De acuerdo al Sr. Bidstrup, Consejero para SCM Chemicals, Inc, quien citó al Dr. Lowell White, antiguamente de ASARCO, no fue hasta que se desarrolló una crema de barrera que los trabajadores usaron respiradores en áreas de arsénico, porque los trabajadores que usaban respiradores antes de eso se veían afligidos por "*** un `horrible salpullido facial o dermatitis" (Ex.19-42-b-3, pp. 10-11)." Los trabajadores con frecuencia no usaban respiradores por esta razón. En adición, el Dr. White señaló que un tipo diferente de respirador (un respirador Jesse James) fue usado hasta los '40-no el estilo de respirador usado cuando el factor de protección para cadmio fue calculado. Aún mas, si es que se usaba respiradores, con frecuencia estaban mal ajustados. Estas consideraciones lo hacen:

* * * muy difícil aceptar la asunción de Thun de que el mismo factor de protección de respirador de 3.9 que fue significativamente operativo para exposiciónes a cadmio protegía similarmente para exposiciónes a arsénico. Esta y otras reservas existen en lo que respecta a si el arsénico ha sido adecuadamente controlado como un confusor potencial (Ex. 19-42-b-33, pp. 10-11).

El Dr. Smith describió el uso de respirador en esta planta como sigue:

La compañía ha tenido una política desde los años '30 que requiere el uso de respiradores con filtro de cartucho en áreas de trabajo con potencial para exposiciónes a emanaciones y polvos. Esta política ha sido estrechamente ejecutada en tiempos recientes, pero el nivel de ejecución en el pasado es desconocido, aunque los trabajadores y la gerencia han estado muy al tanto del peligro de las exposiciónes agudas a cadmio (Ex. 4-64).

De este modo, el Dr. Smith y los comentaristas estuvieron al tanto de los mismos asuntos. Sin embargo, según indicó el Dr. Thun en la vista:

* * * Pienso que la impresión que ha sido comunicada de que había históricamente un problema mayor de arsénico en el área de tostado y calcinado de esta planta * * * ha sido construida bastante recientemente * * * cuando hablé de esto con el profesor Smith * * * él dice que no se reconoció que Globe tuviera un problema de arsénico, que los síntomas de irritación de la piel por arsénico no estaban siendo aplicados al grupo ambiental, y que la especulación sobre que pasadas exposiciónes pudieran haber estado basadas en gran extensión sobre especulación (Tr. 6/7/90, pp.149-150).

Sin embargo, el Dr. Thun sí estuvo de acuerdo en que la impresión del Dr. Smith del uso de respiradores entre los trabajadores expuestos a arsénico en esta planta diferían de la del Dr. White. Y aunque el Dr. Thun es de la opinión que el Dr. Smith es probablemente mas preciso, OSHA reconoce que el verdadero grado de uso de respirador no puede ser conocido. Un error en estimados de protección de respirador lleva a incertidumbre en avalúos de exposición que pudieran resultar ya sea en sobrestimados o subestimados de exposición. OSHA desarrolló tres series de datos de exposición para exposiciónes a arsénico, una de las cuales fue ajustada al uso de respirador. Los estimados originales ajustados al uso de respirador estaban dentro del alcance de los dos estimados, apoyando así adicionalmente el ajuste del uso de respirador (ver sección VI-QRA).

El factor de protección que el Dr. Smith calculó estuvo basado sobre mediciones de uso intermitentes que incluían veces en que el respirador era usado y cuando el respirador estaba colgado del cuello del trabajador durante el turno del día de trabajo. Esto cubriría aquellas situaciones en las cuales los

trabajadores eran incapaces de usar respirador debido a erupciones faciales. El Dr. Smith estimó las exposiciónes de inhalación para nueve trabajadores midiendo la concentración de cadmio dentro del respirador mientras era usado o colgaba alrededor del cuello del trabajador. Las concentraciones cadmio en el aire fueron medidas simultáneamente dentro del respirador y en la solapa del trabajador usando un sistema de muestreo doble, y los trabajadores fueron muestreados por tres días consecutivos durante el turno de trabajo completo del día. En promedio la exposición de inhalación fue 26% de la concentración de la solapa, i.e., el factor de protección efectivo promedio, o la razón de exposición personal a exposición de inhalación, se halló ser un factor de media geométrica de 3.9. Este factor fue entonces usado para calcular la exposición de cadmio inhalado por trabajador. Las exposiciónes personales fueron divididos por 3.9 para estimar las exposiciónes de inhalación mediana de los trabajadores en aquellos departamentos donde se usó respiradores, y estos valores fueron usados en el desarrollo del avalúo de la exposición acumulativa de cada trabajador.

Así, Smith hizo tres correcciones a la base de datos de nivel de exposición de área existente. La primera corrección fue ajustar los datos históricos de muestreo de área mediante un factor de corrección para reflejar muestreo personal. La segunda corrección fue el ponderado de las áreas de alta exposición por número de trabajador-turno, y la tercera fue la división de las exposiciónes personales estimadas, en aquellos departamentos y períodos calendario en los cuales los trabajadores usaron respirador, por 3.9-la media geométrica del factor de protección del uso de respirador medido en la planta Globe.

OSHA ha verificado substancialmente los últimos dos ajustes (ver sección VI-QRA), y cree que el ajuste de razón para muestras de área no operan hacia la clasificación errónea de la exposición (Ex. 12-14). OSHA está de acuerdo con las conclusiones del Dr. Smith de que él trató de cubrir todos los factores que pudieran afectar las exposiciónes a las cuales los trabajadores estaban expuestos. Fue obvio, por ejemplo, que los efectos de los sistemas de control de emisión y la ventilación mejorada fueron tomados en consideración en cada una de las exposiciónes estimadas de Smith para cada departamento como una función de tiempo. (Ver pg.323, Tabla I, Ex. 4-64). A través de su diseño de estudio, el Dr. Smith trató de estimar las exposiciónes de inhalación actuales para los trabajadores individuales, i.e., la dosis actual de cadmio que recibió un trabajador al pulmón, en vez de los niveles ambientales de cadmio, tomando en consideración las variaciones en el uso de respirador.

Mas aún, de acuerdo al Dr. Roth:

> * * * en relación a los estimados de exposición * * * no tenemos razón para creer que cualquiera de las mediciones estén parcializadas en una dirección o en otra, y desde un punto de vista estadístico, ése es el asunto clave. (Tr. 6/6/90, pp. 55-56).

Es la opinión de OSHA que a pesar de los asuntos traídos relacionados al avalúo de exposición, la previsión por Smith y Thun en aplicar este avalúo de exposición a los individuos en la cohorte, tomando en consideración el uso de los datos disponibles y usando la recomendación de los representantes del lugar de trabajo, tendería a minimizar los errores en el avalúo de exposición. La

fuerza subyacente del estudio Thun fue la disponibilidad de expedientes de higiene industrial inusualmente buenos que permitió para el cómputo de exposiciónes individuales acumulativas, y a partir de ahí, algunos datos cuantitativos de respuesta a dosis. OSHA concuerda con el informe Environ que estableció que a pesar de las preguntas, los estimados de exposición cuantificados fueron: "* * * una fuerza adicional de éste estudio para el propósito de avalúo de riesgo * * * (Ex. 19-42b)." Más aún, la validez de estos avalúos ha sido determinada, en alguna extensión, mediante la comparación de los resultados de Thun con aquellos de otros investigadores independientes y en otros estudios.

En relación al último punto, el Dr. Thun declaró que:

> Los cálculos de exposición acumulativa han sido validadas, en alguna extensión, comparándolos a datos in vivo recopilados por el Brookhaven National Laboratory en 1979 (Ex. 4-27). Se halló una fuerte correlación entre la exposición acumulativa calculada, usando estos datos, y las mediciones de Brookhaven de cadmio del hígado * * *. La fuerza de éste acercamiento es que considera la intensidad y la duración de la exposición * * * esto da un estimado actual de la exposición acumulativa * * * nuestro análisis agrupó a los individuos en categorías * * * para corresponder al nivel de detalle que estaba disponible en los expedientes de personal. (Ex. 33).

El Dr. Thun estaba refiriéndose a un estudio por Ellis et al. (Ex. 4-64). Para el análisis del Dr. Ellis, las exposiciónes acumulativas para los trabajadores individuales fueron estimados en la misma manera que para el análisis del Dr. Thun, sobre las bases de algunos expedientes del personal de la planta. Se obtuvo un expediente cronológico de las asignaciones de trabajo de cada trabajador. La exposición de inhalación a tiempo ponderado (TWE) fue calculado multiplicando la duración del tiempo (t_1) en un área de trabajo dada por la exposición de inhalación estimada para esa área y año (E_1) y luego sumando esos valores para el historial de exposición total, o

$$TWE=3\ E_1t_1,$$

donde E_1 fue obtenido de los estimados originales informados por Smith (Ex. 4-64).

Otra validación parcial de los avalúos de exposición de estos trabajadores fue hecho por Smith, quien calculó la cantidad de cadmio que habría sido retenida en los riñones de los trabajadores en su estudio, basado sobre su medición de exposición a tiempo ponderado calculada de la exposición acumulativa a cadmio por trabajador individual, y comparó esto con la "concentración crítica" de cadmio que resultaría en disfunción renal, indicado por un número de otros investigadores, (Ref. en Ex. 4-68). Smith halló que:

> La cantidad de 41mg por riñón es algo mas alta que los 15-30 mg por riñón informado como el valor crítico para cadmio por varios investigadores (WHO Task Group, 1975; Nomiyama et al, 1979: Ellis et al, 1980); sin embargo, está muy cerca, considerando las asunciones y los errores en los estimados de exposición. Estos hallazgos proveen apoyo adicional para la calidad de los estimados de exposición. (Ex. 4-64).

A la extensión en que los niveles de cadmio en la orina reflejan las exposiciónes acumulativas de

cadmio en el aire, y no están influenciadas por la presencia de daño renal, estos resultados por el Dr. Smith parecen confirmar los avalúos de exposición del Dr. Thun.

Así, las exposiciónes acumulativas en el estudio de Thun fueron algo validadas por dos investigadores independientes quienes evaluaron adicionalmente el status de salud de un subgrupo de los mismos trabajadores incluidos en el estudio de Thun. Usando mediciones in vivo de cadmio en tejido hepático y renal y contenido de cadmio en los riñones, dos investigadores, Smith (Ex. 4-64) y Ellis (Ex. 4-64), hallaron asociaciones entre exposiciónes acumulativas a cadmio y efectos de cadmio que eran ambas similares a aquellas de otros investigadores y eran verosímiles, dados los datos médicos sobre los efectos del cadmio. Estos "cotejos de validez," del avalúo de exposición provee otra ventaja importante del estudio Thun sobre otros estudios. La confiabilidad que puede colocarse en los resultados obtenidos del uso de tales avalúos de exposición, para exposiciónes a cadmio y a arsénico, está aumentada.

Según declaró el Dr. Thun:

> * * * todas las cohortes tienen exposición potencial a otros carcinógenos pulmonares ademas de cadmio. Para los grupos metalúrgicos * * * hay exposición potencial a arsénico y para las plantas de baterías de níquel-cadmio, hay exposición potencial a níquel * * * pero los datos de exposición en este estudio realmente son ejemplares. Hay pocas cohortes ocupacionales para las cuales las exposiciónes históricas estén tan bien documentadas. (Tr. 6/7/90, página 87).

f. *Conclusiones de OSHA en relación al estudio Thun*. Los principales asuntos en relación al estudio de Thun incluyen confusión potencial de exposición a arsénico y de fumar cigarrillos (ver también los Exs. 19-43; 66.)
En relación a los efectos multiplicadores o sinergísticos de fumar junto con las exposiciónes ocupacionales a cadmio sugerido por algunos comentaristas (Ex. 66), OSHA no está al tanto de evidencia que apoye la hipótesis de tales efectos sinergísticos. De mucho mayor preocupación para la Agencia es la contaminación de cigarrillos por cadmio en el lugar de trabajo (Ex. 29). Ambos, el cadmio y el fumar están asociados con cáncer pulmonar. El arsénico no parece haber jugado un papel principal en el exceso de riesgo de cáncer pulmonar observado en el estudio. Con datos que indican que la confusión debida al arsénico y fumar cigarrillos no juegan un papel importante en el exceso de cáncer pulmonar, sería imprudente omitir los datos epidemiológicos que muestran que el cadmio parece haber sido responsable del exceso de riesgo de cáncer pulmonar.

La fuerza obvia del estudio Thun viene del hallazgo de una relación dosis-respuesta. El Dr. Kazantzis reconoció que el estudio "*** ha mostrado evidencia de la carcinogenicidad del cadmio con una relación dosis-respuesta" (Tr. 6/11/90, p.142), y el Dr. Rodericks declaró que aun señalaría a esa información de dosis-respuesta del estudio de Thun Acomo la serie mas importante de datos." (Tr. 7/18/90, página 26).

Es la opinión de OSHA que los hallazgos del estudio Thun demuestran una relación dosis-respuesta significativa entre exposición a cadmio y cáncer pulmonar que no pudo ser explicada por la

confusión debida a fumar cigarrillos y la exposición a arsénico.

9. Sumario y Conclusiones

La completa revisión a profundidad de la reglamentación y análisis cuidadoso de los datos epidemiológicos disponibles han llevado a OSHA a concluir que se ha demostrado una asociación significativa entre exposición ocupacional a cadmio y cáncer pulmonar. La evidencia para esta asociación está reforzada adicionalmente por estudios que demuestran la inducción de cáncer pulmonar en animales experimentales expuestos mediante inhalación a varios diferentes compuestos de cadmio. Los datos también han revelado una asociación significativa entre exposición a cadmio y cáncer prostático, aunque algunos estudios recientes muestran menos asociación que los resultados de estudios anteriores. IARC (Ex. 8-656) concluyó que el cadmio probablemente es un carcinógeno humano. Los datos presentados en este expediente de reglamentación y los análisis conducidos y presentados en la sección de avalúo de riesgo cuantitativo de esta norma eliminan cualquier potencial de confusión en el estudio de Thun et al. de fumar cigarrillos y exposición a arsénico en el exceso de riesgo de cáncer pulmonar observado entre miembros de la cohorte. Así, la asociación entre exposición a cadmio y cáncer pulmonar según señalado por IARC está fortalecida adicionalmente por estos nuevos datos y análisis. Los hallazgos epidemiológicos que demuestran la carcinogenicidad del cadmio establecen el cadmio como un carcinógeno ocupacional.

Algunos comentaristas cuestionaron la consistencia de los datos epidemiológicos (Ex. 19-42b-3; The Environ Corporation, March 17, 1989). Por ejemplo, Environ declaró que "los resultados de los estudios de mortalidad de cáncer pulmonar en escenarios industriales donde el cadmio está presente son mixtos: La mayoría de los informes no muestran un exceso de incidencia de cáncer pulmonar en asociación con exposición a cadmio y varios proveen fuerte evidencia de causas alternativas del exceso de cáncer observado." De acuerdo a Environ, sus conclusiones son consistentes con aquellas alcanzadas por IARC, " * * * aunque nuestra evaluación incluye estudios mas recientes que los revisados por esta agencia (IARC)" (Ex. 19-42b-3). Environ continuó:

> Sobre las bases de los criterios comúnmente aplicados para causa basado sobre la evidencia epidemiológica de que: (1) se observó una relación positiva dosis-respuesta, (2) la asociación no es explicable por parcialidad en el registro, detección, confusión, o azar; y (3) la asociación es observada repetidamente en diferentes circunstancias, parece evidente que los datos epidemiológicos sobre la carcinogenicidad pulmonar potencial del cadmio son insuficientes para establecer causalidad para humanos (Ex. 12-41 y Ex. 19-42b, página 19).

SCM Chemicals, citando una revisión de estudios epidemiológicos relacionados con cadmio por un panel de 12 miembros de epidemiólogos expertos, criticó los estudios epidemiológicos relacionados con cáncer por fallar considerar los efectos de confusión al llegar a conclusiones (Ex. 19-42A).

OSHA señaló anteriormente que para todas las cinco cohortes de trabajadores expuestos a cadmio, las SMRs de cáncer pulmonar son elevadas, y en estudios actualizados de cuatro de las cohortes, las SMRs para cáncer pulmonar son estadísticamente significativamente elevadas (Ex. L-140-50). Estas

cuatro cohortes fueron de trabajadores de recuperación de cadmio de EEUU con dos o mas años de empleo (Thun et al., Ex. 8-658a); trabajadores de baterías de níquel-cadmio en el Reino Unido (Sorahan, Ex. 12-12-A); trabajadores de baterías de níquel-cadmio de Suecia (Jarup et al., L-140-50); y trabajadores en 17 plantas británicas (Kazantzis et al., Ex. 8-684). No sólo fueron las SMRs elevadas para cuatro de las cinco cohortes, sino que de acuerdo a los Drs. Thun, Elinder, y Friberg, en tres de los cinco estudios de cohorte (Exs. 8-658a, 12-12-A y 8-684), era evidente una relación de dosis-respuesta (Ex. L-140-50). En relación al otro criterio comúnmente aplicado citado por Environ, la parcialidad en el registro, detección y confusión casual, los análisis por Thun et al. y por Stayner muestran que la contaminación de arsénico y la confusión debida a fumar cigarrillos no pudieron haber justificado el exceso de riesgo de cáncer en el estudio Thun. Más aún, el estudio demostró una dosis-respuesta para cáncer pulmonar en relación a exposición a cadmio.

Así, contrario a la opinión establecida por Environ, todos los tres criterios comúnmente aplicados para causa están satisfechos por los datos epidemiológicos existentes para exposición ocupacional a cadmio y cáncer pulmonar:

(1) Se ha demostrado una relación dosis-respuesta positiva;

(2) La asociación no parece ser explicable mediante casualidad, parcialidad en la selección de sujetos para estudio o confusión debida a otras exposiciónes;

(3) la asociación ha sido observada repetidamente en diferentes escenarios ocupacionales.

Un gran número de estudios epidemiológicos demuestran una asociación entre exposición ocupacional a cadmio y disfunción renal. Los datos de exposición fueron de alta calidad de seis estudios epidemiológicos que permitieron estimados de dosis respuesta entre cadmio y disfunción renal. Ningún participante a la reglamentación retó las bases etiológicas para cadmio y su rol en la disfunción renal.

Los comentaristas han testificado que en contraste a toxinas tales como Cr VI y plomo, la correspondencia entre datos humanos y animales para todos los efectos adversos de salud del cadmio es "muy buena" (Tr. 6/7/90 pp. 3-71). Los estudios humanos indican toxicidad crónica y aguda en la forma de efectos renales, hepáticos y pulmonares, y los estudios en animales han demostrado efectos similares. Los estudios crónicos en animales mediante inhalación muestran cánceres pulmonares inducidos por cadmio en ratas y algunos casos de cánceres prostáticos; los mismos efectos han sido observados en estudios humanos. Se ha observado daño renal y enfermedad pulmonar (bronquitis) en humanos y animales crónicamente expuestos. También hay una buena correlación entre la enfermedad de ITAI-ITAI en humanos y la desmineralización de los huesos en los animales. También se ve daño hepático en humanos y animales. Sin embargo, se señala que algunos efectos han sido vistos tan sólo en animales (6/7/90; Tr.3-3 a 3-71).

OSHA ha recibido información que indica que se está conduciendo estudios epidemiológicos adicionales y algunos participantes piensan que la norma final debería retrasarse hasta que los

estudios hayan sido completados. (Caza, Ex. 19-29; Kazantzis, L-140-50, pp.701-701; DCMA, Ex. 19-40). OSHA cree, sin embargo, que no se amerita que la norma final se retrase y que el expediente apoya esta conclusión. OSHA está de acuerdo en que la correlación humana-animal para cadmio:

* * * es probablemente una de las mejores series de correlaciones que se ve entre animales experimentales y humanos para un agente tóxico (M. Costa, Tr. 6/7/90, página 8)

VI. Avalúo de riesgo cuantitativo

En febrero de 1990, OSHA propuso dos límites de exposición permisible (PELs) alterativas de 1 $\Phi g/m^3$ y 5 $\Phi g/m^3$ como un promedio de tiempo ponderado (TWA) y un límite máximo para cadmio de 5 $\Phi g/m^3$ y 25 $\Phi g/m^3$. Estos nuevos límites de exposición estuvieron basados sobre una evaluación de efectos carcinogénicos y renales observados en trabajadores o animales experimentales siguiente a la exposición a cadmio.

Sumario de avalúo de riesgo cuantitativo para cáncer pulmonar de la norma propuesta

Para evaluar el potencial de carcinogenicidad del cadmio, OSHA hizo estimados cuantitativos de riesgo basado en el estudio de Takenaka et al. (Ex. 4-67) en ratas y el estudio de Thun et al. (Ex. 4-68) en humanos. Estos estudios proveen la más fuerte evidencia de la carcinogenicidad del cadmio en animales y humanos, así como los datos mas apropiados para un avalúo cuantitativo.

Datos experimentales

Se ha demostrado que el cadmio es un carcinógeno en animales luego de la administración vía inhalación. Al tiempo de la regla propuesta, la mas fuerte evidencia de carcinogenicidad en animales surge de un bioestudio de ratas conducido por Takenaka et al. (Ex. 4-67). En este bioestudio, Takenaka expuso tres grupos de 40 ratas macho 23 horas/día por 18 meses a aerosol de cloruro de cadmio en concentraciones nominales de cadmio de 12.5, 25, y 50 $\Phi g/m^3$. Un grupo adicional de 41 ratas macho sirvieron como controles. Los animales fueron observados por 13 meses siguientes a la exposición, el tiempo al cual las ratas sobrevivientes fueron sacrificadas. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares malignos en los animales tratados y una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa. La incidencia de carcinomas pulmonares fue 0/38 (o%) en los controles, 6/39 (15.4%) en el grupo de dosis baja, 20/38 (52.6%) en el grupo de dosis mediana, y 25/35 (71.4%) en el grupo de dosis alta. La tabla VI-1 contiene un sumario de los datos sobre tumores pulmonares de este estudio.

OSHA concluyó que el estudio Takenaka era particularmente apropiado para avalúo de riesgo cuantitativo por varias razones. Primero, las exposiciónes estaban bien documentadas. El estudio fue conducido con controles concurrentes, y se observó un exceso estadísticamente significativo de neoplasma malignos en las ratas expuestas y una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa. Finalmente, la ruta de exposición usada en este estudio (inhalación) es la ruta de

exposición primaria en la mayoría de los escenarios ocupacionales

TABLA VI-1.- Incidencia de carcinomas pulmonares en ratas Wistar macho expuestas a aerosoles de cloruro de cadmio[a]

Tumor type	Controls (percent)	12.5 Φg/m^3 (percent)	25 Φg/m^3 (percent)	50 Φg/m^3 (percent)
Adenocarcinoma.....	0/38 (0)	4/39 (10	15/38 (39)	14/35 (40)
Epidermiod carcinoma.....	0/38 (0)	2/39 (5)	4/38 (11)	7/35 (20)
Mucoepidermiod carcinoma.....	0/38 (0)	0/39 (0)	0/38 (0)	3/35 (9)
Combined epidermiod carcinoma and adenocarcinoma.....	0/38 (0)	0/39 (0)	1/38 (3)	1/35 (3)
Total carcinomas.....	0/38 (0)	6/39 (15)	20/38 (53)	25/35 (71)

Fuente: Ex. 18.
[a]Número de animales con carcinoma pulmonary de Takenaka et al. (Ex. 4-67).

Avaluó de riesgo cuantitativo usando datos de animales

La extrapolación de riesgo carcinogénico a través de las especies descansa sobre la asunción de que cuando una dosis es medida en unidades equivalentes para ambas especies, entonces el riesgo asociado con la exposición vitalicia a una substancia, tal como cadmio, es la misma para cada especie en cada dosis. Los niveles de exposición en ratas fueron ajustados a escala a dosis equivalentes para ratas y humanos expresando la dosis en microgramos por kilogramo de peso de cuerpo por día (Φg/kg/día). No se hizo ajustes para un tamaño de partícula debido a la falta de datos precisos disponibles sobre el tamaño de las partículas de cadmio a las cuales están expuestos los trabajadores. Sin datos de absorción humana específicos sobre los varios compuestos de cadmio, no se hizo ajuste para la solubilidad del cloruro de cadmio usado en el experimento.

Los modelos probit, logit, Weibull, multistage y one-hit fueron todos ajustados a los mismos datos. Según indicado en la propuesta de OSHA, los estimados de probabilidad máxima (MLEs) de exceso de muertes por cáncer siguiente a 45 años de exposición ocupacional a 5 Φg/Cd/m^3 se estimó ser 11 (multistage), 15 (one-hit), 0 (probit), 0.7 (logit), y 4 (Weibull) por 1,000 trabajadores (Tabla VI-2). Las MLEs de exceso de muertes por cáncer siguiente a 45 años de exposición ocupacional a 100 Φg Cd/m^3, el promedio tiempo ponderado PEL actual para emanaciones de cadmio, se estimó ser 221 (multistage), 266 (one-hit), 186 (probit), 190 (logit), y 210 (Weibull) por 1,000 trabajadores. OSHA concluyó que no empece cual modelo fuera considerado el "mejor", cada modelo indica que una reducción del PEL a 5 Φg/m^3 llevará a una reducción significativa en riesgo. Sin embargo, OSHA dependió principalmente del modelo multistage de carcinogénesis. OSHA estuvo de acuerdo con la posición de la Oficina de Política de Ciencia y Tecnología (OSTP) (Ex. 8-693) en que cuando los datos e información son limitados, y cuando existe mucha incertidumbre en relación a los mecanismos de acción carcinogénica, los modelos o procedimientos que incorporen linealidad de baja dosis son preferidos cuando son compatibles con información limitada. El modelo multistage y el modelo one-hit, un caso especial del modelo multistage son lineales a dosis baja. El modelo

multistage incorpora la asunción biológica de que hay un número de etapas que las líneas de células atraviesan para formar un tumor, y un carcinógeno ejerce su efecto aumentando el índice al cual las líneas de células atraviesan una o mas de estas etapas. En la forma en la cual fue usado por OSHA, el modelo multistage asume que no hay umbral de exposición bajo el cual un carcinógeno no pueda inducir cáncer. Los límites de confianza superiores en el exceso de riesgo de las bajas exposiciónes determinadas usando el modelo multistage son proporcionales a la cantidad de exposición, i.e., la relación de respuesta de dosis es lineal a dosis bajas.

TABLA VI-2.- Estimados preliminares de OSHA de exceso de muerte por cáncer por 1,000 trabajadores con 45 años de exposición ocupacional a cadmio

Dose (Φg/m^3)	Multistage model	One-hit model	Probit model	Logit model	Weibuil model [a]
200.....	485 (528)	461 (541)	468 (552)	469 (557)	445 (528)
100.....	221 (312)	266 (322)	186 (278)	190 (280)	210 (299)
50.....	109 (171)	143 (177)	44 (99)	58 (114)	90 (157)
40.....	87 (139)	116 (144)	25 (64)	39 (82)	68 (126)
20.....	43 (72)	60 (75)	2 (11)	11 (28)	28 (60)
10.....	21 (37)	30 (38)	0.2 (1)	3 (9)	11 (28)
5.....	11 (18)	15 (19)	0 (0)	0.7 (3)	4 (13)
1.....	2 (3.7)	3 (4)	0 (0)	0 (0.2)	0.5 (2)
X^2.....	3.00	3.63	1.52	1.59	2.58
Degrees of freedom.....	2	3	1	1	1
P-value.....	>0.25	<0.50	0.22	0.21	0.11

Fuente: Ex. 18.
[a]Estimados derivados usando los datos del bioestudio de ratas de takenaka.
[b]Números paréntesis son al 95% de los límites de confianza superior.

Datos epidemiológicos

Los datos humanos para cuantificar el riesgo de cáncer pulmonar asociado con exposición a cadmio se halló en un estudio de mortalidad conducido por Thun et al. (Ex. 4-68). Este estudio es un estudio de prospección histórico de 602 hombres blancos empleados en un área de producción de una fundición de cadmio por al menos seis meses entre 1940 y 1969. El seguimiento fue hasta 1978. Existía suficientes datos de exposición para determinar los niveles de exposición para trabajadores y se informó una relación dosis-respuesta entre exposición a cadmio y mortalidad de cáncer.

Antes de 1926, la fundición de cadmio funcionaba como una fundición de arsénico. Debido a que el arsénico es un carcinógeno conocido que resulta en cáncer pulmonar, la cohorte fue dividida en dos subcohortes para análisis: una subcohorte de 26 hombres reclutados antes de 1926 y una subcohorte de 576 trabajadores reclutados después de 1926. Se halló una incidencia estadísticamente elevada de muerte debida a cáncer pulmonar (cuatro observado contra 0.56 esperados) en la subcohorte de trabajadores reclutados antes de 1926. Entre los trabajadores reclutados después de 1926, se observó 16 cánceres del pulmón (contra 10.87 esperados). La Tabla VI-3 contiene un sumario de los datos de cáncer del pulmón de Thun et al. (Ex. 4-68).

TABLA VI-3.-Datos usados para estimar riesgos de un estudio de mortalidad de trabajadores de fundición de cadmio por Thun et al.

Cumulative exposure (mg/m^3-days)	Person years at risk	No. Lung cáncers observed	No. Lung cáncers expected [a]	SMR
<584.....	7005	2	3.77	53
585-2920.....	5825	7	4.61	152
>2921.....	2214	7	2.50	280

Cumulative exposure (mg/m^3-days)	TWA equivalent (Φg/m^3)		Median dose [d] (mg/m^3-days)	Continous dose [e] (Φg/m^3-years)
	40-year [b]	45-year [c]		
<584.....	>40	>36	280	168
585-2920.....	40-200	36-178	1210	727
>2921.....	>200	>178	4200	2522

Fuente: Ex. 18.
[a] Excepted incidente based on calendar time, age-specific death rates for U.S. white males.
[b] Calculated as (cumulative doseX1000)/(365/40).
[c] Calculated as (cumulative doseX1000)/(365/45).
[d] As provided by Thun to EPA.
[e] Calculated as median doseX1000X(8/24)X(1/365)X(240/365).

Las concentraciones de cadmio aerosuspendido fueron medidas por Smith et al. (Ex. 4-64) como un TWA de ocho horas para nueve departamentos en la fundición y para oficinas y laboratorios combinados (áreas de trabajo que no eran producción). La exposición para cada una de estas áreas fue clasificada como exposición alta o exposición baja. Los estimados de exposición a cadmio acumulativa individual estuvieron basados sobre el período de tiempo que el trabajador estuvo empleado en un área de alta o baja dosis.

Usando la información de exposición, Thun et al. dividió la cohorte post 1926 en tres grupos de exposición: Un grupo de dosis baja con una exposición acumulativa de menos de 584 mg/m^3-día, un grupo de dosis media con exposiciónes acumulativas de 585-2920 mg/m^3 días, y un grupo de dosis alta con exposiciónes acumulativas de 2921 o mayores. Basado sobre esta división, se observó una relación dosis-respuesta entre cadmio y muerte por cáncer pulmonar. Para el grupo de dosis baja , se observó dos muertes debidas a cáncer pulmonar aunque se esperaba 3.77 (RR = 0.53). Para el grupo de dosis media, se observó siete muertes debidas a cáncer pulmonar mientras se esperaba 4.61 (RR=1.52). Para el grupo de dosis alta, se observó siete muertes debidas a cáncer pulmonar, mientras se esperaba 2.50 (RR=2.80).

Avalúo de riesgo cuantitativo basado sobre datos epidemiológicos

OSHA cuantificó los riesgos de los datos de Thun usando un modelo de riesgo absoluto y un modelo de riesgo relativo. Ambos son modelos lineales; sin embargo, los dos modelos están basados sobre diferentes asunciones que llevan a diferentes estimados de riesgo. El modelo de riesgo absoluto está basado sobre la asunción de que el índice aumentado de mortalidad de cáncer pulmonar de exposición a cadmio depende sólo de la exposición a cadmio y no de la edad. El modelo de riesgo relativo descansa sobre la asunción de que la razón de riesgo de mortalidad de cáncer pulmonar en

un individuo expuesto a cadmio a lo que su riesgo de mortalidad sería si no hubiera estado expuesto a cadmio depende sólo de la exposición a cadmio y no a la edad. Así, un modelo de riesgo absoluto predeciría el mismo índice de mortalidad de cáncer pulmonar debida a exposición a cadmio en los veinteañeros como en los cincuentañeros, dadas exposiciónes a cadmio iguales, mientras que el modelo de riesgo relativo predeciría un índice mas alto de la exposición a cadmio en los cincuentañeros porque los cincuentañeros tienen un trasfondo más alto de índice de cáncer pulmonar que los veinteañeros.

Los estimados de exceso de muerte por cáncer pulmonar del modelo de riesgo relativo fueron aproximadamente el doble de grande que los del modelo de riesgo absoluto, pero ambos modelos predijeron un riesgo significativo en el PEL de OSHA actual de 100 Φg/m^3. Según publicado en la propuesta, a 100 Φg/m^3, estos modelos predijeron entre 16 y 30 muertes en exceso debidas a cáncer pulmonar por 1000 trabajadores expuestos. A niveles de exposición tan bajos como 5 Φg/m^3, el exceso de riesgo de cáncer pulmonar estimado por estos modelos fue 0.8 por 1000 trabajadores expuestos para el modelo de riesgo absoluto y 1.6 por 1000 trabajadores expuestos para el modelo de riesgo relativo. A niveles de exposición de 1 Φg/m^3 el exceso de riesgo de muerte por cáncer pulmonar estimado por estos modelos fue 0.2 por 1000 trabajadores expuestos para el modelo de riesgo absoluto y 0.3 por 1000 trabajadores expuestos para el modelo de riesgo relativo. (Ver la Tabla VI-4)

TABLA VI-4 Estimados preliminares de OSHA de exceso de muerte por cáncer del pulmón por 1,000 trabajadores con 45 años de exposición ocupacional a cadmio [a,b]

Dose (Φg/m^3)		Number of excess deaths	
TWA	Continuos [c]	Absolute risk model	Relative risk model
200	4.384	32.3 (4,60)	60.2 (8,109)
100	2.192	16.3 (2,30)	30.7 (4,57)
50	1.096	8.2 (1,15)	15.5 (2,29)
40	0.877	6.6 (0.7,12)	12.5 (2,23)
20	0.438	3.3 (0.4,6)	6.3 (0.8,12)
10	0.219	1.6 (0.2,3)	3.1 (0.4,6)
5	0.110	0.8 (0.1,2)	1.6 (0.2,3)
1	0.022	0.2 (0.0,3)	0.3 (0.0,6)

Fuente: Ex. 18.
[a] Estimates derived using data from the Thun mortality study of cadmium smelter workers.
[b] Numbers in parentheses are 5% lower and 95% upper confidente limits.
[c] Assumes exposure occurs for 8/24 hours and 240/365 days.

OSHA propuso un PEL de 1 Φg/m^3 basado sobre el avalúo de riesgo usando el bioestudio de ratas de Takenaka. Sin embargo, hay apoyo para el uso de los datos de Thun et al. para establecer un nivel de exposición porque no se requiere extrapolación entre las especies. Los estimados de riesgo basados sobre los datos de Thun son mas bajos que los de los datos de Takenaka, y apoyan un PEL de 5 Φg/m^3. OSHA por lo tanto propuso PELs alternados de 1 ug/m3 y 5 Φg/m^3 basado en parte sobre

los estimados de riesgo de Takenaka et al. (Ex. 4-67) y Thun et al. (Ex. 4-68) y en parte sobre las preocupaciones por la factibilidad tecnológica de alcanzar un PEL de 1 Φg/m^3.

Sumario de avalúo de riesgo cuantitativo para Disfunción renal de la regla propuesta.

En su propuesta, OSHA cuantificó el riesgo de disfunción renal asociado con la exposición a cadmio usando dos estudios de trabajadores de cadmio que contenían datos adecuados para tal avalúo. Uno de los estudios fue un estudio de trabajadores fundidores de cadmio conducido por Ellis et al. (Ex. 4-27). El otro estudio fue de trabajadores en una planta de producción de compresores de refrigeración conducido por Falck et al. (Ex. 4-28). La disfunción renal fue definida en ambos estudios como un exceso de proteína de orina, específicamente B2-microglobulina, una proteína de bajo peso molecular que, al hallarse en orina, indica que ha ocurrido daño a los túbulos proximales y/o glomérulos. Debido a que este daño puede ser irreversible y puede llevar a efectos de salud mas serios, OSHA considera que esta disfunción representa daño perjudicial a la salud.

Ellis et al. estudio a 82 trabajadores en la misma fundición que fue investigada por Thun et al. (Ex. 4-68; ver la discusión anterior en el sumario de QRA de cáncer). Las concentraciones de cadmio en un área de trabajo dada fueron estimados usando datos de higiene industrial provistos por Smith (Ex. 4-64). Se estimó una exposición acumulativa para cada trabajador basado sobre estas concentraciones de aire y la duración del trabajo en un área de trabajo dada. Se obtuvo muestras de orina de 24 horas de cada trabajador y se utilizaron para determinar si el trabajador tenía función renal anormal. La función renal fue juzgada anormal si los niveles de β2-microglobulina excedían los 200 Φg/g de creatinina o si los niveles totales de proteína en la orina excedían a 250 mg/g de creatinina. Dieciocho de 51 trabajadores activos y 23 de 31 trabajadores retirados fueron clasificados como que tenían disfunción renal. El estimado de exposición de inhalación tiempo-ponderado media para trabajadores activos con función renal anormal fue 1690 Φg/m^3-años y para trabajadores retirados con función renal anormal fue 3143 Φg/m^3-años.

Falck et al. estudio 33 trabajadores varones en una planta que produce compresores de refrigeración con adaptadores de cobre platasoldados. El platasoldado consistió en 18-24% cadmio. Los estimados de exposición acumulativa fueron hechos para cada trabajador basado sobre datos de monitoreo de aire hechos por el Departamento de Salud Industrial de Michigan. Las exposiciónes a cadmio estimadas medias fueron 39 Φg/m^3 para 11 años de operación para la línea de soldadura automatizada y 110 Φg/m^3 para 21 años de operación para la línea manual. Se estimó una exposición tiempo ponderada para cada trabajador basado sobre la duración del tiempo en cada línea de soldadura. Se obtuvieron muestras de orina de 24 horas para ocho de los 33 trabajadores que se hallaron que tenían niveles elevados de proteína en las muestras de orina in situ. Siete de estos ocho trabajadores se hallaron que tienen niveles de proteína urinaria en exceso del límite de tolerancia de 95%, basados en los niveles de proteína en la orina en 41 trabajadores que sirvieron como controles. Basado sobre este aumento en proteína urinaria en trabajadores expuestos comparado a los controles no expuestos, estos siete trabajadores se juzgó que tienen función renal anormal.

Usando el modelo de regresión logística y los datos provistos por Ellis et al. y Falck et al., OSHA estimó el riesgo de disfunción renal de 45 años de exposición a una variedad de dosis ocupacionales de cadmio. Los estimados de disfunción renal por 1000 trabajadores con 45 años con exposición ocupacional a 5 $\Phi g/m^3$ fueron 164.6 usando los datos de Ellis et al. y 9.0 usando los datos de Falck et al. (Ver la Tabla VI-5.)

TABLA VI-5 Estimados preliminares de OSHA de disfunción renal por 1,000 trabajadores con 45 años de exposición ocupacional a cadmio

8-Hour TWA dose ($\Phi g/m^3$)	Cumulative dose ($\Phi g/m^3$-yrs)	Incidence of kidney dysfunction	
		Ellis model	Falck model
1.....	4.5	26.1	0.1
5.....	22.	164.6	9.0
10.....	45.0	317.7	58.9
20.....	90.0	523.7	300.5
40.....	180.0	722.0	746.7
50.....	225.0	774.0	845.7
100.....	450.0	890.0	974.1

Fuente: Ex. 18.

Nueva evidencia y asuntos surgidos desde la publicación de la regla propuesta de OSHA

Desde que se condujo el avalúo de riesgo cuantitativo para la regla propuesta para cadmio, se ha hecho disponible nueva información que causó una revisión del avalúo de riesgo conducido por OSHA. Se ha conducido estudios animales adicionales que demuestran un riesgo aumentado de cáncer pulmonar en animales siguiente a la exposición a cadmio (Exs. 8-694B, 8-694D, L-140-29F). El único estudio animal disponible para el avalúo de riesgo en la regla propuesta que proveyó información cuantitativa concerniente a la carcinogenicidad del cadmio fue el estudio conducido por Takenaka et al. (Ex. 4-67). Este estudio fue conducido en ratas macho solamente y la exposición fue a cloruro de cadmio. Los resultados preliminares de un estudio conducido por Oldiges et al. (Exs. 12-10i, 12-10h y 12-35) estuvieron disponibles y proveyeron evidencia cualitativa que apoyó la carcinogenicidad del cadmio. No obstante, debido a que eran resultados preliminares, no fueron evaluados cuantitativamente. Desde la regla propuesta, los resultados finales del estudio Oldiges et al. (Ex. 8-694D) han sido publicados, así como otros informes posteriores de este mismo estudio (Glaser et al. Ex. 8-694B). En Oldiges et al. los grupos de ratas y Glaser et al. de ratas Wistar machos y hembras fueron expuestos a varios compuestos de cadmio. Estos estudios demostraron que varios compuestos de cadmio causaron tumores pulmonares en ratas machos y hembras.

El seguimiento de los principales estudios epidemiológicos disponibles al tiempo de la reglamentación propuesta ha sido extendido (Ex. 4-68). La cohorte Thun et al. informada en la reglamentación propuesta fue seguida hasta 1978. Desde entonces la cohorte ha sido seguida hasta 1984.

Desde que se emitió la regla propuesta, Stayner et al. (Ex. L-140-20) ha completado un avalúo de riesgo basado sobre la cohorte Thun que difiere en varios respectos del informado en la reglamentación propuesta. El avalúo de riesgo de Stayner et al. esta basado sobre un seguimiento de la cohorte Thun hasta 1984, mientras que el avalúo de riesgo informado en la regla propuesta estuvo basado sobre seguimiento sólo hasta 1978. Stayner et al. tuvo acceso a los datos sin procesar de la cohorte Thun y consecuentemente fue capaz de conducir un alcance mayor de análisis en su avalúo de riesgo de lo que era posible con sólo los datos informados en el informe Thun publicado (Ex. 4-68). En adición, Lamm et al. (Ex. 144-7-b) ha conducido un análisis de control de caso de casos de cáncer pulmonar de la misma cohorte estudiada por Thun et al.

Varios estudios concernientes a los efectos renales observados en trabajadores siguiente a la exposición a cadmio no fueron evaluados cuantitativamente en la regla propuesta, y estos estudios proveen información cuantitativa que sería útil al evaluar los riesgos de efectos renales siguiente a la exposición a cadmio. En su regla propuesta, OSHA cuantificó el riesgo de disfunción renal debida a exposición a cadmio usando sólo los estudios por Falck et al. (Ex. 4-28) y Ellis et al. (Ex. 4-27). OSHA desde entonces ha identificado cuatro estudios adicionales que pueden contener información cuantitativa útil. Estos incluyen un estudio por Elinder et al. (Ex. L-140-45) de una cohorte de 60 trabajadores que habían estado previamente expuestos a cadmio a través de emanaciones de soldadura y polvo asociado con el uso de soldar de cadmio, un estudio por Jarup et al. (Ex. 8-661) de 440 trabajadores expuestos a cadmio en una fábrica sueca de baterías, un estudio por Mason et al. (Ex. 8-669A) de 75 trabajadores expuestos a aleación de cobre-cadmio en una fábrica en el Reino Unido, y un estudio por Thun et al., que está basado sobre la misma población de trabajadores de fundición estudiada anteriormente por Ellis et al. (Ex. 4-27).

Varios asuntos concernientes al avalúo de riesgo cuantitativo para cáncer en la regla propuesta han sido traídos que también promovieron una re-evaluación del avalúo de riesgo de OSHA. Se trajo preocupaciones sobre la adecuacidad del estudio de Takenaka et al. para avalúo de riesgo cuantitativo por la Oficina de Gerencia y Presupuesto (OMB) (Ex. 17), Dr. Oberdorster (Ex. 31), Richard Bidstrup, Consejero para SMC Chemicals Inc. (Ex. 19-42A), así como otros. El asunto principal fue que en el estudio Takenaka et al. las ratas estuvieron expuestas continuamente a cloruro de cadmio, mientras que en el lugar de trabajo la exposición no es contínua y es mayormente a óxido de cadmio (Ex. 19-43). Por lo tanto, el estudio Takenaka et al. fue re-evaluado para determinar su relevancia para el avalúo de riesgo cuantitativo de cadmio.

El Sr. Leonard Ulicny (Ex. 144-17) y la Dry Colors Manufacturers Association (Ex. 144-20) han pedido que el sulfito de cadmio debe tener un PEL separado de otros compuestos de cadmio. Esta petición está basada sobre la visión de que el sulfito de cadmio es menos soluble en el cuerpo humano, y por lo tanto, menos tóxico, que otros compuestos de cadmio. Ambos comentaristas señalaron que la preparación de sulfito de cadmio en los estudios conducidos por Glaser et al. (Ex. 8-694B) y Oldiges et al. (Ex. 8-694D) consistía de partículas sulfite de cadmio en suspensión y sometidas a la luz. Los comentaristas concluyeron que esta reacción pudiera ser responsable de los

efectos observados en animales siguiente a la exposición a sulfito de cadmio que ellos creyeron debían ser atribuidos a otro compuesto de cadmio, a saber sulfato de cadmio. El Dr. Oberdörster (Ex. 141) y el Dr. Heinrich (Ex. 142) han conducido e informado análisis que necesitan ser evaluados para determinar si el sulfito de cadmio debe tener un PEL separado.

OMB (Ex. 17) cuestionó el impacto del estudio Heinrich et al. (Ex. L-140-29F) sobre la relevancia del avalúo de riesgo cuantitativo. El estudio de Heinrich et al. fue conducido en ratones y cricetos. OMB pensó que éste estudio proveía datos negativos y que pudiera probablemente mostrar que el efecto carcinogénico del cadmio puede ser específico de especie, porque este estudio proveyó los únicos datos relevantes en especies distintas de la rata. Este estudio fue reevaluado para determinar si el estudio pudiera en la actualidad considerarse negativo y su impacto sobre el avalúo de riesgo cuantitativo del cadmio.

En el avalúo de riesgo cuantitativo para cáncer usando datos de bioestudios animales, OSHA ejecutó su extrapolación interespecie asumiendo que los riesgos eran iguales a través de las especies cuando las dosis en las especies eran iguales sobre una base de peso corporal. El Dr. Oberdorster (Ex. 31) ha recomendado el uso de dosimetría pulmonar en vez de equivalencia basada sobre peso corporal. La metodología recomendada por el Dr. Oberdörster será considerada en la reevaluación del avalúo de riesgo de OSHA.

La adecuacidad de la cohorte Thun et al. para avalúo de riesgo cuantitativo fue cuestionada por muchos comentaristas (Exs. 38, 19-43, L-140(23), 144-8a, 144-8b, 144-8c, 144-170). La planta Globe de la cual fue tomada la cohorte fue antiguamente una fundición de arsénico y muchos comentaristas, incluyendo a George M. Obelodobel, Vice-Presidente y Gerente General de ABig River Zinc Corporation@ (Ex. 19-30), Richard Bistrup, Consultor para ASCM Chemicals, Inc.@ (Ex. 19-42A), OMB (Ex. 17) y el Consejo del Cadmio (Ex. 119), pensaron que el arsénico, un conocido carcinógeno humano, pudiera haber sido un factor contribuyente al cáncer pulmonar observado en esta cohorte. Thun et al. había conducido un análisis de la contribución del arsénico al riesgo de cáncer pulmonar observado en este estudio. Sin embargo, este análisis fue cuestionado (Ex. 17). El fumar cigarrillos también fue mencionado por varios de estos revisores como posible factor confusor. Estos asuntos fueron considerados en la reevaluación de la cohorte Thun et al.

La adecuacidad de los modelos matemáticos de dosis-respuesta usados en el avalúo de riesgo cuantitativo fue traído como asunto por varios comentaristas. En particular, el uso del modelo multietapa linealizado como el modelo más apropiado para el avalúo de riesgo cuantitativo en cáncer en animales fue traído por OMB (Ex. 17), así como el uso de los modelos de riesgo absoluto y relativo para el avalúo de riesgo cuantitativo basado sobre datos epidemiológicos humanos (Exs. 17, 38). Los riesgos de los avalúos de riesgo cuantitativo para humanos y animales para cáncer también fueron comparados cuando estos avalúos de riesgo fueron reevaluados. Para el avalúo de riesgo cuantitativo de los efectos renales de cadmio, varios comentaristas, incluyendo el Consejo del Cadmio (Exs.119, 19-43) recomendaron el uso del modelo probit para evaluar los efectos renales del cadmio en vez del modelo logístico usado por OSHA.

En vista de la nueva evidencia que se ha hecho disponible desde que la regla propuesta y los comentarios han sido recibidos en relación a la regla propuesta, OSHA ha decidido reevaluar el avalúo de riesgo cuantitativo para cadmio. La reevaluación de estos avalúos de riesgo cuantitativo, así como una discusión de los asuntos principales están incluidos a continuación.

Avalúo de riesgo cuantitativo para cáncer pulmonar

Avalúo de riesgo de cáncer pulmonar usando datos animales

El estudio de inhalación conducido por Takenaka et al. (Ex.4-67) expuso ratas macho a cloruro de cadmio, mientras que Oldiges et al. (Ex. 8-694D) comparó los resultados siguientes a la exposición a cloruro de cadmio, óxido de cadmio (polvo o emanaciones), sulfato de cadmio, y sulfito de cadmio en ratas machos y hembras. En el estudio de Takenaka, grupos de 40 ratas Wistar macho (41 en el control) fueron expuestas a aerosol de cloruro de cadmio continuamente (23 hr/d, 7d/wk) por 18 meses a concentraciones nominales de 0, 12.5, 25, o 50 $\Phi g/m^3$ de cadmio. Las ratas fueron observadas hasta por 31 meses necroscopia fue realizada sólo en animales que hubieran sobrevivido al menos 18 meses. En el estudio Oldiges et al. (Ex. 8-694D), grupos de 20 ratas Wistar machos y hembras fueron expuestas a cloruro de cadmio (30 0 90 $\Phi g/m^3$), polvo de óxido de cadmio (30 o 90 $\Phi g/m^3$), emanaciones de óxido de cadmio (10 o 30 $\Phi g/m^3$), sulfato de cadmio (90 $\Phi g/m^3$), o sulfito de cadmio (90, 270, 810, o 2430 $\Phi g/m^3$) por aproximadamente 18 meses y seguidos por hasta aproximadamente 31 meses.

En su reavalúo de riesgo de cáncer basado sobre datos animales contenidos en los estudios Takenaka et al. (Ex. 4-67) y Oldiges et al. (Ex. 4-694D), OSHA ha utilizado tres modelos de dosis-respuesta, todos los cuales son diferentes versiones del modelo multietapa de cáncer: El modelo multietapa Armitage-Doll, el modelo multietapa, y el modelo multietapa Weibull. El modelo multietapa Armitage-Doll de cáncer asume que las líneas celulares individuales pasan a través de series de etapas para iniciar un tumor, y diferentes líneas celulares compiten independientemente para ser la primera en producir un tumor. El índice al cual las líneas celulares atraviesan una etapa particular se asume que es aumentado por la exposición al carcinógeno por una cantidad que es proporcional a la dosis instantánea del carcinógeno. Esta implantación de la teoría Armitage-Doll fue propuesta para avalúo de riesgo por Crump y Howe (1984). Este modelo es apropiado a los datos tiempo-a-tumor. No requiere una medida de TWA de dosis como insumo, sino que en vez utiliza el patrón variante de tiempo complete de dosis en avaluar el riesgo.

El modelo multietapa (Crump, 1984) es una generalización del modelo Armitage-Doll que provee una dosis-respuesta que es lo suficientemente flexible para modelar respuestas lineales y no lineales. Sin embargo, los límites superiores de confiabilidad de riesgo computado usando este modelo variara linealmente con la dosis (de aquí que a este modelo se le llame a veces el modelo multietapa

linealizado). Este modelo es aplicado a los datos cuánticos sobre el número de animales con tumores; no usa información sobre el tiempo requerido para que aparezcan los tumores.

El modelo multietapa Weibull (Krewski et al., 1983) es una extensión del modelo multietapa linealizado que es aplicable a datos tiempo-a-tumor. Este modelo asume que la probabilidad de un tumor como una función de dosis, para una edad fijada, tiene la misma forma que el modelo multipieza (linealizado), y la probabilidad de tumor como una función de edad, para una dosis fija, tiene una distribución Weibull.

Ambos el modelo Armitage-Doll y el modelo multietapa Weibull requieren información sobre el tiempo al cual los tumores fueron descubiertos (datos tiempo-a-tumor), mientras que el modelo multietapa no requiere esta información. Ya que los datos tiempo-a-tumor no estaban disponibles de Takenaka et al., los modelos multietapa Armitage -Doll y Wiebull fueron aplicados solamente a datos de Oldiges et al. Estos datos tiempo a tumor fueron obtenidos por OSHA de un informe no publicado del estudio Oldiges et al. (Ex. 73). Los dos modelos que utilizan datos tiempo-a-tumor requieren información sobre si el tumor fue fatal o incidental (i.e., observado incidentalmente al tiempo de la muerte debida a una causa diferente). OSHA no tenía información en relación a si los tumores pulmonares en los estudios de Takenaka et al., u Oldiges et al. fueron fatales o incidentales, y consecuentemente aplicaron los modelos usando ambas asunciones. Estos dos enfoques se halló que dan resultados comparables, y solo resultados basados sobre la asunción de todos los tumores pulmonares fueron incidentales están informados aquí. Estos dos enfoques estiman diferentes puntos finales. Cuando se asume que todos los tumores son incidentales, estos modelos estiman la probabilidad de tener un tumor lo suficientemente grande como para ser observado en un examen histológico por una edad dada; sin embargo, si se asume que todos los tumores son fatales, los modelos estiman la probabilidad de morir de un tumor a una edad dada.

Ambos modelos multipieza Armitage-Doll y Weibull requieren que la edad del animal sea especificada para estimar el riesgo. (Estos modelos estiman la probabilidad de que el animal adquiera un tumor para una edad particular.) La edad usada para estimar el riesgo para cada estudio de un compuesto particular de cadmio por Oldiges et al. es la duración del estudio (días en la prueba del último animal en morir).

El estudio Oldiges et al. envolvió grupos en los cuales se dosificó a los animales por períodos variados de tiempo y la duración de vida de los animales en algunos de estos grupos fue reducido, aparentemente como resultado de la toxicidad del cadmio. Ya que el modelo multietapa no toma en cuenta la duración de vida reducida, este modelo fue sólo apropiado a datos de grupos en los cuales las exposiciónes duraron por al menos 14 meses (la supervivencia reducida pareció ser menos problemática en tales grupos). Con este método de ajuste, el modelo multietapa dio un ajuste aceptable (basado en una prueba chi-square goodness of fit) a todas las series de datos.

Los modelos multietapa Armitage-Doll y Weibull fueron ajustados a todos los datos sobre cada

compuesto de cadmio. No obstante, si estos modelos no se ajustaran adecuadamente a los datos, los datos en el nivel de la dosis más alta fueron removidos del ajuste modelo. Los datos relacionados al nivel de dosis más alto puede ser el menos relevante al modelado de respuesta de dosis cuando hay una respuesta a niveles de dosis mas bajas debido a respuestas de tumores similares o altas de dosis baja, supervivencia reducida, o la posibilidad de metabolismo alterado incluyendo la saturación de las rutas metabólicas principales o primarias en los niveles de dosis mas alta. Remover los datos del nivel de dosis mas alta resultó en la reducción del número de grupos de dosis para ratas macho expuestas a polvo de CdO y para ratas machos y hembras expuestas a CdS al aplicar el modelo multietapa Weibull. No obstante, el model Armitage-Doll dio un ajuste adecuado a todas las series de datos sin omitir ningún grupo de dosis.

El modelo Armitage-Doll hace uso del patrón de variación de tiempo exacto de exposición. La dosis de cadmio (en unidades de Φg/kg/día) aplicado a este modelo durante un período en el cual la exposición estaba ocurriendo fue calculado como

$$DOSIS=CC^{*}IR^{*}FD/W,$$

donde
CC [$\Phi g/m^3$]=concentración de cadmio aerosuspendido;
IR [m^3 /día]=volumen de aire inhalado por día
(asumido ser 0.254 m^3/día para ratas macho y 0.223 m^3/día para ratas hembra);
FD = fracción de día expuesto;
W [kg] = peso promedio de las ratas a los 18 meses
(asumido ser 0.43 kg para machos y 0.35 para hembras).

Se aplicó una dosis de cero durante el período en el cual los animales no estuvieron expuestos.

Los modelos multietapa y multietapa Weibull requieren que se aplique una única dosis sumaria que represente la dosis promedio diaria, incluyendo períodos en los cuales los animales no estuvieron expuestos. Esta dosis ajustada fue calculada de una dosis no ajustada como sigue:

$$ADJDOSE =DOSE^{*}ME/MO,$$

donde
ME=número de meses que las ratas estuvieron expuestas;
MO=número de meses que las ratas fueron observadas
(estimado como el número de días en la prueba que se tomó la última rata en morir en un experimento).

Para estimar el riesgo humano de estos modelos, la exposición humana es calculada en unidades de Φg/kg/día y aplicada al modelo de respuesta dosis estimado de los datos de los animales. Las

exposiciónes humanas se asumió que fueran ocupacionales y que duraran de las edades de 20 hasta 65. Para el modelo Armitage-Doll, el período de exposición correspondiente, expresado en términos de la vida de la rata, fue de [20/74*MO] a [65/74*MO] días, donde MO está definido anteriormente. La dosis promedio diaria (en unidades de Φg/kg/día) durante el período de exposición fue calculado como

ADD=HCC*HIR/HW*[DW/365],

donde
HCC [Φg/m^3]=concentración de cadmio aerosuspendida humana asumida;
HIR=volumen de aire inhalado por turno de ocho horas
(asumido que sea 10 m^3 /día);
HW [kg]=peso de cuerpo humano (asumido que sea 70 kg);
DW=días trabajados por año (asumido que sea 250).

Para calcular la exposición humana diaria promedio correspondiente promediado durante toda la duración de vida, lo que se requiere para estimar el riesgo humano de los modelos multietapa y multietapa Weibull, ADD fue ajustado como sigue:

ADJADD=ADD*45/74,

donde 45 es el número de años de trabajo y 74 es la duración de vida.

La Tabla VI-6 contiene los resultados de la aplicación de estos tres modelos a 10 series de datos de los estudios Takenaka et al. y Oldiges et al. que envuelven ratas machos o hembras expuestas a cinco diferentes tipos de cadmio. Esta tabla presenta estimados de exceso de muertes por cáncer pulmonar por 1000 trabajadores que tienen 45 años de exposición ocupacional a exposiciónes de cadmio TWA de 1, 5, 10, o 100 Φg/m^3 . Los límites de confiabilidad de 95% superior e inferior para el número esperado de exceso de muertes están presentados para el modelo multietapa, pero solo los límites de confiabilidad de 95% superiores están presentados para los otros dos modelos debido a la falta de un programa de computadora para calcular los límites inferiores para estos modelos.

TABLA VI.6-ESTIMATES DERIVED ANIMAL DATA OF EXCESS Cáncer DEATHS PER 1000 WORKERS WITH 45 YEARS OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CADMIUM

Reference	Type exposure	Sex	Multistage model			Armitage-Doll model		Multistage-Weilbull Model	
			MLE[a]	95% upper bound	95% lower bound	MLE	95% upper bound	MLE	95% upper bound
Exposure to TWA of 1 Φg/m³									
Oldiges et al.....	CdC12	Male...	5.7	8.9	3.4	7.3	10	0.046	16
Takenaka et al.....	CdC12	Male...	3.0	5.1	0.78	.....	.....	.....	.....
Oldiges et al.....	CdO-Dust	Male...	5.0	7.0	3.5	12	17	4.4	6.2
Oldiges et al.....	CdO-Fume	Male...	0.0025	0.66	0.00079	0.068	0.16	0.0037	1.2
Oldiges et al.....	CdS	Male...	1.1	1.5	0.74	4.0	5.3	1.1	1.5
Oldiges et al.....	CdSO4	Male...	1.5	2.6	0.83	0.50	0.90	5.3	11
Oldiges et al.....	CdC12	Female	3.7	6.2	2.0	4.7	7.4	5.7	10
Oldiges et al.....	CdO-Dust	Female	4.9	7.7	2.9	13	18	4.9	7.3
Oldiges et al.....	CdSO4	Female	1.4	1.9	0.95	4.9	6.5	1.5	2.2
Oldiges et al.....		Female	2.0	3.1	1.2	11	19	7.2	20
Exposure to TWA of 5 Φg/m³									
Oldiges et al.....	CdC12	Male...	28	44	17	36	51	1.2	76
Takenaka et al.....	CdC12	Male...	15	25	4.3	.....	.....	22	.....
Oldiges et al.....	CdO-Dust	Male...	25	35	17	61	81	0.095	31
Oldiges et al.....	CdO-Fume	Male...	0.061	3.3	0.020	0.34	0.78	5.5	6.0
Oldiges et al.....	CdS	Male...	5.5	7.6	3.7	20	26	26	7.6
Oldiges et al.....	CdSO4	Male...	7.6	13	4.2	2.5	4.5	28	54
Oldiges et al.....	CdC12	Female	18	31	10	23	36	24	49
Oldiges et al.....	CdO-Dust	Female	24	38	14	63	87	7.4	36
Oldiges et al.....	CdS	Female	6.8	9.5	4.7	24	32	35	11
Oldiges et al.....	CdS04	Female	10	16	6.1	55	90		94
Exposure to TWA of 10 Φg/m³									
Oldiges et al.....	CdC12	Male...	55	85	33	71	100	4.7	146
Takenaka et al.....	CdC12	Male...	30	49	9.3	.....	.....	.....	.....
Oldiges et al.....	CdO-Dust	Male...	49	68	34	117	155	43	61
Oldiges et al.....	CdO-Fume	Male...	0.25	6.6	0.079	0.68	1.6	0.38	12
Oldiges et al.....	CdS	Male...	11	15	7.4	40	52	11	15
Oldiges et al.....	CdS04	Male...	15	25	8.3	5.0	9.0	51	105
Oldiges et al.....	CdC12	Female	36	60	20	46	71	56	96
Oldiges et al.....	CdO-Dust	Female	48	75	29	121	166	48	71
Oldiges et al.....	CdS	Female	14	19	9.5	48	63	15	22
Oldiges et al.....	CdS04	Female	20	31	12	108	171	69	179
Exposure to TWA of 100 Φg/m³									
Oldiges et al.....	CdC12	Male...	433	589	289	521	650	374	793
Takenaka et al.....	CdC12	Male...	302	398	211	.....	.....	.....	.....
Oldiges et al.....	CdO-Dust	Male...	396	507	293	713	813	357	465
Oldiges et al.....	CdO-Fume	Male...	24	64	7.9	6.8	15	37	113
Oldiges et al.....	CdS	Male...	104	142	72	333	412	104	141
Oldiges et al.....	CdSO4	Male...	142	226	80	49	87	409	669
Oldiges et al.....	CdC12	Female	310	463	182	376	523	436	634
Oldiges et al.....	CdO-Dust	Female	388	541	251	726	838	386	521
Oldiges et al.....	CdS	Female	128	173	91	386	478	138	197
Oldiges et al.....	CdSO4	Female	183	269	116	681	847	512	862

[a]MLE + Maximum likelihood estimate.

Los estimados de probabilidad máximos (MLEs) basados sobre Takenaka et al. (Ex. 4-67) del reavalúo de OSHA son ligeramente diferentes que los estimados informados en la regla propuesta. Los estimados de riesgo de cáncer basado en los datos de Takenaka et al fueron 10.6 por 1000

trabajadores siguiente a 45 años de exposición ocupacional a 5 Φg/m^3 en la regla propuesta, pero en este nuevo avalúo, este riesgo ha cambiado ligeramente a 15 por 1000 trabajadores. Esta diferencia es debida a un cambio en el método usado para convertir la dosis animal en a Φg/m^3 Φg/kg/día en el bioestudio sobre ratas de Takenaka et al. En la regla propuesta, se asumió que la supervivencia promedio para los animales en el estudio fue dos años; por lo tanto, las ratas estuvieron expuestas 23 horas/día por 75% de su duración de vida (18 meses). Para ajustar la dosis experimental para menos de la exposición vitalicia, la dosis experimental fue multiplicada por 0.75 para producir una dosis vitalicia equivalente. No obstante, en el estudio Takenaka et al., los animales fueron observados por hasta 31 meses, con 50% de los animales en el grupo de control sobreviviendo hasta 30 meses. Normalmente, para ajustar para menos de la exposición vitalicia, la exposición diaria promedio es prorrateada durante la vida del animal (51 FR 33992; Sept. 24,1986). Esto se hace tomando una razón del número de meses que el animal es expuesto al número de meses en la duración de vida del animal. Para el estudio de Takenaka et al. se asumió que la duración de vida fuera 31 meses. Por lo tanto, en el reavalúo basado en este estudio se uso un factor de 18 meses/31 meses (58%) en vez 18 meses/24 meses (75%), resultando en estimados de dosis y de riesgo ligeramente diferentes.

El modelo multietapa y los modelos Armitage-Doll dieron un ajuste aceptable a todas las series de datos (e.g., $p > 0.05$, basado en una prueba Chi-square goodness of fit). (Sin embargo, recuerdese que el modelo multietapa fue solo ajustado a datos en los cuales la exposición durara 14 meses o mas, mientras que los otros dos modelos fueron ajustados a todos los datos.) El modelo multipieza Weibull también dio un ajuste aceptable a todos las series de datos; sin embargo, para alcanzar un ajuste aceptable con este modelo, los datos de la dosis mas alta fueron eliminados en el análisis que envuelve la exposición de ratas machos y hembras a CdS y la exposición de machos a polvo de CdO. (También, en el modelo multietapa a los datos sobre la exposición de ratas macho a polvo de CdO, las exposiciónes promedio en los dos grupos experimentales difirieron por solo alrededor de 5%, y estos dos grupos fueron por lo tanto combinados en un único grupo de exposición para ajuste de modelo.)

Los estimados de exceso de riesgo obtenidos de estos modelos fueron consistentemente mas bajos en exposición a emanaciones de CdO que a otras formas de cadmio. El Dr. Oberdorster también señaló la respuesta más baja de tumores pulmonares en el estudio de Oldiges et al. después de exposición a emanaciones de CdO y concluyó que esta observación pudiera con mayor probabilidad explicarse mediante una carga pulmonar de cadmio mas baja que resultó de una fracción de deposición más baja de las partículas de emanación inhaladas (Ex. 31). Los estimados de riesgo resultantes de otros tipos de exposición concuerdan mucho mas. Con la excepción de las exposiciónes a emanaciones de CdO, los alcances de estimados para exceso de riesgo para cáncer pulmonar de 45 años de exposición ocupacional a 5 Φg/m^3 vitalicia son como sigue: modelo multietapa, 5.5-28 muertes en exceso por 1000 trabajadores; modelo Armitage-Doll, 2.5-63 muertes en exceso por 1000 trabajadores; modelo multietapa Weibull, 1.2-35 muertes en exceso por 1000 trabajadores. Si la exposición es a un TWA de 100 Φg/m^3, los alcances correspondientes son: modelo multietapa, 104-433 muertes en exceso por 1000 trabajadores; modelo Armitage-Doll, 49-726 muertes en exceso

por 1000 trabajadores; modelo multietapa Weibull, 104-512 muertes en exceso por 1000 trabajadores.

Discusión de asuntos relacionados al avalúo de riesgo de cáncer pulmonar usando datos de animales

Ponderación de evidencia provista por el estudio Takenaka

Una evaluación de ponderación de evidencia es el primer paso en determinar la probabilidad de que un químico sea un carcinógeno humano. De acuerdo a la metodología de EPA, la evidencia esta caracterizada separadamente para los estudios humanos y los estudios animales como suficiente, limitada, inadecuada, inexistente o sin evidencia de efecto. Las caracterizaciones de los datos animales y humanos son combinados, y basado en la extensión a la cual se haya mostrado que el químico es un carcinógeno, al químico se da una clasificación provisional de ponderación de evidencia. Esta clasificación puede entonces ajustarse basado en otra evidencia de apoyo tal como datos sobre mutagenicidad. (USEPA, 1989).

En los Guidelines for Carcinogen Risk Assesment de EPA (51 FR 33992; Sept.24, 1986), se expone:

> Esta ponderación de evidencia de que un agente es potencialmente carcinógeno para humanos aumenta (1) con el aumento en número de sitios de tejido afectados por el agente; (2) con el aumento en número de especies animales, cepas, géneros y número de experimentos y dosis que muestren una respuesta carcinogénica; (3) con la ocurrencia de una relación dosis-respuesta clara, así como un nivel alto de significado estadístico de la incidencia aumentada de tumores en los grupos tratados comparados con los grupos de control; (4) cuando hay un acortamiento relacionado a dosis de la ocurrencia tiempo a tumor o tiempo a muerte desde el tumor; y (5) cuando hay un aumento relacionado a dosis en la proporción de tumores que son malignos.

OSHA cree que estas guías para una ponderación de evidencia no están destinadas a usarse en un enfoque de pasa-falla, ya que EPA se refiere a aumentos en el peso de la evidencia. Así, las cinco condiciones o una mayoría de condiciones no necesitan ser satisfechas para que un químico sea considerado carcinogénico. Mas especialmente, todas las cinco no tienen que ser satisfechas en un único estudio. Mas bien, estas guías, y otras series de criterios de evaluación, tales como los esquemas de clasificación de EPA o IARC, tienen la intención de aplicar en una evaluación de ponderación de evidencia usando los datos experimentales y de evaluación generales.

Cuando la base de datos para cadmio es evaluada, la ponderación de evidencia general para carcinogenicidad en animales es fuerte, basado en las condiciones antes mencionadas. Aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de tumores pulmonares están señalados en las ratas macho (Ex. 4-67, 8-694D) y ratas hembra (Ex. 8-694D), expuestos a compuestos de cadmio por la ruta de inhalación, y cuando se hizo un ajuste para supervivencia mediante un análisis de cuadro vitalicio un aumento significativo en tumores pulmonares fue observado en ratas hombre (Ex. L-140-29F) (ver discusiones a continuación). Se notó aumentos significativos en fibroadenomas mamarios en ratas a las cuales se administró instilación de cadmio intratraqueal (Sanders ad

Mahaffey, Ex. 4-61) y en sarcomas (sitio de la inyección) en ratas inyectadas con cadmio (Levy et al., Ex. 8-194; Kazantis, Ex. 8-576; Haddow et al., Ex. 4-34; Health et al., Ex. 8-117). En los estudios Takenaka et al. y Oldiges et al. fueron evidentes las relaciones dosis-respuesta, y la proporción de tumores malignos aumentó y el tiempo de latencia disminuyó con la dosis aumentada. (Los controles no tuvieron tumores pulmonares ni en el estudio de Takenaka et al., ni en el estudio de Oldiges et al.)

El ANational Toxicology Program@ (NTP)(1984) en sus AGuidelines on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation@, ha informado:

Clara evidencia de carcinogenicidad está demostrada en estudios que son interpretados como que muestran una incidencia aumentada químicamente relacionada de neoplasmas malignos, estudios que exhiben una incidencia substancialmente aumentada de neoplasmas benignos, o estudios que exhiben una incidencia aumentada de una combinación de neoplasmas malignos y benignos donde cada uno aumenta con la dosis.

Basado en la definición del NTP de clara evidencia de carcinogenicidad, los estudios de Takenaka et al. y Oldiges et al. proveen clara evidencia de la carcinogenicidad del cadmio en animales.

Evidencia de la carcinogenicidad del cadmio en otras especies

El cadmio, al ser administrado mediante instilación intratraqueal o inyección, produjo aumentos estadísticamente significativos en ciertos tumores, pero no en tumores pulmonares (Exs. 4-34, 8-576, y 8-117). El cadmio, al ser administrado por la ruta oral, ya sea en el agua de beber (Ex. 8-308, 8-121, 8-196) por instilación gástrica (Levy et al., Exs. 8-034, 8-117), o en la dieta (Loser, Ex. 8-643) no produjo un aumento en el número total de tumores ni un aumento en cualquier tipo específico de tumor. Los datos muestran que el cadmio, el cual es carcinogénico mediante la ruta de inhalación en ratas, no ha sido demostrado que sea carcinogénico por la ruta oral. Esto es consistente con los patrones específicos de ruta para otros metales pesados, tales como cromio o níquel, que son carcinógenos humanos establecidos por la ruta de inhalación, pero no por la ruta oral. Sin embargo, los tumores pulmonares en trabajadores ocupacionalmente expuestos mediante la ruta de inhalación es la preocupación principal. Por lo tanto, para la regla propuesta, los estudios de inhalación son los mas relevantes al avaluar el riesgo debido a exposición a cadmio.

De acuerdo a las ARisk Assessment Guidelines@ publicadas por la Oficina de Política de Ciencia y Tecnología (OSTP, 1985), los datos negativos así como los datos positivos deben ser considerados en la ponderación de determinación de evidencia de la carcinogenicidad de un compuesto. Igualmente importante, la selección de datos para análisis debe maximizar cualesquiera correlaciones entre animales y humanos con relación a consideraciones farmacoquinéticas y mecanismos de acción. Se han conducido estudios de inhalación en ratas machos y hembras, ratones y cricetos. Los estudios en ratas han demostrado convincentemente que la exposición por inhalación a cadmio resulta en la producción de tumores pulmonares. El estudio en ratones fue menos convincente, mientras que el conducido en cricetos fue etiquetado como negativo por algunos. Sin embargo, los

estudios de ratones y cricetos conducidos por Heinrich et al. (Ex. L-140-29F), tenía varias limitaciones.

En el estudio de ratones, muchos de los animales fueron tratados por una corta duración de tiempo alcanzando de 6 a 69 semanas. También se informó problemas de supervivencia en los animales tratados contra los controles. Nueve de 14 grupos expuestos a óxido de cadmio tuvieron acortamiento significativo de tiempo de supervivencia medio, basado en el análisis de cuadro vitalicio. Este acortamiento de la duración de vida fue atribuido a efectos tóxicos en el tracto respiratorio. De los cinco grupos de tratamiento restantes, tres tenían incidencias significativamente aumentadas de tumores pulmonares. Debido a la supervivencia acortada de muchos de los ratones tratados, los animales pueden no haber sobrevivido lo suficiente para que se observaran algunos tumores. Cuando se condujo un análisis de cuadro vitalicio, que ajusta para supervivencia, la probabilidad de que un animal muera con un tumor pulmonar fue significativamente mayor estadísticamente en los grupos tratados contra controles en la mayoría de los grupos tratados con CdO y uno de los grupos de CdS (90 $\Phi g/m^3$). No se comunicó información concerniente al tiempo que se formó hasta el primer tumor o el tipo de tumores pulmonares observados. Por lo tanto, el período de latencia para el desarrollo de tumores en ratones siguiente a la exposición a cadmio no puede ser determinada.

Como en el estudio de los ratones, la exposición de cricetos a compuestos de cadmio, fueron por una corta duración alcanzando de 13 a 65 semanas. También se observó supervivencia acortada en algunos grupos tratados resultantes de efectos tóxicos al tracto respiratorio. Los problemas de supervivencia pueden haber evitado el desarrollo de tumores pulmonares. Sin embargo, se halló aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de hiperplasia bronquioalveolar y profliferación del tejido conectivo, que son consideradas lesiones preneoplásticas y pueden indicar progresión a cáncer con todos los compuestos de cadmio probados. Heinrich et al. informó que unos pocos de los animales desarrollaron tumores del tracto respiratorio; no obstante, no se informó datos de incidencia de tumor. Aunque los resultados parecen indicar una progresión a carcinogenicidad, no puede llegarse a conclusiones definitivas en lo que respecta a la carcinogenicidad del cadmio en cricetos.

Estos estudios conducidos por Heinrich et al. (Ex. L-140-29F) no deben ser considerados como negativos. Los cambios histopatológicos en el tracto respiratorio de los cricetos, así como la observación de algunos tumores pulmonares, indican la progresión a posibles efectos carcinogénicos. En ratones, los compuestos de cadmio parecieron ser carcinogénicos cuando se hizo ajustes para supervivencia reducida. A pesar de las fallas del estudio de Heinrich et al., este estudio provee alguna evidencia del potencial carcinogénico del cadmio en especies distintas de la rata. Por lo tanto, cuando todos los datos son considerados en una evaluación de peso de evidencia, las conclusiones permanecen sin cambio en lo que respecta a los datos de Takenaka para uso en avalúo de riesgo, y la carcinogenicidad potencial del cadmio en el escenario ocupacional.

Exposición contínua en estudios de animales versus intermitente en escenarios ocupacionales.

Cuando las situaciones de exposición actual de preocupación difieren de la exposición vitalicia contínua constante, las AGuidelines for Carcinogen Risk Assesment@ (51 FR 33992; Sept. 24, 1986) de EPA recomiendan que a menos que haya evidencia de lo contrario, la medida apropiada de exposición es la dosis total o acumulativa del químico de interés promediado o prorrateado durante el curso vital, resultando en una exposición diaria vitalicia promedio. Esto asume que una dosis alta de un carcinógeno recibida durante un período corto de tiempo es equivalente a la dosis baja correspondiente prorrateada durante el curso vital en términos de riesgo de cáncer extra. La racional de apoyo para esto se basa sobre las asunciones subyacentes del proceso carcinogénico: El riesgo está linealmente relacionado a la dosis, particularmente en la región de dosis baja(51 FR 33992, Sept. 24, 1986; 50 FR 10372, Mar. 14, 1985; NAS, 1983). En la actualidad, al conducir un avalúo de riesgo, la cantidad total de exposición química (insumo o dosis) resultante de patrones de exposición intermitente o menos que vitalicia es ajustado (prorrateado) por el curso vital esperado del individuo. El resultado es una exposición diaria vitalicia promedio que corresponde a la misma cantidad total o acumulativa del químico.

Las Guías establecen que según las exposiciónes en cuestión se hacen mas intensas pero menos frecuentes, este enfoque se vuelve problemático, especialmente cuando el agente ha demostrado efectos dosis-indice. Los efectos de dosis-indice se definen como un grado o tipo diferente de respuesta que puede ocurrir con diferentes patrones de dosis aun cuando la dosis total es la misma para esos patrones de dosificado.

Han surgido criticismos que las exposiciónes continuas de animales en cadmio en Takenaka et al. (Ex. 4-67) (23 horas/día; 7 días/semana) no reflejan las exposiciónes ocupacionales de humanos a cadmio (8 horas/día; 5 días/semana). Sin embargo, la información farmacocinética disponible para dosis de cadmio no provee evidencia de apoyo de que los efectos dosis-indice serian observados siguiente a la exposición intermitente contra continua a cadmio. El cadmio tiene un largo tiempo de retención en el pulmón de la rata de 60-80 días y es diez veces mas largo que en el pulmón humano; por lo tanto, aunque la exposición en el lugar de trabajo puede ser intermitente, el cadmio permanece en el pulmón durante periodos cuando la exposición es descontinuada, tal como al final de un turno de ocho horas o durante un fin de semana de dos días (Ex. 31).

Los estudios de animales conducidos por Glaser et al. (Ex. 8-694B) también provee evidencia de que los efectos de dosis-indice pueden no ser un asunto con cadmio. Para evaluar esto, la potencia estimada de cáncer de los resultados en ratas expuestas continuamente fue comparado al estimado de ratas expuestas usando un patrón intermitente para simular una semana de trabajo. En este estudio, un grupo de ratas macho fue expuesto a 30 $\Phi g/m^3$ de polvo de CdO por 22 horas/día, 7 días/semana por 18 meses, seguido por 13 meses de observación; otro grupo fue expuesto a 90 $\Phi g/m^3$ de polvo de CdO por 40 horas/semana por seis meses, seguido por 24 meses de observación. Las dosis, expresadas como un insumo diario promedio, fueron aproximadamente 9.9 $\Phi g/kg/día$ para las ratas macho expuestas a 30 $\Phi g/m^3$ por 18 meses y 2.7 $\Phi g/kg/día$ para ratas macho expuestos a $\Phi g/m^3$ por 6 meses.

Las dosis fueron prorrateadas usando la siguiente ecuación:

$$\Phi g/m^3 \; H \; \frac{0.254\ m^3/día}{0.43\ kg\ peso\ cuerpo} \; H \; \frac{Número\ de\ horas\ por\ sem.\ expuesto}{160\ hrs./sem} \; H \; \frac{meses\ expuesto}{total\ meses\ en\ estudio}$$

La incidencia de tumores en estos dos grupos fue 28/39 para el grupo de 30 $\Phi g/m^3$ y 4/20 para el grupo de 90 ug/m3. No se informo de tumores en los controles.

Cuando estas dos series de datos fueron evaluadas usando el modelo multietapa, los factores de potencia obtenidos para estas dos series de datos fueron similares, con 0.176 (Φg/kg/día) obtenido para la serie de datos de 30 $\Phi g/m^3$ y 0.170 (Φg/kg/día) obtenido para la serie de datos de 90 $\Phi g/m^3$. Si existía un efecto de dosis-indice, i.e, si las exposiciónes continuas mas largas resultaron en estimados de riesgo mas altos, entonces los factores de potencia para estas dos series de datos seria diferente en vez de comparable. Por lo tanto, los datos empíricos informados por Glaser et al. (Ex. 8-694B) no muestran evidencia de un efecto de dosis indice para la carcinogenicidad pulmonar del cadmio.

Extrapolación de los animales a humanos

El Dr. Oberdörster ha recomendado que para la extrapolación de resultados de estudios animales a humanos, OSHA debería usar un acercamiento de dosímetro pulmonar, en vez de la equivalencia basada sobre peso corporal. Un enfoque de dosímetro pulmonar asume que las dosis acumuladas iguales de cadmio por gramo de tejido pulmonar tienen el mismo potencial carcinógeno en el pulmón periferal de la rata y el humano. Usando una metodología de dosímetro pulmonar, la dosis descargada al pulmón puede ser expresada basado sobre parámetros específicos de pulmón, tales como peso pulmonar o área de superficie de vía de aire pulmonar en vez de peso corporal o área de superficie corporal.

Debido a que la histopatología no esta disponible para identificar una linea de células especifica o área del pulmón de las cuales los tumores resultantes de exposición a cadmio surjan en humanos, si fuera a usarse dosimetría pulmonar, con el área de superficie del pulmón como un parámetro especifico de pulmón, el área de superficie total del pulmón debe ser usada. Si la histopatología estuviera disponible para identificar estas aéreas, idealmente el área de superficie de una región especifica de un pulmón seria usada.

El Dr. Oberdörster comparo el enfoque de equivalencia de peso corporal usado por OSHA y otras agencias reguladoras y el enfoque de dosímetro pulmonar y parece que estos dos enfoques resultan en estimados de riesgos similares para cadmio. El concluyo que la similaridad en avalúo de riesgo en el caso de cadmio es coincidental y no significa que la elección de un método de dosimetría no es importante. Sin embargo, se ha determinado recientemente que el área de superficie pulmonar total, que tendría que ser usada en este caso, asciende alometricamente según subió el peso del cuerpo a la 0 .96 potencia (BW 0.96) (USEPA, 1991). Por lo tanto, el método de equivalencia de peso corporal

usado por OSHA seria una aproximación cercana al método dosimétrico pulmonar, basado sobre el área de superficie total del pulmón, y la similaridad en los riesgos estimados derivados por el Dr. Oberdorster puede no ser una coincidencia.

Regulación de sulfito de cadmio

Varios comentaristas (Exs. 31; 144-20; 19-42b) recomendó que debiera desarrollarse una norma ocupacional mas alta para sulfito de cadmio (CdS) que las normas propuestas de OSHA de 1 o 5 $\Phi g/m^3$ basado principalmente sobre la diferencia en solubilidad entre CdS y CdCl 2 o CdO. Para considerar la validez de distinguir CdS de otros compuestos de cadmio debe considerarse varios factores. Hay suficiente evidencia en animales para la carcinogenicidad del cadmio. Los estudios conducidos por Glaser et al. (Ex. 8-694B) y Oldiges et al. (Ex. 8-694D) parecen proveer evidencia de que el CdS es carcinógeno para los animales expuestos mediante la ruta de inhalación. Sin embargo, ASCM Chemicals@ (Ex. 19-42b) sugirió que la respuesta carcinogénica observada en Glaser et al. (Ex. 8-694B) puede ser un resultado de la exposición a CdSO 4 formado durante la preparación de CdS. Dos estudios investigaron la técnica preparación de aerosol de CdS usada en el estudio de inhalación de Glaser et al. (Ex. 694B) (Glaser et al., 1991; Koning et al. 1991, refs. in Ex. 141). Ambos estudios demostraron que bajo la técnica de preparación usada el CdS puede ser solubilizado bajo la influencia de la luz y que, a baja concentraciones de aerosol equivalente a 90 $\Phi g/m^3$, 50% a 63% del CdS se solubilizo. Esto indica que: el aerosol al cual las ratas fueron expuestas contenían CdS y el mas soluble CdSO 4. Si se asume que solo el CdSO 4 mas soluble contribuyo a la carcinogenicidad observada, entonces el estudio por Glaser et al. (Ex. 8-694B), se esperaría que la incidencia de tumor de las ratas expuestas a CdS/CdSO 4 fuera aproximadamente la mitad de la de las ratas expuestas a CdSO 4, ya que aproximadamente 50% del Cd inhalado estaba en la forma de CdSO 4 (Ex. 142). No obstante, la respuesta de tumor obtenida en animales expuestos a 90 $\Phi g/m^3$ CdSO 4, y de hecho, la respuesta fue comparable en animales expuestos a los dos compuestos. En machos la incidencia de tumor pulmonar entre ratas expuestas a CdS fue 17/20 y solo 11/20 entre ratas expuestas a CdSO 4 (aunque el grupo CdS fue expuesto por 18 meses contra 14 meses para el grupo de CdSO 4). En hembras la incidencia fue 15/20 en el grupo de CdS y 18/20 en el grupo de CdSO4. Así, si se asume que 50% del CdS ha sido convertido a CdSO 4, estos datos sugieren que la respuesta de carcinogenicidad no fue debido al CdSO 4 solamente, y los datos son, de hecho, consistentes con que el CdS es un carcinógeno tan potente como el CdSO 4.

Los estudios de instilaciones intratraqueales proveen apoyo adicional de que el CdS es carcinógeno. Los estudios de instilación intratraqueal conducidos por Pott et al. (Ex. 8-757) estuvieron dirigidos a la investigación de la carcinogenicidad pulmonar de diferentes compuestos de cadmio, incluyendo CdS. Un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares fue observada en las ratas expuestas a 10 instilaciones semanales de 250 Φg de cadmio vía CdS. Aunque es posible que una pequeña porción del CdS se hubiera disociado, basado sobre información de Konig et al. (Ex. L-140 27b), esto pudo solo haber resultado en la formación de aproximadamente 3% CdSo 4 de CdS en el grupo al cual se administro 250 ug de cadmio. Por lo tanto, la formación de

CdSO4 no puede justificar el exceso de tumores observado siguiente a la exposición a CdS. De acuerdo a Oberdorster (Ex. 141) y Heinrich (Ex. 142), los resultados del estudio de instilación indica que el CdS es un carcinógeno pulmonar; sin embargo, el CdS inhalado puede tener una potencia mas baja que otros compuestos de cadmio.

Si, según se asume generalmente, solo el ion de Cd solubilizado es responsable de la carcinogenicidad observada, la carcinogenicidad potencial de cualquier compuesto de cadmio teóricamente debe ser relacionado a la cantidad acumulativa de iones de cadmio liberados en cercana proximidad a células pulmonares blanco, prorrateadas sobre un periodo de tiempo especifico. La liberación de cadmio esta regida por el indice de disolución de ion de cadmio del compuesto de cadmio, el mediotiempo biológico en el pulmón, y el mecanismo de limpieza del pulmón. Estos son interdependientes y cada uno contribuye al estimado de carga pulmonar. Ya que la dosimetría pulmonar es extremadamente compleja, la solubilidad relativa del CdS comparada a la del CdO o CdCl 2 es solo uno de los factores determinantes. Aunque el indice de disolución del ion de Cd del CdS u otro compuesto de cadmio puede ser una función de ese compuesto especifico en un ambiente fisiológico, el mediotiempo biológico y el mecanismo de limpieza son dependientes de un numero de factores que incluyen la naturaleza del material inhalado, i.e., gas, vapor, aerosol, partícula; las características del tracto respiratorio; y el patrón de respiración. El mecanismo de limpieza esta directamente relacionado a la deposición dentro del tracto respiratorio, lo que es una función del tamaño de partícula. En el tracto respiratorio superior, la limpieza por escalado mucociliar es operativa, mientras que en la parte inferior del tracto respiratorio o en los alveolos, la limpieza puede ocurrir mediante la disolución y absorción directa por los macrófagos, que también son limpiados por el escalado mucociliar. El mediotiempo biológico esta influenciado por la competencia y eficiencia de estos procesos de limpieza. La remoción de estas partículas del pulmón mediante acción mucociliar, en vez de por disolución y difusión, puede permitir para un mayor tiempo de retención. Sin embargo, cualquier citotoxicidad que disminuya el movimiento ciliar o cree una sobrecarga sobre la capacidad de los macrófagos aumentaría el tiempo de retención, permitiendo así para mas disolución y la formación del ion de cadmio libre, resultando en una potencia carcinogénica mas alta que puede esperarse basado sobre la solubilidad únicamente. Esto también seria de preocupación porque el mediotiempo biológico de las partículas con baja solubilidad es alrededor de diez veces mas largo en el pulmón humano que en el de las ratas (Ex. 142).

Diferenciar el riesgo asociado con CdS del de otros compuestos de cadmio no es factible en este tiempo. En el lugar de trabajo, la exposición típicamente no ocurre al CdS solamente, sino mas bien a una mezcla de compuestos de cadmio. El CdS parece tener un potencial carcinogénico, y la contribución al riesgo del CdS seria adicional al de otros compuestos de cadmio (Ex.142). Otros factores distintos de la solubilidad del CdS afectan la retención en el pulmón, y de ahí la disponibilidad de iones de cadmio. Los factores en el lugar de trabajo que influencian la dosimetría pulmonar, tales como el tamaño de partículas de cadmio o el total de carga pulmonar de todas las particulados, también pueden ser importantes. Se requiere una mejor comprensión de los mecanismos moleculares y celulares de la carcinogenicidad del cadmio para determinar si el potencial carcinogénico del CdS es diferente de la de otros compuestos de cadmio (Exs. 142).

Avalúo de riesgo de cáncer pulmonar usando datos humanos

El avalúo de riesgo por NIOSH (Stayner et al., Ex. L-140-20)

Desde la publicación de la regla propuesta de OSHA, Stayner et al. ha completado un avalúo de riesgo basado sobre la cohorte Thun. Hay varias diferencias entre este avalúo de riesgo y el informado en la regla propuesta (Ex. 18). El avalúo de riesgo de Stayner el al. esta basado sobre seguimiento adicional reciente de la cohorte Thun a través de 1984, mientras que el avalúo de riesgo informado en la regla propuesta estuvo basado sobre seguimiento solo hasta 1978 Stayner et al. tuvo acceso a los datos sin procesar de la cohorte Thun. y, consecuentemente, fue capaz de conducir un alcance mas amplio de análisis en su avalúo de riesgo de lo que fue posible basado solo sobre los datos informados en el informe publicado de Thun (Ex. 4-68).

La cohorte estudiada por Stayner et al. contenía 606 varones blancos y estaba definida del mismo modo que en el estudio anterior de Thun et al. (Ex. 4-68). Como en el estudio anterior, los trabajadores con empleo antes del 1ero de enero de 1926 fueron excluidos del análisis para minimizar el potencial de confusión por exposición de arsénico.

Se uso un análisis de cuadro vitalicio para estudiar la mortalidad de cáncer pulmonar de la cohorte. Los años-persona fueron acumulados comenzando con el tiempo que el individuo había estado empleado por seis meses en la facilidad o con el 1ero de enero de 1940, cualquiera que fuera el ultimo. Debido a que se informo que los hispanos tienen indices de cáncer pulmonar mas bajos que los no hispanos, la cohorte fue dividida entre apellidos hispanos y no hispanos, y los resultados fueron informados separadamente para estos dos grupos; sin embargo, los varones blancos de EEUU aun fueron usados como la población de comparación para cada grupo. Stayner et al. categorizo los años-persona en cuatro maneras: Exposición acumulativa, latencia (años transcurridos desde la primera exposición), ano de observación, y edad. Los resultados de este análisis están informados en la Tabla VI-7.

TABLA VI-7 Resultados del análisis de cuadro vitalicio de datos de la actualización de NIOSH hasta 1984 de Cadmium Smelter Cohort

Category	Non-Hispanic			Hispanic [a]			Combined		
	OBS	EXP	SMR	OBS	EXP	SMR	OBS	EXP	SMR
Overall.....	21	9.95	**211	3	6.12	49	24	16.07	149

Exposure: [b]									
<584	1	3.35	29	1	2.38	42	2	5.73	34
585-1460	7	2.64	*265	0	1.64	0	7	4.28	163
1461-2920	6	1.55	*386	0	1.20	0	6	2.75	217
>2921	7	2.41	*290	2	0.90	223	9	3.30	*272
Latency [c] (Years):									
<10	0	0.41	0	1	0.28	363	1	0.69	145
10-19	2	1.41	142	0	1.00	0	2	2.41	83
>20	19	8.13	**233	2	4.84	41	21	12.97	*161
Year:									
1940-1959	2	0.89	225	0	0.38	0	2	1.26	158
1960-1969	5	2.24	223	1	1.27	78	6	3.51	171
1970-1979	10	4.43	*228	2	2.88	69	12	7.30	164
>1980	4	2.39	167	0	1.59	0	4	3.98	101
Age (Years):									
<50	0	0.78	0	1	0.50	201	1	1.28	78
50-54	2	1.01	198	0	0.67	0	2	1.68	118
55-59	1	1.61	62	2	1.00	200	3	2.60	115
60-64	5	2.20	227	0	1.20	0	5	3.40	146
65-69	4	2.12	188	0	1.13	0	4	3.25	123
70-74	5	1.37	*366	0	0.84	0	5	2.20	227
>75	4	0.87	*547	0	0.79	0	4	1.66	241

[a]U.S. rates for white males were used as the referent group for hispanic ad non-hispanic males in this analysis.
[b]Milligrams cadmium per cubic meter of air-days.
[C]Time since first exposure.
* p <0.05 (two-tails).
** p <0.01 (two-tails).

En general, hubo un exceso de cáncer pulmonar (OBS=24; Exp=16.07; SMR=149), que es estadísticamente significativo (p=0.035) mediante una prueba de un extremo para indices de cáncer pulmonar altos en cohorte. Más aún, hay una clara tendencia dosis-respuesta de SMRs mas altas para cáncer pulmonar en grupos con exposiciónes acumulativas de cadmio mas altas. El cáncer pulmonar fue significativamente elevado entre no hispanos [SMR=221, 95% Intervalos de Confianza (CI)=131, 323], pero reducido entre hispanos (SMR=49, 95% CI=10, 143). Este ultimo hallazgo es consistente con el hecho de que se informa que los hispanos tienen indices de cáncer pulmonar más bajos en general que los no hispanos (Ex. 33) y que los indices de referencia usados fueron para varones blancos de EEUU.

Hay un déficit de muertes por cáncer pulmonar en el grupo de exposición mas baja (584 mg-días/m^3) relativo a la población de control, entre ambos no hispanos (OBS=1, EXP=3.35) e hispanos (OBS=1 EXP=2.38). Sin embargo, ninguno de estos déficit es estadísticamente significativo (p=0.15 entre no hispanos y p=0.31 entre hispanos, pruebas de un solo extremo). Tampoco es estadísticamente significativo el déficit en la cohorte combinada (OBS=2, EXP=5.73, p=0.075), a pesar del hecho de que se espera un déficit entre hispanos porque los indices de control fueron para varones blancos. Así, estos déficit, no fueron consistentes con la fluctuación ordinaria al azar.

Se observa excesos de cáncer pulmonar en los tres restantes grupos de exposición para ambos no hispanos e hispanos y no hispanos combinados. Estos excesos son estadísticamente significativos (usando a varones blancos de EEUU como la población de referencia) en los tres grupos para no hispanos y en el grupo de exposición mas alta para hispanos y no hispanos combinados.

Cuando los años-persona son categorizados de acuerdo a la latencia, ocurren respuestas significativas solo en el grupo con una latencia 20 años lo cual es consistente con la función de otros agentes que causan cáncer pulmonar. La Tabla VI-7 también indica que el exceso de cáncer pulmonar fue mayor entre los miembros mas viejos de la cohorte (> 70 anos de edad).

Stayner et al. uso regresión Poisson y regresión Cox para modelar la relación entre exposición acumulativa a cadmio y riesgo. Ambas la regresión Poisson y la regresión Cox envuelven un modelo de regresión que expresa el indice de cáncer pulmonar por persona-ano (i.e. por persona por ano) en la cohorte en términos de varias variables explicatorias potenciales para cáncer pulmonar tal como edad, ano calendario, y exposición a cadmio.

En la regresión Poisson, los persona-anos de observación son categorizados de acuerdo a los valores de las variables explicatorias. El modelo es ajustado a los datos usando la asunción de que el numero de casos observados en cada célula determinado por la categorización tiene aproximadamente una distribución Poisson con valores esperados iguales al numero de casos predichos por el modelo de regresión. La regresión Poisson puede utilizar los indices de cáncer pulmonar de trasfondo de una población de control externo en definir el modelo de regresión, o de otro modo puede estimar todos los parámetros necesarios para definir el indice de cáncer pulmonar directamente de los datos de la cohorte sin recurrir a población de control externa, OSHA uso la regresión Poisson del antiguo tipo en su avalúo de riesgo que fue presentado en la regla propuesta (Ex. 18), mientras que Stayner et al. utilice regresión Poision del ultimo tipo. En adición a las medidas de exposición a cambio anteriores, Stayner et al. incluyó edad, año calendario, y enticidad hispánica como covariantes (variables explicativas) en el análisis de regresión Poisson.

Stayner et al. utilizó las siguientes formas funcionales para indice de indices de mortalidad de cáncer pulmonar por persona-ano en el análisis de regresión Poisson:

Exponential (log-linear):

$$h+\exp(\alpha+E_j(\sigma_j W_j)+Y\chi+\delta Y+\beta X)$$

Linear:

$$h=a+E_j(\sigma_j W_j)+Y\chi+\delta Y+\beta$$

Power:

$$h=\exp(\alpha+E_j(\sigma_j W_j)+Y\chi+\delta Y) * ([X+1]^{\beta})$$

Additive relative rate:

$$h=\exp(\alpha+E_j(\sigma_j W_j)+Y\chi+\delta Y) * (1+\beta X)$$

donde

h is the lung cáncer mortality rate per person-year hazard rate, a is the intercept,

W_j representa los grupos ano-calendario

(W_j es una variable de categoría que iguala 1 si la observación es del grupo de ano calendario j-th y de otro modo es igual a cero)

σ_j es el coeficiente de regresión del grupo de ano-calendario j-th.

$E(\sigma_j W_j)$ representa el efecto del grupo año-calendario

[$E_j(\sigma_j W_j)=\sigma$; donde j es el grupo año-calendario asociado con la observación]

χ representa enticidad hispana ($1\chi=1$ si la observación es de una persona de enticidad hispana y cero de otro modo)

Y es el coeficiente de regresión de enticidad hispánica,

Y es edad,

δ es el coeficiente de regresión para edad,

X es una medida antes de la exposición a cadmio,

β es el coeficiente de regresión para exposición a cadmio

Cada una de estas formas funcionales, excepto para la forma lineal, también fue ajustada usando la regresión Cox. Ambas la exposición acumulativa y la exposición acumulativa retardada cinco anos fueron usadas como la medida de exposición en los análisis de regresión Poisson.

Stayner et al. utilizó las siguientes formas funcionales para el índice de mortalidad de cáncer por persona-ano en los análisis de regresión Cox:

Exponential (log-linear):

$$h=h_o(t) * \exp(E_j(\sigma_j W_j)+Y\chi+\beta X)$$

Power:

$$h=h_o(t) * \exp(E_j(\sigma_j W_j)+Y\chi) * ([X+1]^{\beta})$$

Additive relative rate:

$$h=h_o(t) *\exp(E_j(\sigma_j W_j)+Y\chi) * (1+\beta X)$$

donde
t es edad,
$h_o(t)$ is a base-line mortality rate.

De otro modo, las variables tienen los mismos significados que los modelos de regresión Poisson.

En la regresión Cox el indice de mortalidad de linea de base ho(t), no esta estimado, sino que se deja sin especificar. Consecuentemente, el metodo puede solo estimar el indice de mortalidad relativo a

este indice de linea de base. Ya que el modelo lineal aplicado en la regresion Poisson no puede ser represetnado como el producto de un indice de mortalidad de linea de base y una funcion de las variables explicatorias (segun requerido en la regresion Cox) no puede aplicarse una contraparte a este modelo en la regresion Cox. La regresion Cox no envuelve la categorizacion y agrupacion de datos en celulas, segun requerido en la regresion Poisson. Stayner et al. aplicaron varias medidas de exposición a cadmio anteriores en el analisis de regresion Poisson: exposición acumulativa a cadmio (i.e., la integral de exposición a cadmio durante el tiempo, expresado en unidades de mg-dias/m^3) y medidas formadas por exposiciónes acumulativas retrasadas por 5, 10, 15, o 20 anos. En los analisis retrasados, la variable de exposición fue la exposición acumulativa alcanzada hasta 5, 10, 15, o 20 anos antes del tiempo de observacion. Esta tecnica fue usada para descontar las exposiciónes mas recientes que pudieran ser etiologicamente irrelevantes al riesgo de cáncer debido a una aparente demora minima entre exposiciónes y el efecto de esa exposición sobre el riesgo de cáncer para muchos carcinogenos quimicos. Stayner et al. hallo que retardar las exposiciónes cinco anos aumenta ligeramente la magnitud de los estimados de exposición a cadmio de parametro en los analisis de regresion Poisson , lo que es de esperarse ya que las variables de exposición retrasadas son menores que las variables no retrasadas. Sin embargo, retrasar las exposiciónes por 10, 15, o 20 anos redujo la magnitud de los parametros de exposición. Esto significa que la asociacion entre cáncer pulmonar y exposición a cadmio seria reducida si las exposiciónes se retrasaran mas de cinco anos. Stayner et al. consecuentemente concluyo que cinco anos es el periodo de retraso mas apropiado. Solo los resultados derivados de analisis que envuelvan un retraso de cinco anos seran discutidos adicionalmente.

Los resultados de los analisis de regresion Poisson que envuelven exposiciónes acumulativas a cadmio retrasadas cinco anos estan resumidas en la Tabla VI-8. La Tabla VI-8 indica que la desviacion asociada con el modelo lineal fue mucho mayor que la asociada con

TABLA VI-8.- Results From Regression Models ad Cox Regression Model Fitted to 5-Year Lagged Data By Stayner ET AL. (Ex. L-140-20)

Model	Degress of freedom	Deviance	Exposure parameter estimate (β) ([Φg/years/m3]$^{-1}$)
Poisson Regression:[a]			
Linear.....	213	97.71	0.00000008
Exponential.....	213	82.29	[c]0.00012
Power function.....	213	78.28	[d]0.58
Additive RR.....	213	80.70	[c]0.00061
Cox Regression:[b]			
Additive RR.....	.....	.....	[c]0.00026

[a] All models include categorical variables to control for calendar year and Hispanic ethnicity, and a continuos variable to control for age.
[b] Model included categorical variables to control for candelar year and Hispanic ethnicity. Age was controlled by matching on survival to the same age.
[c] $p<0.05$.
[d] $p<0.01$.

exceso de riesgo vitalicio de cáncer pulmonar basado sobre un método descrito por Gail (Ex. 8-561), que también fue usado por OSHA en la regla propuesta (Ex. 18). La formula para exceso de cáncer es:

Donde:

$$\sum_{i=20}^{100} (RR_i - 1)\, q_1(i) \exp\left[- \sum_{j=20}^{i} \{ (RR_j - 1)\, q_1(j) + q_a(j) \} \right]$$

RR_i es la razón de riesgo para cáncer pulmonar predicha por el modelo basado sobre el escenario de exposición asumido.
q_1 es el indice de mortalidad de cáncer pulmonar especifico de edad de trasfondo en la edad i,
q_a (i) es el índice de mortalidad específico de edad de trasfondo para todas las causas de muerte en la edad i,
y I es la de edad más vieja a través del cual se acumula el exceso de riesgo.

Para este cálculo se asumió que las personas estuvieron expuestas ocupacionalmente a una concentración constante de cadmio por 45 anos comenzando a la edad de 20 anos. La q_1(i) y q_a(i) estuvieron basadas sobre indices de mortalidad para cáncer pulmonar y todas las causas, respectivamente, desde 1984 para varones de EEUU (todas las razas). La razón de riesgo usada en los cálculos es $RR_i=1+ \beta X_i$, donde β es la potencia del cáncer pulmonar derivada del modelo de indice relativo aditivo obtenido por regresión Poisson o regresión Cox, y X_i es la medida de exposición asociada con la edad i. Para cada ano, la exposición de cadmio es calculada para el punto medio del ano. Por ejemplo, si la exposición a cadmio es retrasada cinco anos y el riesgo es estimado de la exposición a un nivel de exposición de tiempo ponderado de ocho horas, Z, comenzando a la edad de 20 anos, entonces $X_i=0$ para $i<25$, $X_{25}=0.5^*Z$, $X_{29}=4.5^*Z$, y $i>70$ (i.e., después de 70 anos de edad) $X_i=45^*X$.

En su trabajo original, Stayner et al. (Ex. L140-20) acumulo riesgo hasta la edad de 74 anos (i.e., set I=74), que es lo mismo que el enfoque usado por OSHA en la regla propuesta. Sin embargo, en un adendo (Ex. L-163), el Dr. Stayner señaló que el riesgo en exceso acumulante solo hasta los 74 anos resultara en una subestimación del riesgo de cáncer pulmonar inducido por cadmio porque cualquier riesgo aumentado que ocurra después de los 75 anos de edad no esta incluido. El Dr. Stayner corrigió esta inadvertencia en el adendo acumulando el exceso de riesgo hasta la edad de 100 anos (i.e., set I=100), una edad que excede a la vasta mayoría de la duración de vida humana. OSHA cree que este enfoque provee un mejor estimado del riesgo total de cadmio que truncar el cálculo de riesgo a la edad de 74 anos. Este enfoque ha sido seguido en todos los cálculos de riesgo derivados de datos humanos presentados aqui.[2]

El Dr. Stayner también senaló que sus estimados originales (Ex. L-140-20) habían estado basados sobre indices de cáncer respiratorio antes que para cáncer pulmonar, y los indices para cáncer pulmonar fueron usados solo en cálculos informados en el adendo.

El Dr. Stayner también informó en el adendo de los resultados de extender sus análisis para incluir la aplicación del modelo multietapa de cáncer a los datos en la cohorte Thun et al. con seguimiento hasta 1984. El modelo multietapa fue propuesto para avalúo de riesgo por Crump and Howe (1984) y esta basado sobre una teoría multietapa de carcinogénesis que asume que una sola linea de células tiene que pasar a través de un numero de etapas discretas para producir un tumor. El Dr. Stayner asumió un modelo de cinco etapas para cáncer pulmonar, explicando que "este es el numero de etapas que generalmente ha sido observado en otro análisis multietapa de cáncer pulmonar".También asumió que el cadmio afecto una de las cinco etapas. El ajusto el modelo multietapa a los datos de Thun et al. variando la etapa afectada por cadmio y hallo que el modelo ajusto mejor cuando se asumió que el cadmio afecto la tercera etapa. El Dr. Stayner ajusto el modelo a los datos usando un enfoque de regresión Cox. Entonces calculo estimados de exceso usando el mismo enfoque basado sobre la formula de Gail que el aplicó a los resultados del modelo de indice relativo aditivo. Estos estimados estuvieron basados sobre un modelo multietapa con cinco etapas con exposición a cadmio afectando la tercera etapa.

La Tabla VI-9 presenta estimados del exceso de riesgo de cáncer pulmonar de 45 anos de exposición ocupacional en varias exposiciónes de TWA que fueron informados por Stayner en su adendo. El modelo de indice relativo obtenido de la regresión Cox provee estimados de riesgo que son dos veces más grande que aquellos obtenidos del mismo modelo usando la regresión Poisson. Los estimados obtenidos del modelo multietapa caen entre los estimados derivados de los otros dos enfoques. El número esperado de exceso de muertes por cáncer pulmonar de 45 anos de exposición ocupacional en un TWA de 5 ug/m3 de cadmio esta estimado como siendo entre 3.9 y 9.0 por 1000 trabajadores. Si el TWA es 100 ug/m3 cadmio, el numero correspondiente de exceso de muertes por cáncer pulmonar es estimado como siendo entre 73 y 157 por 1000 trabajadores.

TABLA VI-9.- Estimados de exceso de muertes de cáncer pulmonar por 1000 trabajadores debido a 45 anos de exposición ocupacional a cadmio obtenidos por Stayner et al.basado

sobre el modelo de indice relativo aditivo usando la regresión Poisson y la regresión Cox con un retraso de cinco años para exposición a cadmio, y el modelo multietapa.

Exposure ($\Phi g/m^3$)	Excess deaths (per 1000 workers)		
	Relative Rate Model		
TWA	Poisson regression [a]	Cox regression [b]	Multistage model [c]
1.....	1.8	0.8	1.1
3.....	5.4	2.3	3.3
5.....	9.0	3.9	5.5
7.....	12.5	5.4	7.7
10.....	17.8	7.7	11.0
20.....	35.1	15.3	21.8
40.....	68.2	30.3	42.9
50.....	84.1	37.7	53.2
100.....	157.0	73.0	102.2
200.....	275.7	137.6	189.1

[a] . =0.00061 (Φg-years/m^3)[1].
[b] . =0.00026 (Φg-years/m^3)[1].
[c] The multistage model was fitted assuming five stages. Results presented assume the third stage affected by cadmium exposure, which maximized the likelihood.

Actualización de OSHA del avalúo de riesgo basado sobre la Cohorte Thun

OSHA también ha actualizado sus estimados de riesgo presentados en la Regla Propuesta (Ex. 18), basado sobre el seguimiento adicional presentado en avalúo de riesgo de Stayner et al. El avalúo de riesgo anterior de OSHA estuvo basado sobre el resultado de análisis de cuadro vitalicio conducido por Thun et al. (Ex. 4-68) sobre el seguimiento de la cohorte hasta 1978. La serie de datos estudiada por Stayner et al. contenía los resultados de seguimiento adicional hasta 1984.

Los resultados del análisis de cuadro vitalicio conducido por Stayner et al. están contenidos en la Tabla VI-7. La información de esta tabla sera usada para actualizar el avalúo de riesgo esta contenido en la sección de la tabla etiquetada "EXPOSICIÓN." Esta información consiste en números observados y esperados de muertes de cáncer pulmonar en la cohorte categorizada por exposición acumulativa a cadmio y por hispanos contra no hispanos. Los números esperados de muerte fueron calculados basados sobre la experiencia de mortalidades varones blancos de EEUU.

En el avalúo de riesgo anterior OSHA aplico un modelo de riesgo absoluto y un modelo de riesgo relativo a los datos del estudio de Thun et al. Sin embargo, el numero de años-persona en cada categoría de la Tabla VI-7, lo que es necesario para la aplicación del modelo de riesgo absoluto, no fue informado por Stayner et al. Consecuentemente, solo el modelo de riesgo relativo sera aplicado a la actualización. (También debe señalarse que el modelo lineal usado por Stayner et al.(Ex. L-140-20), el cual es similar en forma funcional al modelo de riesgo absoluto, proveía un pobre ajuste a los datos.)

El modelo de riesgo relativo asume que el indice de mortalidad de cáncer pulmonar (riesgo) en la edad t esta dado por

$h(t)=h_o(t)^*(1+\beta^* X)=h_o(t)+[h_o(t)^*\beta^* X]$,

donde $h_o(t)$ representa el indice de riesgo en la ausencia de exposición a cadmio, X es una medida de exposición de cadmio, y β es el declive de la respuesta de dosis (i.e., β es la potencia carcinogénica del cadmio). La medida de exposición de cadmio disponible del estudio de Stayner et al. fue la exposición acumulativa, que fue la misma medida usada por OSHA anteriormente. La medida especifica usada en el ajuste fue las exposiciónes medianas en unidades de mg/m^3-días derivado de los análisis de cuadro vitalicio y convertidos a unidades de $\Phi g/m^3$-años por Stayner et al. multiplicando por 1000 y dividiendo por 365; las exposiciónes resultantes según informado por Stayner et al. son 795, 2466, 5699 y 10,836 $\Phi g/m^3$-días correspondiente a los cuatro grupos de exposición acumulativa desplegados en la Tabla VI-7. (Fue necesario que Stayner et al. dividiera por 365 en vez de 240, el numero de días de trabajo en un ano, debido a que al calcular las exposiciónes usadas para obtener la categorización mostrada en la Tabla VI-7 se asumió que la exposición de un mes en una categoría de trabajo significo 30 días de exposición.)

Los indices de trasfondo usados en el análisis de cuadro vitalicio en la Tabla VI-7 fueron para varones blancos de EEUU (que incluye a hispanos). Ya que la cohorte envuelve una fracción considerable de hispanos (una fracción más grande que en los EEUU en general), se incluyó parámetros adicionales en el modelo para controlar la posibilidad de que los indices de trasfondo en la población difiriera entre hispanos y no hispanos y entre ambos de estos grupos y los varones blancos de EEUU en general. Ya que Thun et al. no informo sus datos separadamente para hispanos y no hispanos, no fue posible para OSHA conducir análisis similares a aquellos en el avalúo de riesgo informado en la Regla Propuesta.

El modelo resultante para el numero esperado de muertes de cáncer del pulmón en un grupo con una dosis acumulativa de cadmio de X es

$E_o^* \exp(a_i)^*(1+\beta^* X)$, donde

E_o es el numero esperado de cánceres (obtenidos de la Tabla VI-7) en el grupo basado sobre indices para varones blancos en EEUU,
a_i es una categoría variable con i = H aplicando a hispanos y i=NH aplicando a no hispanos.

El modelo fue ajustado con la restricción $a_{NH}0$ (correspondiente a la aplicación de los indices de varones blancos de EEUU a la cohorte no hispana) y sin esta restricción. Las muertes observadas en un grupo se asumió que tienen una distribución Poisson cuya expectativa esta dada por la expresión anterior. Así, este análisis es una forma de regresión Poisson con la diferencia principal entre este análisis y la regresión Poisson conducida por Stayner siendo que este análisis utiliza indices de

mortalidad de una población externa para definir los indices de mortalidad de trasfondo, mientras que Stayner et al. no utilizó una población externa en su modelo de regresión Poisson. Los parámetros del modelo fueron estimados maximizando la probabilidad (por ejemplo, mediante regresión Poisson), utilizando el programa de computadora AMFIT (BEIR V, 1990).

En la Tabla VI-10 se presenta un sumario de los resultados de ajuste de este modelo en dos casos diferentes. En el Caso I, los indices de mortalidad de cáncer pulmonar para varones blancos de EEUU son usados como indices de trasfondo para varones blancos no hispanos en la cohorte. En Caso II, los indices de trasfondo para los varones blancos no-hispano en la cohorte se asume que difieren de los indices para varones blancos de EEUU por el exponente de constante multiplicativa (a_{NH}), el cual es estimado de los datos. En ambos análisis, los indices de trasfondo para varones blancos no hispanos en la cohorte se asume que difieren de los indices para varones blancos de EEUU por el exp (a_H) constante multiplicativo.

TABLA VI-10.- Resultados de la aplicación del modelo modificado de riesgo relativo de OSHA al seguimiento de 1984 de la cohorte Thun.

	Case I [a] (a^{NH}=O)	Case II [a] (a^{NH} estimated)
a_H(s.e.).....	-1.4 (0.60)	-1.8 (0.91)
a_{NH}.....	0	-0.48 (0.77)
β_b.....	0.00027 (0.000098)	0.00054 (0.00057)
Deviance.....	10.29	9.88

[a] Case I assumes lung cáncer mortality rates for U.S. white males are appropriate background rates for non-Hispanic white males in this cohort. Case II permits background rates for non-Hispanic white males to differ from rates for U.S. white males by the multiplicative constant, exp (a_{NH}).
[b] Units are (Φg-years/m_3)-1.

Este análisis no indica que los indices de mortalidad para varones blancos de EEUU sean inapropiados para los no hispanos en esta cohorte. La redacción en la desviación cuando se a_{NH} es estimado es solo 10.29-9.88 = 0.41, lo cual no es significativo (p = 0.52) basado sobre la distribución chi-square con un grado de libertad. De la otra mano, a_H es significativamente menos que cero en ambos casos, implicando que los hispanos en esta cohorte tenían un indice de mortalidad de trasfondo mas bajo que los varones blancos de EEUU.

TABLA VI-11.- Muertes por cáncer pulmonar observadas y predichas del modelo de riesgo relativo aplicado a la actualización de 1984 de la cohorte Thun

Exposure (Φg-years/m_3)	Number of lung cáncers observed	Number of lung cáncers predicted	
		Case I [a] (a_{NH}=O0	Case II [a] (a_{NH} estimated)
Non-Hispanics			
795	1	4.1	3.0
2466	7	4.4	3.8
5699	6	4.0	3.9
10836	7	9.5	10.3
Hispanics			
795	1	0.71	0.50
2466	0	0.67	0.63
5699	0	0.75	0.80
10836	2	0.87	1.0
		X_2=8.5 (NS) 6 df	X_2=8.8 (NS)) 5 df

NS=nonsignificant lack of fit.
Df=degrees of freedom.
[a]case I assumes lung cáncer mortality rates for U.S. white males are appropriate background rates for non-Hispanic white males in this cohort. Case II permits background rates for non-Hispanic white males to differ from rates U.S. white males by the multiplicate constant, exp (a_{NH}).

La Tabla VI-11 indica que ambos de estos casos proveen un ajuste adecuado a los datos de la actualización de 1984 de la cohorte Thun. Para el Caso I(a_{NH}=0), el chi-square es 8.56 [6 grados de libertad (d.f.), p=0.20], y para el Caso II (a_{NH} estimado) el chi-square es 8.82 (5 d.f., p=0.12). Los estimados de potencia de cáncer pulmonar obtenidos de estos análisis fueron β=0.00027 [Φg-años/m^3]$^{-1}$ (Caso I) y β=0.00054 [Φg-años/m^3]$^{-1}$ (Caso II). Ambos de estos estimados están dentro del alcance de los estimados correspondientes obtenidos por Stayner et al. al ajustar el modelo de indice relativo aditivo, que fue su modelo preferido, mediante regresión Cox (β=0.00026 [Φg-años/m^3]$^{-1}$) o regresión Poisson (β=0.00061 [Φg-años/m^3]$^{-1}$). (Ver la Tabla VI-8.)

Así, ambos casos I y II proveen descripciones adecuadas de los datos y ambos proveen estimados de la potencia de carcinogenicidad del cadmio que son similares a los estimados obtenidos por Stayner et al. usando diferentes enfoques de modelado. El Caso I es algo más simple que el Caso II ya que requiere un parámetro menos que estimar.

La Tabla VI-12 contiene estimados basados sobre el Caso I, del numero de exceso por muertes pulmonares por 1000 trabajadores expuestos por 45 anos a diferentes concentraciones TWA de

cadmio. Esta tabla contiene ambos MLEs y limites estadísticos de confianza inferior y superior. Los MLEs fueron calculados en exactamente la misma manera que los estimados correspondientes en la Tabla VI-9, los cuales fueron hechos por el Dr. Stayner, excepto que los estimados de potencia, β=0.00027 [Φg-años/m^3]$^{-1}$, correspondiente al Caso I fue usado en el calculo. Los limites de confianza de 95% inferior y superior en la Tabla VI-12 fueron calculados de este modo también, excepto que los limites de confianza superior e inferior para β fueron usados en lugar del MLE. El limite inferior de 95% fue β=0.00013 [Φg-años/m^3]$^{-1}$ y el limite superior de 95% fue β=0.00046 [Φg-años/m^3]$^{-1}$, ambos de los cuales corresponden al Caso I. Estos limites de confianza fueron calculados usando el enfoque de razón de probabilidad.[3] Los MLEs basados sobre el Caso II (con un a_{NH} estimado) son alrededor de dos veces mayores que aquellos en la Tabla VI-12 y los limites inferiores correspondientes sobre el riesgo calculado usando el enfoque de probabilidad son cero.

TABLA VI-12.- Estimados finales de OSHA de exceso de muertes de cáncer pulmonar por 1000 trabajadores con 45 anos de exposición ocupacional a cadmio basado sobre el modelo de riesgo relativo asumiendo que los indices de cáncer pulmonar de EEUU son apropiados para varones blancos no hispanos en la cohorte [a_{NH} /O][a,b]

Exposure (Φg/m^3) TWA	Risk per 1000
1.....	0.6 (0.3,10)
3.....	1.8 (0.9,3.0)
5.....	3.0 (1.5, 5.1)
7.....	4.2 (2.1, 7.1)
10.....	6.1 (2.9, 10.1)
20.....	12.1 (5.9, 20.1)
40.....	23.9 (11.7, 39.6)
50.....	29.8 (14.5, 49.1)
100.....	58.3 (28.8, 95.0)
200.....	112.1 (58.5, 177.9)

[a] estimates derived using data from the 1984 update by Stayner et al. (Ex. L-140-20) of cadmium smelter workers.
[b] Numbers in parentheses are 95% upper and lower confidence limits.

Según indicado por las Tablas VI-9 y VI-12, todos los estimados de exceso de riesgo de cáncer pulmonar obtenidos de la cohorte Thun son similares a pesar del hecho de que los métodos analíticos subyacentes diferían en varios respectos. Los estimados de exceso de riesgo de 45 anos de exposición ocupacional computado usando los varios alcances de enfoque de tres muertes de exceso por 1000 trabajadores a nueve muertes de exceso por 1000 trabajadores expuestos a un TWA 5 Φg/m^3 y de 58 a 157 muertes en exceso por 1000 trabajadores expuestos a un TWA de 100 Φg/m^3. Según indica la Tabla VI-3, estos estimados son algo mas altos que los obtenidos por OSHA en la regla propuesta. OSHA cree que las diferencias entre los nuevos estimados y aquellos en la regla propuesta probablemente son atribuibles a tres factores: (1) Los nuevos estimados están basados sobre seguimiento adicional de la cohorte Thun; (2) los estimados que aparecen en la regla propuesta no fueron ajustados para enticidad (hispanos v. no hispanos);[4] (3) los estimados fueron ajustados con la asunción de que una persona puede vivir mas alla de los 74 anos. Debido a que los estimados están basados sobre datos más completos y métodos cuantitativos más confiables, OSHA cree que los nuevos estimados son más confiables que aquellos que aparecieron en la regla propuesta.

Discusión de asuntos relacionados a avalúo de riesgo para cáncer pulmonar basado sobre datos humanos.

Potencial para confundir mediante exposición a arsénico en la cohorte Thun

Varios comentaristas cuestionaron si había un exceso de cánceres pulmonares entre trabajadores reclutados en o después de 1940, y si un exceso de cáncer pulmonar en personas reclutadas antes de 1940 pudiera deberse a arsénico en vez de a cadmio (Exs. 144-8B, 38). El Dr. Schulte (Ex. 144-8c) trato la respuesta de cáncer pulmonar y entre trabajadores reclutados en 1940 o después como sigue:

Nunca hemos sentido que un análisis de la subcohorte reclutada entre 1940 y 1969 estuviera científicamente justificada. El análisis fue hecho solo porque ASARCO lo deseaba sobre las bases de sus asunciones de arsénico. No creemos que este análisis este justificado por varias razones: (1) No vemos un cambio importante en el contenido de arsénico del suministro en 1940, (2) el subgrupo reclutado después de 1940 es demasiado pequeño para proveer suficiente poder estadístico para un análisis científicamente definitivo, y (3) el periodo de latencia para trabajadores reclutados después de 1940 no fue lo suficientemente largo para justificar científicamente el análisis de esta subcohorte. Podemos interpretar los datos post-1940 con las advertencias antes mencionadas. Claramente, hubo un exceso de cáncer pulmonar en los grupos de exposición media y alta combinados (OBS = 13, Exp = 5.71, SMR = 228, 95% CI = 121-389) y ningún exceso en el grupo bajo; estos datos apoyan un patrón de dosis-respuesta. El hecho de que el estimado de riesgo para el grupo de exposición alta fuera mas bajo que para el grupo medio puede explicarse por el bajo numero de trabajadores en este grupo, y así, el poder estadístico para describir el efecto * * *.

Así, un análisis por NIOSH de los trabajadores inicialmente empleados después de 1940 demostró un exceso de cáncer en los grupos de exposición mediana y alto y apoyo el patrón dosis-respuesta.

Stayner et al. También trato el asunto de si había un efecto de cáncer pulmonar en los trabajadores inicialmente empleados en 1940 o después añadiendo una categoría variable a sus análisis que representaba si el ano del reclutamiento inicial fue 1940 o más tarde (Ex. L-140-20). Cuando se añadió esta variable, no era significativa, lo que indica que no había diferencia significativa entre los indices de mortalidad por cáncer pulmonar entre personas inicialmente reclutadas antes de 1940 y aquellos reclutados después que ya no estuviera explicado por el modelo. Mas aun, si la exposición a arsénico era mas alta antes de 1940 y esta exposición fuera por entero o en parte responsable del exceso en cánceres pulmonares observados en esta cohorte, entonces la inclusión de la categoría variable por ano de reclutamiento debe reducir la magnitud del coeficiente para exposición a cadmio. No obstante, cuando la categoría variable que representa ano de reclutamiento fue añadida, la magnitud del coeficiente de cadmio aumento, lo que no es consistente con la hipótesis de la exposición a arsénico antes de 1940 fue grandemente responsable de la mortalidad pulmonar aumentada vista en esta cohorte.

Este análisis por Stayner et al. fue comentado por el Sr. Leonard Ulicny de ASCM Chemicals@ como sigue:

Este análisis esta significativamente viciado, ya que la variable de ano de reclutamiento y la variable de exposición

acumulativa no son verdaderamente independientes *** Para casi cualquier compuesto de departamentos de trabajo, los estimados de inhalación de cadmio en trabajadores reclutados antes de 1940 serán mas altos que los estimados para aquellos reclutados después de 1940. Ya que las variables "independientes" están de hecho relacionadas, el análisis de regresión no puede distinguir entre ellos (Ex. 144-17).

OSHA esta de acuerdo en que la exposición a cadmio es muy probable que este correlacionada con la variable del ano de reclutamiento usada por Stayner et al. Sin embargo, OSHA también cree que hubo exposiciónes a cadmio significativo después de 1940 y que hubo diferencias considerables en las exposiciónes de cadmio, ambas entre hombres inicialmente reclutados antes de 1940 y entre aquellos inicialmente reclutados subsiguientemente. Consecuentemente, OSHA cree que la relación entre las dos variables dista de ser perfecta. Ciertamente, si fuera perfecta o casi perfecta, la inclusión de la variable de ano de reclutamiento hubiera resultado en una disminución en la magnitud de la variable de exposición a cadmio. Sin embargo, cuando la variable de ano de reclutamiento fue incluida, la variable de exposición a cadmio en actualidad aumento en magnitud.

Si hubiera una correlación perfecta entre exposición a cadmio y exposición a arsénico (o un sustituto para exposición a arsénico tal como ano de reclutamiento), lo cual OSHA no cree que sea el caso, entonces el análisis interno de la cohorte Thun seria incapaz de separar los efectos de arsénico y cadmio. Sin embargo, aun seria posible tratar la magnitud potencial de un efecto de arsénico usando la potencia carcinogénica del arsénico estimada de otros estudios. Un análisis tal fue conducido por Thun et al. (Ex. 4-68) y sera revisado a continuación. Thun et al (Ex. 4-68) trato la cuestión de sí la exposición a arsénico pudiera haber sido grandemente responsable del exceso de incidencia de cáncer pulmonar observada en esta cohorte. Esto se hizo estimando el numero potencial de cánceres relacionados con arsénico en su cohorte usando la potencia carcinogénica de arsénico estimado por OSHA en su regla final sobre su más reciente norma de arsénico (48 FR 1864; Jan. 14, 1983). Thun et al. estimó que la exposición promedio a arsénico era 500 $\Phi g/m^3$ en las áreas de más alta exposición a arsénico (cerca de los hornos de tostado y calcinado), basado sobre mediciones de exposición tomadas en 1950. Después de reducir esta exposición por 75% para justificar el uso de respirador, la exposición en las áreas de alto arsénico fue estimada como 125 $\Phi g/m^3$. Ellos tomaron en cuenta adicionalmente que se uso un estimado de 20% de personas ano fue pasado en áreas de trabajo de alto arsénico, resultando en una exposición a arsénico promedio de 25 $\Phi g/m^3$ durante horas de trabajo para los 576 trabajadores reclutados en o después de 1926. Thun et al. estimó que estos trabajadores trabajaron un promedio de tres anos y consecuentemente acumularon 1728 años-persona de exposición a arsénico. Thun et al. estimó, basado sobre el modelo de avalúo de riesgo para arsénico (48FR 1864; Jan. 14, 1983), estas exposiciónes a arsénico justificaría solo 0.77 cánceres del pulmón y consecuentemente no justificaría el exceso de mortalidad de cáncer pulmonar en esta cohorte.

Thun et al. aparentemente baso este estimado sobre el estimado preferido de OSHA de riesgo vitalicio de 40/1000 de una vida de trabajo de 45 años de exposición a 50 $\Phi g/m^3$ de arsénico (48 FR 1890; Jan. 14, 1983), como sigue:

[(1728 PY * (500 Φg/m^3) * (0.25) * (0.2)] / [(45 PY) * (50 Φg/m^3)] * [40/1000]=0.77 cánceres pulmonares.

OSHA ha actualizado este calculo para reflejar el seguimiento adicional de la cohorte hasta 1984. OSHA también ha ajustado el estimado del trabajo persona-años, y ha hecho algunos análisis adicionales para justificar el hecho de que el estimado de Thun et al. del numero de cánceres atribuible a exposición a arsénico representa el último numero después del seguimiento completo en vez de después del seguimiento parcial actualmente disponible, y para incorporar información adicional sobre exposiciónes a arsénico en la cohorte.

Hablando sobre el primer estimado del promedio de trabajo persona-año, Lamm (Ex. 144-8) calculo un promedio de 6.94 anos de trabajo en la planta por miembro de la cohorte que sea mas del doble del valor de tres anos estimado por Thun et al. Para resolver esta discrepancia, OSHA pidió al Dr. Stayner que calculara la duración promedio del trabajo para la cohorte de hombres inicialmente expuestos en o después de 1926 basado sobre el seguimiento hasta 1984. El Dr. Stayner obtuvo una media aritmética de 7.15 anos y una media geométrica de 3.04 anos (Stayner, comunicación personal). Ya que la antigua cifra es muy cercana a la cifra informada por Lamm y la ultima cifra es muy cercana al valor informado por Thun et al., OSHA concluye que Thun et al. debe haber usado el promedio geométrico, mientras que Lamm informó el promedio aritmético. Ya que el promedio es usado para calcular el total de años-persona de exposición informado, OSHA concluye que el promedio aritmético es apropiado para esta aplicación y el promedio geométrico es inapropiado. (El total de año-persona es igual al producto del numero de personas en la cohorte por el promedio aritmético de 7.15 persona a año de promedio geométrico anos de exposición corresponde a un total de años-persona de exposición.) El promedio aritmético de 7.15 anos de exposición corresponde a un total de años-persona de exposición de 7.15 * 606 = 4333 años-persona en la cohorte sobre la cual informo Stayner et al. (Ex. L-140-20), donde 606 es el numero de personas en la cohorte de Stayner et al.

Ahora consideramos los ajustes metodología de Stayner et al. necesitaba justificar el hecho de que el seguimiento de la cohorte actualmente es solo hasta 1984 y consecuentemente esta incompleto. Ya que Thun et al. uso el estimado de riesgo vitalicio para arsénico en su calculo, los 0.77 cánceres representan el ultimo numero de cánceres en esta cohorte después del seguimiento completo, en vez del numero de cánceres hasta 1984. Stayner et al. (Ex. L-140-20) informaron que solo 27% de la cohorte de trabajadores reclutados en o después de 1926 habían muerto después del seguimiento hasta 1984 (162 de 606). Consecuentemente, el estimado del ultimo numero de cánceres pulmonares atribuibles a exposición a arsénico debería ser multiplicando 0.27 para estimar el número de cánceres pulmonares atribuibles a arsénico después del seguimiento hasta 1984.

Considerando después los estimados de exposición a arsénico la exposición a arsénico promedio, de 500 Φg/m^3 en áreas de exposición alta a arsénico que fue usado por Thun et al. en su calculo estuvo basado sobre mediciones de arsénico hechas en 1950. Dos fuentes adicionales de datos sobre

exposiciónes a arsénico también están disponibles: un informe de 1945 por la Universidad de Colorado, División de Higiene Industrial, sobre polvos y emanaciones de planta, incluyendo mediciones de arsénico (citado en Ex. L-140 (23) y Ex.144-8c), y el nivel de arsénico urinario medido en las áreas de alto arsénico desde 1960 a 1980 (Ex. 4-68).OSHA ha revisado los datos de cada una de estas fuentes y usado estos datos para cuantificar las exposiciónes a arsénico en la cohorte.

En 1991, el Dr. Schulte de NIOSH (Ex. 144-8c) uso los datos de exposición de 1945 para estimar la exposición a arsénico promedio en áreas de alto arsénico. Las tablas de datos contenidos en el informe de 1945 proveen valores estimados de exposiciónes de ocho horas a arsénico para 18 grupos de muestra que fueron recogidos en las áreas de operaciones de exposición alta a arsénico de muestreo, mezclado, tostado y calcinado. Los estimados de exposiciónes de turno de trabajo fueron calculados combinando las concentraciones de arsénico obtenidas de muestras a corto termino que fueron recogidas mientras se realizaban ciertas tareas, o en áreas generales donde el trabajador estaba durante el turno de trabajo. Basado sobre estos datos, el Dr. Schulte presento varios medidas sumarias de exposición a arsénico, incluyendo promedios geométricos y aritméticos. Ambos tipos de promedio fueron calculados ponderados y sin ponderar por el numero de trabajadores en cada operación. OSHA ha verificado sustancialmente los resultados de NIOSH para los promedios ponderados, que fueron 936 $\Phi g/m^3$ para la media aritmética ponderada y 157 para la media aritmética ponderada. OSHA también concluye que los medios ponderados son mas apropiados que los medios no ponderados ya que los estimados de exposición general deben tomar en cuenta el numero de trabajadores expuestos a cada nivel (e.g., si 100 trabajadores están expuestos a 100 $\Phi g/m^3$ y un trabajador a 1000 $\Phi g/m^3$, no es razonable asumir una exposición promedio de [100 +1000]/2=550 $\Phi g/m^3$ para la cohorte entera). OSHA también concluye que el promedio aritmético ponderado es una medida sumaria más apropiada para avaluar los riesgos que el promedio geométrico porque el promedio aritmético tiene mayor probabilidad de correlacionarse mas cercanamente con el riesgo de cáncer pulmonar que el promedio geométrico. (Para citar un ejemplo extremo de la irracionabilidad del promedio geométrico en este contexto, si el valor de muestra única es cero, entonces, no empecen los valores de las muestras restantes, el valor del promedio geométrico general es cero). En resumen, basado sobre los datos de Schulte, OSHA concluye que el promedio ponderado de 938 $\Phi g/m^3$ es la medida sumaria más razonable de exposición a arsénico en las áreas de exposición alta a arsénico de los datos de 1945 para propósitos de avalúo de riesgo. Usando el factor de ajuste de respirador de 0.25 introducido por Thun et al. resulta en una exposición promedio de 0.25 * 936 $\Phi g/m^3$ =23 $\Phi g/m^3$.

Cambiando ahora a los datos de arsénico urinario, Thun et al. (Ex. 4-68) señaló que el nivel promedio de arsénico urinario medido en las áreas de arsénico alto de 1960-1980 fueron consistentes con una concentración de arsénico inhalado promedio de 14 $\Phi g/m^3$. Si se asume que la reducción en niveles de arsénico aerosuspendido paralelaron la reducción en niveles de cadmio aerosuspendidos durante el tiempo en estas áreas (esto no requiere asumir que las exposiciónes individuales a cadmio y arsénico fueron proporcionales ya que los trabajadores generalmente se movían entre varias áreas), entonces los datos sobre arsénico urinario pueden ser usados en conjuntamente con los estimados de

exposición a cadmio (Ex. 4-68, Tabla 1) para estimar las exposiciónes a arsénico antes de 1960. Ya que las exposiciónes a cadmio (con ajuste de respirador) en los hornos de calcinado se estiman que sean 0.15 ug/m3 después de 1965, 0.4 $\Phi g/m^3$ entre 1960 y 1964, y 1.5 $\Phi g/m^3$ en anos anteriores, el estimado de exposición a arsénico previo a 1960 en el horno de calcinado se estima entre 14 * 1.5/0.4 = 52.2 $\Phi g/m^3$ y 14 * 1.5/0.15 = 140 $\Phi g/m^3$. Similarmente, ya que las exposiciónes a cadmio estimadas en el arma de tostado fueron 0.6 ug/m3 después de 1950 y 1.0 $\Phi g/m^3$ antes de 1950, las exposiciónes a arsénico en el arma de tostado están estimadas en 14 $\Phi g/m^3$ entre 1950 y 1960, y 14 * 1.0/0.6 = 23.3 $\Phi g/m^3$ antes de 1950. Ya que estos estimados están basado sobre niveles urinarios, reflejan lo que en actualidad fue inhalado y no requieren ajuste adicional para uso de respirador.

En resumen, OSHA ha desarrollado tres series de estimados de exposición a arsénico en áreas de exposición alta para el periodo anterior a 1960. Después de ajustar para el uso de respirador, estos estimados son: 125 $\Phi g/m^3$ basado sobre datos de monitoreo de 1950, los cuales fueron usados por Thun et al. para cuantificar la exposición a arsénico; 234 $\Phi g/m^3$ basado sobre los datos de maestreo de 1945; y entre 14 $\Phi g/m^3$ y 140 $\Phi g/m^3$ basado sobre cambios durante el tiempo en exposiciónes a cadmio y niveles de arsénico urinario medidos entre 1960 y 1980.

Señalamos que el estimado original con ajuste de respirador de exposición a arsénico de 125 $\Phi g/m^3$ hecho por Thun et al. está dentro del alcance de los otros estimados sumariados en el párrafo anterior. Si este estimado de exposición a arsénico es retenido y los años-persona de exposición a arsénico son ajustados según explicado anteriormente y el factor de 0.27 esta añadido para justificar el factor que la mayoría de los miembros de la cohorte aún vivían al final del seguimiento mas reciente, el estimado resultante del numero de muertes de cáncer en la cohorte para 1964 atribuible a exposición a arsénico se vuelve

[(4333PY) * (125 $\Phi g/m^3$) * 0.2] / [(45 PY) * (50 $\Phi g/m^3$)] * [40/1000] * 0.27 = 0.52 muertes por cáncer pulmonar.

Aun si se usara los mas altos estimados de OSHA de exposición promedio a arsénico (234 $\Phi g/m^3$), en vez de 125 $\Phi g/m^3$, el numero estimado de muertes por cáncer pulmonar atribuible a arsénico es 0.97. De la otra mano, Stayner et al. observaron 24 muertes por cáncer pulmonar y un exceso general de ocho (incluyendo un exceso de 11 entre no hispanos solamente).Por lo tanto, aun si el análisis de OSHA difiere del de Thun et al. en varios respectos, la conclusión general es la misma: Es improbable que el arsénico justifique el exceso de muertes por cáncer pulmonar observado en la cohorte, o aun para una proporción substancial de ese exceso.

Cualquier error en el estimado de uso de respirador resultara en incertidumbre en el estimado de exposición a arsénico para aquellos miembros de la cohorte que fueron empleados en áreas de alta exposición alta a arsénico. Si se subestima la exposición a arsénico, la contribución del arsénico al exceso de muertes por cáncer pulmonar seria subestimada. Si por otra parte la exposición a arsénico fue subestimado la contribución de arsénico al riesgo de exceso de cáncer será subestimado. Según

discutido en la sección V sobre efectos de salud, OSHA es de la opinión que los Drs. Thun y Smith hicieron estimados razonables de las exposiciónes de arsénico y cadmio, pero se da cuenta de que la certidumbre actual de los estimados nunca sera conocida.

El Dr. Schulte de NIOSH (Ex. 144-8C) señaló tres factores que indican que las concentraciones promedio derivadas de los datos de monitoreo de 1945 antes mencionados pueden ser sobrestimados substanciales de la exposición a arsénico actual.

Primero, el informe de 1945 establece que tres de los departamentos con las concentraciones de arsénico mas altas (trituración, incluyendo descargado; Godfrey Roasters; y las cuartos de recuperación de polvo) "en anos recientes han operado alrededor de un mes en cada dos o tres." El TWA debe ser multiplicado por 0.5 o 0.33 para estimar el promedio de exposición a arsénico actual para tomar en cuenta este patrón de trabajo. Segundo, cargar y descargar carros de ferrocarril esta entre los trabajos con la mas exposición alta, pero no solo se hace estos trabajos intermitentemente, deberían ser igualados con promedios departamentales a través de los departamentos donde ocurre potencialmente exposición a arsénico. Tercero, no se hizo muestreo de tamaño de partícula durante los estudios de 1944 y 1945. Muchas de las muestras tomadas fueron de polvo, y así una porción de la muestra era de tamaño no respirable. Esto es especialmente cierto en trabajos que envuelven cargado y descargado, lo cual incluye algunos de los más altos valores de arsénico.

El Dr. Thun (ex. L-140-23) cita dos razones adicionales de por que la exposición a arsénico estimada promedio de 500 $\Phi g/m^3$ puede ser un sobreestimado substancial. Una es que un estimado de la exposición promedio derivada de los datos de arsénico urinario es tan mas baja. La otra es el hecho de que los trabajos con exposición alta a arsénico con frecuencia estaban ocupados por empleados a corto termino que no fueron incluidos en este estudio y cuyas exposiciónes a arsénico, por lo tanto, no afectaron sus resultados.

El Dr. Lamm (Ex. 144-8) disputo cada uno de los factores usados por Thun et al. para estimar las exposiciónes a arsénico en esta cohorte. Lamm propone un valor de alcance medio de 8,700 ug/m3 (representando simplemente la mitad de la más alta medición registrada), o 2,650 ug/m3 (obtenido mediante la exclusión del mas alto nivel y tomando el alcance medio de otros niveles altos"). OSHA considera que el promedio aritmético ponderado usado en sus análisis para estimar las exposiciónes de los datos de 1945 es un enfoque científico más apropiado que el uso Lamm del alcance medio de ciertos "altos niveles". Ya que hay otros datos disponibles que indican niveles más bajos de arsénico y debido al potencial para sobreestimacion de la exposición a arsénico según descrita por los Drs. Thun y Schulte, OSHA considera que, a la extensión en que los estimados de 936 $\Phi g/m^3$ basado sobre los datos de 1945 están cerrados, es más probable que sobreestime en vez de subestimar las exposiciónes a arsénico.

El Dr. Lamm también cuestiono el estimado de Thun et al. de que el 20% de los años-persona de exposición fueron pasados en áreas de alta exposición a arsénico, citando que los controles en su estudio de control de caso pasaron "mas de dos tercios de su tiempo (68%) en las áreas de alto cadmio." No obstante, Thun (Ex. L-140-23) explica que el y sus co-investigadores usaron varias fuentes de información al hacer este estimado.

La fuente primaria de información fueron los datos de biomonitoreo que dieron números de departamento, y así pudieron ser usados para estimar el porciento de tiempo pasado en áreas de alto arsénico. También usamos información provista en la tesis doctoral de Jeffrey Lee, que incluye información sobre asignaciones de turno. El estimado de 20% fue discutido con el Dr. Lowell White de ASARCO y con el Sr. Ernie Lovato, presidente de United Steelworkers Local 557, quien confirmó el estimado de 20%. Finalmente, las anotaciones de personal mostrando asignaciones de turno de dos semanas fueron revisadas para ver si estas confirmaban el estimado de 20%.

El Dr. Thun también señaló que la cifra de 68% de Lamm no contradice este estimado porque, primero, la cifra de Lamm es para áreas de alto cadmio, no áreas de alto arsénico y segundo, la cifra de Lamm esta derivada de una pequeña muestra de trabajadores de su estudio de control de caso (que comprendía solo 12% de la cohorte).

La ADry Color Manufacturers' Association (DCMA)@ comento que Thun et al. subestimo el porcentaje de la fuerza de trabajo expuesta a "áreas de trabajo" de alto arsénico asumiendo que solo 20% estuvieron expuestos cuando en realidad todos estaban expuestos porque las posiciones a nivel de entrada estaban en estas áreas de exposición alta (Ex. 120). Este comentario parece estar basado en concepciones equivocadas en relación a lo que la cifra de 20% se supone que represente. Representa el porciento de años-persona pasados en áreas de alta exposición a arsénico, no el porciento de trabajadores que alguna vez trabajaron en estas áreas. Aun si DCMA estuviera correcta en su reclamación de que 100% de los trabajadores estaban expuestos en áreas de alto arsénico, esto en modo alguno contradice el estimado de 20% hecho por Thun et al.

El Dr. Lamm contiende que el "contenido de arsénico de los finos usados como suministro antes de 1940 eran considerablemente mas altos que los usados después de 1940" (Ex. 144-7B). Lamm presenta una gráfica de arsénico medio en el suministro desde 1926 al 1958 (Ex. 144-7, Figura 5) que indica que los niveles eran de dos a tres veces tan alto entre 1926 y 1940 como entre 1940 y 1958 Sin embargo, Thun (Ex. 33) presenta una gráfica de total de libras de arsénico procesadas por ano entre 1924 hasta 1958 que no indica tendencia particular después de 1926. De hecho, la cantidad mas alta de arsénico procesado entre 1927 hasta 1958 parece haber ocurrido en 1953. La falta de una diferencia en cantidad de arsénico procesado durante los dos periodos de tiempo esta corroborado por la Tabla 8 en Lamm et al. (Ex. 144-7) que indica que el promedio de arsénico producido fue 5,150 kg/año entre 1928 y 1940 y 4,356 kg/año entre 1941 y 1958. OSHA cree que esto es cuestionable en lo que respecta a la cantidad de arsénico procesado o si la concentración de arsénico el mineral es un mejor indicador de las exposiciónes de los trabajadores. Parece razonable que la cantidad de polvo fugitivo presente fuera probable que estuviera relacionado a la cantidad total del mineral procesado y no al contenido de arsénico. Si fuera así, entonces la cantidad total de arsénico procesado es probable que fuera un mejor predictor de la cantidad total de arsénico liberado al aire. Como máximo, estos datos no sugieren una gran diferencia entre las concentraciones de arsénico en el área entre 1926-1940 y post-1940. Así, OSHA encuentra que el argumento del Dr. Lamm es menos preciso y concuerda con la conclusión del Dr. Thun de que "estos datos [sobre la cantidad de arsénico procesado por ano] no apoyan la hipótesis de que la contaminación de arsénico era marcadamente mas alta desde 1926-1940 que a partir de entonces" (Ex. 33).

El Dr. Lamm indica que el cálculo, basado sobre historiales de trabajo computarizados suplidos por NIOSH, un empleo promedio de miembros de la cohorte Thun de 6.94 años según opuesto a los tres anos usados por Thun et al. en sus cálculos de arsénico. Según explicado anteriormente, basado sobre el seguimiento hasta 1984, el Dr. Stayner de NIOSH recientemente cálculo un promedio aritmético de duración de empleo de 7.15 anos que concuerda substancialmente con el valor calculado por el Dr. Lamm. Esta cifra de 7.15 anos fue incorporada por OSHA a sus cálculos según descrito anteriormente.

Finalmente, el Dr. Lamm sostiene que Thun et al. estaban errados al reducir las exposiciónes por 75% para explicar el uso de respirador. Lamm arguye que el uso de respirador no fue considerado en el avalúo de riesgo de OSHA de arsénico y por lo tanto no usar un factor de reducción de respirador seria equivalente a asumir que la protección del respirador en esta cohorte era comparable al de las cohortes sobre las cuales se baso el avalúo de riesgo de arsénico de OSHA.

Pero OSHA se baso principalmente sobre los datos de los fundidores de cobre de Anaconda, Montana, y de Tacoma, Washington, en su avalúo de riesgo para arsénico. Las exposiciónes a arsénico en la fundición de Tacoma fueron estimadas de mediciones de arsénico urinario y basado sobre correlaciones de mediciones de aire y niveles de arsénico urinarios recopilados de trabajadores que no usaron respiradores durante el tiempo en que los datos fueron recopilados (48 FR 1878, Jan. 14, 1983.) Los niveles de aire estimados de tales mediciones reflejarían así las dosis actuales inhaladas y corrección adicional para el uso de respirador no seria apropiado. Según establecido por OSHA en conexión con la regla final de arsénico, "ellos [estimados de exposición en la fundición de Tacoma basado sobre datos de arsénico urinario] toman en cuenta la protección ofrecida por los respiradores que se usaba a veces." (48 FR 1887, Jan. 14, 1983).

El uso de respirador también fue justificado en algunos análisis de datos de la fundición Anaconda: "Debido a que los respiradores generalmente se usaron en áreas de exposición alta, Lubin et al. redujo el nivel de exposición asignado a 1.13 mg/m3 en la categoría de exposición alta para algunos de sus análisis multivariado" (48 FR 1870, Jan. 14, 1983). Mas aun, algunos de los avalúos de riesgos de los datos de la fundición Anaconda sobre los cuales OSHA se baso omitió datos de la categoría de exposición alta (Ex. 206 ref. in 48 FR 1864, Jan.14, 1983). Esto constituye una corrección de facto para uso de respirador, porque el grupo con mayor probabilidad de haber usado respiradores no fueron incluidos en el análisis.

De la otra mano, los estimados de exposición en el estudio epidemiológico de la fundición Anaconda por Higgins et al. no incluyó ajustes para uso de respirador porque los autores no creyeron que tales ajustes fueran apropiados. Así, algunos de los avalúos de riesgo citados por OSHA incluyeron ajustes para uso de respirador y al menos uno no lo incluyó. Los estimados de riesgo vitalicio debidos a exposición a arsénico preferidos por OSHA fueron consistentes con los estimados hechos de estudios citados anteriormente en los cuales se hizo ajustes para uso respiratorio fueron ya sea hechos o juzgados no ser apropiados.

También debe señalarse que, al igual que los estimados de exposición a arsénico hechos en la fundición de arsénico de Tacoma basados sobre datos urinarios, estimados de exposición a arsénico en la fundición de cadmio en Colorado basado sobre los datos de arsénico urinario (discutidos anteriormente en esta sección) no requieren ni emplean ajuste de respirador alguno. No obstante, los estimados de exposición a arsénico derivados de estos datos fueron generalmente más bajos que los estimados hechos de otros tipos de datos para los cuales el ajuste para uso de respirador se considero necesario y por lo tanto, se empleo.

Después de la revisión y modificación del análisis de Thun et al. del efecto potencial del arsénico y la consideración de los puntos anteriores, OSHA concluye que la contención del Dr. Lamm de que Dr. Thun et al. subestiman seriamente el impacto potencial del arsénico sobre el cáncer pulmonar en esta cohorte no es convincente. El estimado preferido de OSHA del número esperado de muertes por cáncer pulmonar debido a arsénico en los estudios de la cohorte por Stayner et al., los cuales fueron inicialmente expuestos en 1926 o después, es 0.52 de un total de 24 que han sido observados. Más aun, basado sobre su análisis descrito anteriormente, OSHA cree que es improbable que el número pudiera ser substancialmente mayor que su valor preferido.

Potencial de confusión por fumar en la cohorte Thun

En adición a la exposición a arsénico, el fumar tabaco es también un factor de riesgo para cáncer del pulmón en la cohorte Thun. Según explicado por el Dr. Thun en su testimonio sobre la regla propuesta (Ex. 33), la información sobre fumar estuvo disponible de 43% de los trabajadores en el estudio. Esta información fue recopilada por la compañía en 1982 usando un cuestionario enviado por correo a los trabajadores sobrevivientes o al pariente más próximo de los trabajadores fallecidos y usando expedientes médicos. El cuestionario preguntaba sobre las edades de comenzar y dejar de fumar y la cantidad usual fumada. El Dr. Thun comparo los hábitos de fumar de los trabajadores del cadmio desde el 1ero de julio de 1965 a los hábitos de fumar de varones blancos en EEUU en 1965 según determinado por un AHealth Interview Survey (HIS)@ del ANational Center for Health Statistics@. La Tabla VI-13 fue usada por el Dr. Thun para resumir estos datos. Esta tabla compara los hábitos de fumar de trabajadores hispaños y no hispaños separadamente de los hábitos de fumar de los varones blancos en EEUU.

TABLA VI-13.- Hábitos de fumar entre trabajadores hispaños y no hispaños y entre varones blancos de la población general de EEUU

Grupo	tumores con y sin antecedentes	fumadores aceptables		
		<15	15-24	>25
U.S. Varones.....	48.5	13.3	24.1	14.1
Trabajadores de Cadmio:				

Hispaños.....	43.7	31.0	20.7	4.6
No-Hispaños.....	50.9	13.5	21.5	14.1

Fuente: Thun (Ex. 33).

Aunque el Dr. Thun advirtió que la información sobre fumar fue recopilada diferentemente de los trabajadores de cadmio que en HIS de 1965 y por lo tanto puede no ser comparable, el patrón de fumar para no hispaños es muy similar a los hábitos de fumar en varones blancos de EEUU en general. Estos datos no sugieren que las diferencias en hábitos de fumar pudieran haber justificado el exceso de 11 muerte por cáncer del pulmón (SMR = 211, $p < 0.001$) observado por *Stayner et al*. (Ex. L-140-20) entre hispaños. Si algo, sugiere que los indices de fumar pudieron haber sido ligeramente más bajos entre no-hispaños que en el grupo de referencia de varones blancos de EEUU usado por *Stayner et al.* que pudieran causar que el efecto del cadmio fuera subestimado en el análisis de cuadro vitalicio.

Los datos sobre fumar en hispanos en la Tabla VI-13 indican que los trabajadores hispanos tenían mayor probabilidad de ser fumadores actuales, pero fumaban menos cigarrillos al día. El Dr. Thun señalo que este patrón es típico de los hombres mejicano-americanos. El Dr. Thun también señalo que varios estudios han mostrado bajos índices de cáncer pulmonar entre hispanos en el suroeste", y "en *Denver* entre 1969-1971, los varones hispanos tenían menos de la mitad (0.41) la incidencia de cáncer pulmonar comparado con otros blancos". Así la mortalidad mas baja de cáncer pulmonar entre hispanos hallada en este estudio es consistente con los indices generalmente mas bajos entre hombres mejicano-americanos. Estos hallazgos apoyan el uso de varones blancos de EEUU como la población de referencia para no hispanos en este estudio según fue usado por *Stayner et al.* en su análisis de cuadro vitalicio, pero sugiere que esta población de referencia tiene un índice de trasfondo mas alto de cáncer pulmonar que la población de hispanos en este estudio. Esto pudiera haber causado que *Stayner et al*. subestimaran el efecto de cadmio entre los hispanos en su análisis de cuadro vitalicio.

Según señalado por *Stayne et al.* (Ex. L-140-20), los procedimientos de modelado que ellos usaron basados sobre la regresión *Poisson* y la regresión *Cox* reducen grandemente el potencial confusor de fumar cigarrillos. Esto es porque estos procedimientos de modelado se fundamentan sobre comparaciones internas dentro de la cohorte antes que sobre comparaciones con una población de control externa. Consecuentemente, para que el fumar cause confusión en este análisis, uno tendría que proponer que los hábitos de fumar variaron entre categorías de exposición usadas en el análisis, lo que parece improbable. "Más aún, el Dr. Thun mostró (Ex. 33) que el porciento de hispanos, lo que puede estar actuando como una sustitución parcial para humo de cigarrillo, estuvo equitativamente representado en los grupos de baja, mediana, y alta exposición a cadmio.

En resumen, los datos de fumar que están disponibles indican que los patrones de fumar entre los no hispanos en esta cohorte fueron comparables con los de los varones blancos de EEUU en general y por lo tanto no pueden explicar el exceso significativo de cánceres pulmonares entre no hispanos en esta cohorte. El patrón de fumar entre hispanos y la cohorte indico que los fumadores hispanos tendían a fumar menos que los varones blancos de EEUU. Este patrón es consistente con los indices de fumar generalmente mas bajos entre los hombres mejicano-americanos y puede explicar al menos parcialmente los indices de cáncer pulmonar mas bajos observados entre los hispanos en este estudio.

Ni en hispanos ni en no hispanos los datos de fumar indican una prevalencia mas alta de lo normal de fumar que lo que justificaría el índice de mortalidad de cáncer pulmonar observado en esta cohorte. Más aún, si el índice de fumar en esta población hubiera sido diferente de lo esperado entre cualquier mezcla comparable de hispanos y no hispanos, tales diferencias seria improbable que afectaran el análisis estadístico conducido por *Stayner et al.* que no hizo uso de una población de control externo.

Resumen de la revisión de OSHA de los confusores potenciales en la cohorte Thun

OSHA ha considerado cuidadosamente la evidencia en relación a si el exceso de cánceres pulmonares en la cohorte Thun puede ser atribuible a la exposición a arsénico, y particularmente a exposición a arsénico antes de 1940. El análisis presentado por el Dr. Schulte de NIOSH demuestra que la mortalidad aumentada de cáncer pulmonar en esta cohorte no esta confinada a los trabajadores inicialmente empleados antes de 1940. Similarmente, los resultados obtenidos por