos de ratones tratados con cadmio, indicado que las aberraciones inducidas en los oocitos pudieran ser transferidas al embrión. Otras pruebas in vivo de ratones han mostrado respuestas negativas. Por ejemplo, en estudios de micronúcleo, la frecuencia de micronúcleos en los grupos experimentales no aumentó comparada con los grupos de control. También, en estudios de dominancia letal no se observó aumento en ratones inyectados con cloruro de cadmio comparado con los controles. Los estudios de translocación heredable no revelaron translocaciones observables en los espermatozoides de la progenie F1 de los ratones inyectados con cloruro de cadmio.

Como en otros sistemas de prueba, los estudios in vivo en humanos han producido resultados conflictivos. Por ejemplo, linfocitos de muestras de sangre de algunos pacientes que sufrían de la enfermedad de Itai-Itai mostraron un alto índice de aberraciones cromosomales tales como roturas de cromatida y translocaciones; sin embargo, un examen similar de otros pacientes de Itai-Itai no mostraron aberraciones. Similarmente, se observó resultados positivos y negativos in vivo entre trabajadores expuestos a cadmio en dos plantas de fundición diferentes. Se señaló que para los efectos positivos estos trabajadores también pueden haber estado expuestos a otros metales tales como plomo y zinc que pudieran haber inducido o contribuido a las aberraciones observadas.

Así, aunque un número de respuestas mutagénicas han sido observadas, también hay un número de respuestas negativas conflictivas. Es difícil hacer comparaciones o conclusiones sobre los resultados conflictivos ya que los estudios investigaron distintos puntos finales, y con frecuencia usaron protocolos diferentes. Así, hasta que se conduzca e informe estudios de mutagenicidad más concluyentes, el cadmio puede considerarse un agente mutágeno potencial.

#### *D. Efectos de salud carcinogénicos*

Se ha mostrado que el cadmio induce a cánceres en animales de laboratorio y está asociado con cáncer pulmonar y prostático en el hombre. El cáncer es la segunda causa de muerte más común en los EEUU hoy. El cáncer del pulmón reclama la mayor parte de muertes de cáncer en varones y la segunda mayor parte de muertes de cáncer entre las mujeres. El Centro Nacional para Estadísticas de la Salud informa que en 1980, el índice de muertes de cáncer del pulmón fue 68.8 por 100,000 para varones y 24.4 por 100,000 para mujeres.

La mortalidad e incidencia están relacionados por el índice de caso de mortalidad, la proporción de casos de cáncer incidental que termina como muerte de cáncer. Cuando un cáncer está bien definido y el índice de mortalidad es similar a la incidencia, como con el cáncer pulmonar, el índice de caso de mortalidad es cerca de 100%. Pocos casos de cáncer pulmonar son curables, a pesar de los avances en oncología médica y quirúrgica. Los índices de supervivencia para pacientes de cáncer del pulmón son pobres, con alrededor de 10% que sobrevive cinco años o más después del diagnóstico (Ex. 8-62). OSHA considera que el cáncer del pulmón representa el más grave daño material a la salud porque es casi ciertamente fatal.

Para el cáncer de la próstata, el índice de caso de mortalidad es más bajo. El cáncer de la próstata no siempre conduce a la muerte. Los varones pueden tener cáncer de la próstata por algún tiempo sin manifestación clínica alguna de la enfermedad. Algunos de estos tumores carecen de la capacidad de crecimiento rápido, mientras otros invaden el tejido circundante y se metastasizan a órganos distantes y causan muerte. En 1980, 22,882 hombres murieron de cáncer de la próstata; el índice de muerte de cáncer prostático fue 20.8 por 100,000 hombres. El diagnóstico y tratamiento temprano ha reducido el índice de mortalidad asociado con el cáncer prostático. No obstante, debido a que los trabajadores que trabajan con cadmio se halla que están en riesgo más alto (Ex. 8-683) de cáncer de la próstata, OSHA ha evaluado los estudios epidemiológicos relevantes de cáncer de la próstata entre los trabajadores expuestos a cadmio. El cáncer de la próstata también representa el más grave daño material a la salud.

#### 1. Evidencia en animales

El cadmio se ha mostrado ser carcinógeno en animales al ser administrado mediante inhalación. La más fuerte evidencia de carcinogenicidad viene de un bioestudio sobre ratas por Takenaka et al (Ex. 4-67). En este estudio bien conducido, se halló que el cadmio induce a carcinomas pulmonares en las ratas Wistar expuestas. La incidencia en los grupos expuestos fue significativamente elevada estadísticamente sobre la incidencia en los controles, y se observó una dosis-respuesta significativa.

Takenaka expuso tres grupos de ratas macho continuamente por 18 meses a aerosoles de cloruro de cadmio con concentraciones nominales de cadmio de 12.5, 25 y 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Un grupo adicional de 41 ratas sirvieron como controles. Los animales recibieron agua ad libitum durante el experimento pero se las alimentó sólo 8 horas al día para minimizar la contaminación de alimento. Las ratas fueron observadas por 13 meses después de la última exposición, al cual tiempo las ratas fueron sacrificadas. No hubo diferencia estadísticamente significativa en tiempos de supervivencia medios entre los cuatro grupos de ratas, aunque el tiempo de supervivencia medio para los grupos de alta dosis fue ligeramente más corto que el tiempo de supervivencia medio para los otros grupos.

Se hizo un examen histopatológico a todas las ratas que sobrevivieron a la fase de exposición del estudio a menos que sus cuerpos estuvieran demasiado autolizados para permitir tal examen. Las concentraciones de cadmio fueron medidas en los pulmones, hígado y riñones de un subgrupo de cada grupo de exposición. Se observó que las concentraciones en el pulmón eran casi tan altas

como en el hígado. En todos los órganos se observó que las concentraciones aumentaron con la dosis excepto que solo se halló a las ratas de baja dosis con concentraciones ligeramente más altas en pulmón que la hallada en las ratas con dosis mediana.

La incidencia de carcinoma pulmonar fue 0/38 (0%) en los controles, 6/39 (15.4%) en el grupo de baja dosis, 20/38 (52.6%) en el grupo de dosis mediana, y 25/35 (71.4%) en el grupo de alta dosis. La mayoría de los carcinomas fueron adenocarcinomas; sin embargo, se observó carcinomas epidermoides, carcinomas mucoepidermoides y carcinomas epidermoides y adenocarcinomas combinados. La incidencia de cada uno de estos tumores esta presentada en la Tabla V-21.

**TABLA V-21.- Incidencia de carcinomas pulmonares en ratas Wistar machos expuestas a aerosoles de cloruro de <sup>cadmio</sup>**

Tipo de tumor 50 Φg/m <sup>3</sup>	Controles (por ciento)	12.5 Φg/m <sup>3</sup> (por ciento)	25. ΦG/m <sup>3</sup> (por ciento)
adenocarcinoma 15/38 (39%).....	14/35 (40)	0/38 (0)	4/39 (10)
Epidemoide 7/35 (20%) Carcinoma.....	0/38 (0)	2/39 (5)	4/38 (11)
Mucoepidemoide 0/38 (0%) Carcinoma.....	3/35 (9)	0/38 (0)	0/39 (0)
Combinados 1/35 (3%) Epidemoide Carcinoma y Adenocarcinoma.	0/38 (0)	0/39 (0)	1/38 (3)
Total 25/35 (71%) Carcinomas.....	0/38 (0)	6/39 (15)	20/38 (53)

<sup>a</sup>From Takenaka et al. (Ex. 4-67).

El estudio Takenaka parece haber sido el primer estudio animal en documentar conclusivamente una respuesta de cáncer pulmonar a cadmio inhalando. Takenaka señaló que los resultados de un número de estudios experimentales anteriores solo habían traído la posibilidad de que el cáncer pulmonar fuera inducido por la inhalación de cadmio. Otros estudios, sin embargo, han mostrando la inducción de cáncer pulmonar y otros cánceres como resultando ya fuera por inhalación o inyección subcutánea de varios diferentes compuestos de cadmio. Las Guías de Evaluación de Riesgo publicadas por la Oficina de Ciencia y Tecnología (OSTP) pide que se tome en cuenta los estudios negativos así como los positivos al evaluar el peso de la evidencia.

Desde 1980, OSHA no ha publicando guías ni una norma concerniente a como asignará el peso de la evidencia en la evaluación cuantitativa de la carcinogenicidad en animales experimentales. Otras agencias han publicando guías, sin embargo, incluyendo a OSTP y EPA. En las guías de EPA, se identificaron cinco condiciones que, de estar presentes, pueden llevar a un grado relativamente alto de confianza en los resultados de bioestudios animales:

- (1) Se halló tumores biológicamente independientes en un gran número de sitios;
- (2) Experimentos independientes han demostrando respuestas carcinogénicas en ambos géneros y en múltiples especies o cepas de animales;

- (3) Hay una relación dosis-respuesta definida y estadísticamente definida;
- (4) Hay un acortamiento de ocurrencia tiempo-tumor; y
- (5) Hay un aumento relacionando a dosis en la proporción de tumores que son malignos.

De éstas cinco condiciones, cuatro parecen existir para cadmio. OSHA pide solicita comentarios concernientes al grado de confianza que debiera colocarse en los resultados del estudio experimental relacionado con cadmio a la luz de estos cinco criterios.