ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO
DEPARTAMENTO DEL TRABAJO Y RECURSOS HUMANOS
ADMINISTRACIÓN DE SEGURIDAD Y SALUD OCUPACIONAL DE PUERTO RICO

Exposición Ocupacional a Cromo Hexavalente

(Regla Final) (Preámbulo)

Partes: 4 OSH 1910, 10 OSH 1926, 12 OSH 1915-18
71 FR No. 39 – 28 de febrero de 2006
Expedientes del Departamento de Estado: Núm. 7171, 7170, 7169

Federal Register / Vol. 71, No. 39 / Tuesday, February 28, 2006 / Rules and Regulations
Registro Federal / Vol. 71, Núm. 39 / martes 28 de febrero de 2006 / Reglas y Reglamentos

Departamento del Trabajo
Administración de Seguridad y Salud Ocupacional
29 CFR Partes 1910, 1915, 1917, 1918, and 1926

[Docket No. H054A]
RIN 1218-AB45

Exposición Ocupacional a Cromo Hexavalente; Regla Final

RESUMEN: La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) está enmendando la norma actual que limita la exposición ocupacional al cromo hexavalente [Cr(VI)]. OSHA ha determinado, a base de la mejor evidencia actualmente disponible que bajo el actual límite permisible de exposición para Cr(VI), los trabajadores enfrentan un riesgo significativo de desmejoramiento físico en su salud. La evidencia en los expedientes para esta propuesta de reglamentación indica que los trabajadores expuestos a Cr(VI) están en un mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. Los expedientes también indican que la exposición ocupacional al Cr(VI) puede resultar en asma y daños a las epiteliales nasales y la piel.

La regla final establece un límite ponderado promedio calculado en tiempo de 8 horas (TWA) de 5 microgramos de Cr(VI) por metro cúbico de aire (5 $\mu g/m^3$). Esto es una reducción considerable del PEL anterior de 1 miligramo por 10 metros cúbicos de aire (1 $mg/10\ m^3$, ó 100 $\mu g/m^3$) informados como CrO_3, lo que es equivalente a un límite de 52 $\mu g/m^3$ como Cr(VI). La regla final también contiene disposiciones complementarias para la protección de los trabajadores, como requisitos para la determinación de exposición, métodos preferidos de control de exposición, incluyendo un cumplimiento alterno para un pequeño sector para el cual el nuevo PEL no es viable, protección respiratoria, vestimenta y equipo de protección, áreas y prácticas de higiene, vigilancia médica, mantenimiento de expedientes y fechas de inicio que incluyen cuatro años para la implementación de controles de ingeniería para cumplir con el PEL.

La norma final reglamenta a la industria general, la industria de la construcción y los astilleros por separado para ajustar los requisitos a las circunstancias particulares en cada uno de esos sectores.

El PEL establecido por esta regla reduce significativamente el riesgo significativo que representa para los trabajadores la exposición ocupacional al Cr(VI) utilizando en su máxima extensión lo tecnológica y económicamente viable.

FECHAS: Esta regla final será efectiva a partir del 30 de mayo de 2006. Las fechas de inicio para disposiciones específicas están incluidas en Sec. 1910.1026(n) para la industria general; Sec. 1915.1026(l) para astilleros; y Sec. 1926.1126(l) para construcción. Sin embargo, las partes afectadas no tienen que cumplir con los requisitos de recopilación de información en la regla final hasta que el Departamento del Trabajo publique en el "Federal Register" los números de control asignados por la Oficina de Administración y Gerencia (OMB, por sus siglas en inglés). La publicación de los números de control notifica al público que la OMB ha aprobado estos requisitos de recopilación de información de acuerdo a la Ley de Simplificación de Papeleo de 1995 ("Paperwork Reduction Act").

DIRECCIONES: En cumplimiento con 28 U.S.C 2112(a), la Agencia designa al Procurador Auxiliar de Salud y Seguridad Ocuapcional, Oficina del Procurador, Salón S-4004, Departamento del Trabajo de Estados Unidos, 200 Constitution Avenue, NW., Washington, DC 20210, como el destinatario de peticiones para la revisión de estas normas.

PARA MAYOR INFORMACION: Sr. Kevin Ropp, Director, Oficina de Comunicaciones de OSHA, Salón N-3647, Departamento del Trabajo de Estados Unidos, 200 Constitution Avenue, NW. Washington, DC 20210; teléfono (202) 693-1999.

INFORMACION COMPLEMENTARIA: La siguiente tabla de contenido indica la estructura del preámbulo de las normas finales. Este preámbulo contiene una descripción detallada de las obligaciones legales de OSHA, los análisis y lógica en apoyo a la determinación de la Agencia, incluyendo un resumen de, y en respuesta de los comentarios y datos sometidos durante la propuesta de reglamentación.

I. General

II. Autoridad legal pertinente

III. Eventos que conducen a la norma final

IV. Propiedades químicas y usos industriales

V. Efectos en la salud

A. Absorción, distribución, reducción metabólica y eliminación

1. Acumulación y despejamiento de Cr(VI) inhalado del tracto respiratorio
2. Absorción de Cr(VI) inhalado en el flujo sanguíneo
3. Absorción dérmica de Cr(VI)
4. Absorción de Cr(VI) por vía oral
5. Distribución de Cr(VI) en el cuerpo
6. Reducción metabólica de Cr(VI)
7. Eliminación de Cr(VI) del cuerpo
8. Modelado farmacocinético de base fisiológica
9. Resumen

B. Efectos carcinogénicos

1. Evidencia de los trabajadores de producción de cromato
2. Evidencia de los trabajadores de producción de pigmentos de cromato
3. Evidencia de los trabajadores en el enchapado de cromo
4. Evidencia de los soldadores de acero inoxidable
5. Evidencia de los trabajadores de ferrocromo
6. Evidencia de los trabajadores en industrias de otros sectores
7. Evidencia de los estudios experimentales en animales
8. Consideraciones mecánicas

C. Efectos respiratorios no relacionados con el cáncer

1. Irritación nasal, ulceraciones en el tejido nasal y perforaciones del tabique nasal
2. Asma ocupacional
3. Bronquitis
4. Resumen

D. Efectos dérmicos

E. Otros efectos en la salud

VI. Evaluación cuantitativa de riesgo

A. Introducción

B. Selección del estudio

1. Cohorte de Gibb
2. Cohorte de Luippold
3. Cohorte de Mancuso
4. Cohorte de Hayes
5. Cohorte de Gerin
6. Cohorte de Alexander
7. Estudios seleccionados para la evaluación cuantitativa de riesgo

C. Evaluaciones cuantitativas de riesgo basadas en la cohorte de Gibb

1. Evaluaciones de riesgo de Environ
2. Evaluación de riesgo del Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, por sus siglas en inglés)
3. Evaluación de riesgo de exponentes
4. Resumen de evaluaciones de riesgo basadas en la cohorte de Gibb

D. Evaluaciones cuantitativas de riesgo basadas en la cohorte de Luippold

E. Evaluaciones cuantitativas de riesgo basadas en las cohortes de Mancuso, Hayes, Gerin y Alexander

1. Cohorte de Mancuso
2. Cohorte de Hayes
3. Cohorte de Gerin
4. Cohorte de Alexander

F. Resumen de los estimados de riesgo a base de las cohortes de Gibb y Luippold y cohortes adicionales

G. Asuntos e incertidumbres

1. Incertidumbre relacionada con la exposición de los trabajadores a Cr(VI)
2. Incertidumbre del modelo, límite de exposición, y efectos del índice de dosis
3. Influencia del fumar, raza, y efecto de la supervivencia en trabajadores saludables
4. Idoneidad de los estimados de riesgo para exposiciones a Cr(VI) en otras industrias

H. Conclusiones

VII. Significancia del riesgo

A. Desmejoramiento en la salud física

1. Cáncer pulmonar
2. Desmejoramientos no relacionados con cáncer

B. Evaluación de riesgo

1. Riesgo de cáncer pulmonar basado en la cohorte de Giba

2. Riesgo de cáncer pulmonar basado en la cohorte de Luippold
3. Riesgo de desmejoramientos no relacionados con cáncer

C. Significancia y reducción del riesgo

VIII. Resumen del análisis económico final y análisis de flexibilidad reglamentaria

IX. Revisión de OMB bajo la Ley de Simplificación de Papeleo de 1995

X. Federalismo

XI. Planes estatales

XII. Mandatos no presupuestados

XIII. Protección de los niños contra riesgos de salud y seguridad ambiental

XIV. Impactos ambientales

XV. Resumen y explicación de las normas

(a) Alcance
(b) Definiciones
(c) Límite de exposición permisible (PEL)
(d) Determinación de exposición
(e) Áreas reglamentadas
(f) Métodos de cumplimiento
(g) Protección respiratoria
(h) Vestimenta y equipo de protección de trabajo
(i) Areas y prácticas de higiene
(j) Orden y Limpieza
(k) Vigilancia médica
(l) Comunicación de los riesgos de cromo a los empleados
(m) Mantenimiento de expedientes
(n) Fechas

XVI. Autoridad y firma

XVII. Normas finales

I. General

Esta regla final establece un límite de exposición permisible (PEL) de 5 microgramos de Cr(VI) por metro cúbico de aire (5 $\mu g/m^3$) un tiempo ponderado promedio de 8 horas (TWA) para todos los compuestos de Cr(VI). Luego de considerar toda la evidencia y comentarios sometidos durante esta propuesta de reglamentación, OSHA ha tomado la determinación final de que un PEL de 5 $\mu g/m^3$ es necesario para reducir los riesgos significativos a la salud que representan las exposiciones ocupacionales a Cr(VI); es el nivel más bajo que es tecnológica y económicamente viable para las industrias impactadas por esta regla. Una explicación completa de la lógica de OSHA para establecer este PEL se presenta en las siguientes secciones del preámbulo: V (Efectos en la salud), VI (Evaluación cuantitativa de riesgo), VII (significancia del riesgo), VIII (Resumen del Análisis Económico Final y el Análisis de Flexibiildad Reglamentaria) y XV (Resumen y explicación de la norma, párrafo (c), Límite de exposición permisible).

OSHA está estableciendo tres normas por separado que cubren las exposiciones ocupacionales a Cr(VI) para: industria general (29 CFR 1910.1026); astilleros (29 CFR 1915.1026) y construcción

(29 CFR 1926.1126). Además del PEL, estas tres normas incluyen disposiciones suplementarias para la determinación de exposición, métodos de cumplimiento, protección respiratoria, vestimenta y equipo de protección de trabajo, áreas y prácticas de higiene, vigilancia médica, comunicación de riesgos de Cr(VI) a los empleados, mantenimiento de expedientes y fechas de cumplimiento. La norma para industria general tiene disposiciones adicionales para áreas reglamentadas y orden y limpieza. El resumen y explicativa de este preámbulo (Sección XV, párrafos (d) al (n)) incluyen una discusión completa de las bases para incluir estas disposiciones en las normas finales.

Varios cambios significativos se hicieron a la regla propuesta del 4 de octubre de 2004 como resultado del análisis de OSHA de los comentarios y datos recibidos durante el período de comentarios y vistas públicas. Los cambios grandes se resumen a continuación y se discuten completamente en la Sección de resumen y explicación de este preámbulo (Sección XV)

Alcance. Como se propuso, las normas aplican a las exposiciones ocupacionales a Cr(VI) en todas las formas y compuestos con excepciones limitadas. OSHA ha tomado una determinación final para excluir de la cobertura de estas normas finales las exposiciones que ocurren en la aplicación de plaguicidas que contienen Cr(VI) (e.g., el tratamiento de madera con preservativos). Estas exposiciones ya están cubiertas por la Agencia de Protección Ambiental. OSHA también está excluyendo las exposiciones a cemento Portland y las exposiciones en escenarios de trabajo donde el patrono tiene datos objetivos que demuestran que un material que contiene cromo o un proceso, operación o actividad específica que involucra cromo no puede liberar polvos, emanaciones o nieblas de Cr(VI) en concentraciones en o sobre 0.5 $\mu g/m^3$ bajo cualquier condición de uso esperada. OSHA cree que el peso de la evidencia en esta reglamentación demuestra que el riesgo primario en estos dos escenarios de exposición puede ser efectivamente atendido a través de las normas existentes de OSHA para el equipo de protección personal, higiene, comunicación de riesgo y los PELs para el cemento Portland o particulados que de otro modo no estén reglamentados (PNOR).

Límite de exposición permisible. OSHA propuso un PEL de 1 $\mu g/m^3$, pero ahora ha determinado que un PEL de 5 $\mu g/m^3$ es el nivel más bajo que es tecnológica y económicamente viable.

Determinación de exposición. OSHA no incluyó una disposición para la determinación de exposición en las normas propuestas para astilleros y la construcción, razonando que la obligación de cumplir con el PEL propuesto implícitamente necesitaría un monitoreo basado en desempeño por el patrono para asegurar el cumplimiento con el PEL. Sin embargo, OSHA se convenció por argumentos presentados durante la propuesta de reglamentación de que es necesario un requisito explícito para la determinación de exposición para asegurar que las exposiciones de los empleados se caractericen adecuadamente. Por lo tanto, OSHA ha incluido una disposición sobre determinación de exposición para la industria general, astilleros y construcción en la regla final. Para proveer flexibilidad adicional en la caracterización de las exposiciones de los empleados, OSHA está permitiendo que los patronos escojan entre una opción de monitoreo programado y una opción basada en el desempeño para tomar determinaciones de exposición.

Métodos de cumplimiento. Bajo la regla propuesta, los patronos utilizarían controles de ingeniería y prácticas de trabajo para lograr el PEL propuesto, a menos que el patrono pueda demostrar que tales controles no son viables. En la regla final, OSHA ha conservado esta

excepción, pero ha añadido una disposición que requiere que los patronos sólo utilicen controles de ingeniería y de prácticas de trabajo para reducir o mantener las exposiciones de los empleados a 25 $\mu g/m^3$ al pintar naves aéreas o piezas grandes de naves aéreas en la industria aeroespacial en la medida en que tales controles sean viables. El patrono debe entonces complementar estos controles de ingeniería con protección respiratoria para lograr el PEL. Como se discutirá más ampliamente en el Resumen de análisis económico final y Análisis de Flexibilidad Reglamentaria (Sección VIII) y el Resumen y explicación (Sección XV), OSHA ha determinado que este es el nivel más bajo que se puede lograr a través de solamente el uso de controles de ingeniería y de prácticas de trabajo para estas operaciones limitadas.

Orden y Limpieza. En la regla propuesta, los métodos de limpieza, como palear, barrer y cepillar, se prohibieron, a menos que fueran los únicos medios efectivos disponibles para limpiar superficies contaminadas con Cr(VI). La norma final ha modificado esta prohibición para hacer claro que sólo se prohíbe el paleado, barrido y cepillado en seco, de modo que pueda permitirse un efectivo paleado, barrido y cepillado en mojado. OSHA también está añadiendo una disposición que permite el uso de aire comprimido para remover Cr(VI) cuando no es viable un método alterno.

Vigilancia médica. Según se ha propuesto y como prosigue en estas normas finales, se requiere proveer vigilancia médica a los empleados que experimenten señales o síntomas de los efectos adversos en la salud relacionados con la exposición a Cr(VI), o expuestos en una emergencia. Además, para la industria general, los empleados expuestos sobre el PEL, durante 30 días o más durante el año deben haber sido provistos de vigilancia médica. En la norma final, OSHA ha cambiado la activación para la vigilancia médica a exposición sobre el nivel de acción (en lugar del PEL) durante 30 días al año para tomar en cuanta los riesgos existentes bajo el nuevo PEL. Esta disposición también se ha extendido a las normas para astilleros y construcción, ya que ahora se requerirá que estos patronos realicen una determinación de exposición y por lo tanto sean capaces de determinar cuáles empleados están expuestos sobre el nivel de acción durante 30 días o más al año.

Comunicación de riesgos. En la norma propuesta, OSHA especificó el rótulo para la delimitación de las áreas reglamentadas en la industria general y la etiqueta para la vestimenta o equipo de trabajo contaminados y los desperdicios y escombros contaminados con Cr(VI). La norma propuesta también hace lista de los varios elementos que se cubrirán en el adiestramiento de los empleados. Para simplificar los requisitos bajo esta sección de la norma final y reducir la confusión entre esta norma y la norma de comunicación de riesgos, OSHA ha eliminado el requisito de rótulos y etiquetas especiales, y la especificación de los elementos del adiestramiento de empleados. En su lugar, la norma final requiere que los rótulos, etiquetas y adiestramiento cumplan con la norma de comunicación de riesgos (29 CFR 1910.1200). Los únicos elementos de adiestramiento adicionales requeridos en la regla final son los relacionados específicamente al contenido de las normas finales de Cr(VI). Mientras que las normas finales han eliminado lenguaje en las disposiciones sobre la comunicación de riesgos para hacerlas más consistentes con la actual norma de comunicación de riesgos de OSHA, la obligación de los patronos de identificar las áreas reglamentadas (donde se requieran áreas reglamentadas), etiquetar los desperdicios y vestimentas contaminadas con Cr(VI) y adiestrar sobre los riesgos de Cr(VI) no se ha modificado.

Mantenimiento de expedientes. En las normas propuestas para astilleros y la construcción no había requisitos de mantenimiento de expedientes de exposición, dado que no había un requisito

para la determinación de exposición. La norma final ahora requiere una determinación de exposición para los astilleros y la construcción, y por lo tanto, OSHA también ha añadido disposiciones para expedientes de exposición que se conservarán en estas normas finales. De acuerdo con su intención de ser consistente con la norma de comunicación de riesgos, OSHA ha eliminado el requisito de expedientes de adiestramiento en las normas finales.

Fechas. En la norma propuesta, la fecha de efectividad de la norma era 60 días después de la fecha de publicación; la fecha de inicio para todas las disposiciones, excepto los controles de ingeniería era 90 días después de la fecha de efectividad; y la fecha de inicio para los controles de ingeniería era dos años después de la fecha de efectividad. OSHA cree que es apropiado permitir tiempo adicional para los patronos, particularmente los pequeños patronos, para cumplir con los requisitos de la regla final. Las fechas de efectividad e inicio se han extendido como sigue: la fecha de efectividad para la regla final se ha cambiado hasta 90 días después de la fecha de publicación; la fecha de inicio para todas las disposiciones, excepto los controles de ingeniería ha cambiado hasta 180 días después de la fecha de efectividad para patronos con 20 empleados o más; la fecha de inicio para todas las disposiciones, excepto los controles de ingeniería se han cambiado hasta un año luego de la fecha de efectividad para patronos con 19 empleados o menos; y la fecha de inicio para los controles de ingeniería se ha cambiado hasta cuatro años luego de la fecha de efectividad para todos los patronos.

II. Autoridad legal pertinente

El propósito de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional, 29 U.S.C. 651 et seq. ("la Ley") es

> * * * asegurar en lo que sea posible para cada hombre y mujer de la nación unas condiciones de trabajo seguras y saludables y preservar nuestros recursos humanos. 29 U.S.C. 651(b).

Para lograr esta meta, el Congreso autorizó al Secretario del Trabajo (Secretario) a promulgar y hacer cumplir normas de seguridad y salud ocupacional. 29 U.S.C. 654(b) (requiriendo que los patronos cumplan con las normas de OSHA), 655(a) (autorizando la adopción en compendio de las normas federales y de consenso existentes a partir de dos años de la creación de la ley) y 655(b) (autorizando la promulgación, modificación o revocación de normas de acuerdo a los avisos y comentarios).

La ley dispone que al promulgar normas de seguridad sobre materiales tóxicos o agentes físicos dañinos, como esta norma que reglamenta la exposición ocupacional a Cr(VI), el Secretario

> * * * debe establecer la norma que más adecuadamente asegure, en la medida que sea viable, a base de la mejor evidencia disponible, que ningún empleado sufrirá un desmejoramiento físico en su salud o en su capacidad funcional, aún si tal empleado tiene una exposición rutinaria al riesgo contemplado por tal norma durante el período de su vida laboral. 29 U.S.C. Sec. 655(b)(5).

El Tribunal Supremo ha determinado que antes de que el Secretario pueda promulgar cualquier norma permanente de seguridad o salud, debe tomar una determinación inicial de que está presente un riesgo significativo y que tal riesgo puede eliminarse o reducirse mediante un cambio en las prácticas. Industrial Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute, 448 U.S. 607, 641-42 (1980) (opinión de pluralidad) ("caso de benceno"). El tribunal observó también que lo que constituye un "riesgo significativo" no es una "camisa de fuerza matemática" y que debe "basarse mayormente en consideraciones de políticas". El caso de benceno, 448 U.S. at 655. El tribunal dio el ejemplo de que:

- * * si las probabilidades son de una en un billón de que la persona morirá de cáncer * * * el riesgo claramento no puede considerarse como significativo. Por otra parte, si las probabilidades son de una en mil de que la inhalación rutinaria de vapores de gasolina con un dos por ciento de benceno serán fatales, una persona razonable podría muy bien considerar el riesgo como uno significativo. * * * *Id.*

Las normas de OSHA deben ser viables tecnológica y económicamente. United Steelworkers v. Marshall, 647 F.2d 1189, 1264 (D.C. Cir. 1980) ("El caso de Plomo I"). El Tribunal Supremo ha definido viabilidad como "capaz de realizarse". American Textile Mfrs. Inst. v. Donovan, 425 U.S. 490, 509 (1981) ("caso de polvo de algodón"). Los tribunales han aclarado adicionalmente que una norma es tecnológicamente viable si OSHA provee una posibilidad razonable,

* * * dentro de los límites de la mejor evidencia disponible * * * de que una típica compañía será capaz de desarrollar e instalar controles de ingeniería y de prácticas de trabajo que pueden cumplir con el PEL en la mayoría de las operaciones. Ver el caso de Plomo I, 647 F.2d at 1272.

Con respecto a la viabilidad económica, las cortes han sostenido que una norma es viable si no amenaza con un disloque masivo a la industria o arriesga su existencia. Ver el caso de plomo, 647 F.2d en 1265. Un tribunal debe examinar el costo de cumplimiento con una norma de OSHA "en relación a la salud financiera y rentabilidad de la industria y el probable efecto de tales costos en los precios por unidad al consumidor". *Id.*

La pregunta práctica es si la norma amenaza la estabilidad competitiva de una industria, * * * o si cualquier discrimen entre las industrias o dentro de una misma industria en la norma podría destruir tal estabilidad o conducir a una concentración indebida. Id. (citando el caso Industrial Union Dept., AFL-CIO v. Hodgson, 499 F.2d 467 [D.C. Cir. 1974]).

Los tribunales también han observado que otorgar a las compañías un tiempo razonable para cumplir con el nuevo PEL puede mejorar la viabilidad económica. Id. Mientras que una norma debe ser económicamente viable, el Tribunal Supremo ha sostenido que un análisis de costos y beneficios de las normas de salud no es requierido por la Ley, ya que sí es requerido un análisis de viabilidad. El caso del polvo de algodón, 453 U.S. en 509. Finalmente, a diferencia de las normas de seguridad, las normas de salud deben eliminar o reducir los riesgos en la mayor medida que sea tecnológica y económicamente viable. Ver International Union, United Automobile, Aerospace & Agricultural Implement Workers of America, UAW v. OSHA, 938 F.2d 1310, 1313 (D.C. Cir. 1991); Control de fuentes de energía peligrosas (cierre y rotulación de fuentes), Regla final; declaración complementaria de razones, (58 FR 16612, 30 de marzo, 1993).

III. Eventos que conducen a la norma final

Las normas previas de OSHA para la exposición a Cr(VI) en el trabajo se adoptaron en 1971, de acuerdo a la Sección 6(a) de la ley, de una recomendación originalmente emitida en 1943 del Instituto Nacional Americano de Normas (ANSI) para controlar la irritación y daños al tejido nasal (36 FR en 10466, 5/29/71; Ex. 20-3). La norma de OSHA para la industria general establece un límite de exposición permisible (PEL) de 1 mg de trióxido de cromo por cada 10 m^3 de aire en el lugar de trabajo (1 mg/10 m^3 de CrO_3) como concentración máxima (ceiling), que corresponde a una concentración de 52 µg/m^3 de Cr(VI). Una regla aparte promulgada para la industria de la construcción establece un PEL en un tiempo ponderado promedio (TWA) de ocho horas de 1 mg/10 m^3 de CrO3, también equivalente a 52 µg/m^3 de Cr(VI), adoptado del valor

umbral límite (TLV) de 1970 de la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH) (36 FR en 7340, 4/17/71).

Luego de la norma ANSI de 1943, otras organizaciones ocupacionales y de salud pública evaluaron el Cr(VI) como un riesgo del lugar de trabajo y ambiental, y formularon recomendaciones para controlar la exposición. La ACGIH recomendó por primera vez el control de las exposiciones a cromo en el lugar de trabajo en 1946, recomendando una máxima concentración ponderado promedio permisible calculada en tiempo (posteriormente conocido como valor umbral límite (TLV)) de 100 $\mu g/m^3$ para ácido crómico y cromatos, como Cr2O3 (Ex. 5-37), y luego clasificó ciertos compuestos de Cr(VI) como carcinogénicos Clase A1 (confirmados en humanos) en 1974. En 1975, los criterios de NIOSH para una norma recomendada, sugirieron que la exposición ocupacional a compuestos de Cr(VI) debía limitarse a un TWA de 1 $\mu g/m^3$ de 10 horas, excepto para algunas formas de Cr(VI) que entonces se creía que eran no-carcinogénicos (Ex. 3-92). El primer informe anual sobre carcinogénicos del Programa Nacional de Toxicología identificó el cromato de calcio, cromato de cromo, cromato de estroncio y cromato de zinc como carcinogénicos en 1980 (Ex. 35-157).

Durante los 1980's, organizaciones reglamentarias y de normas reconocieron los compuestos de Cr(VI) en general como carcinógenos. El documento de evaluación de salud de 1984 de la Agencia de Protección Ambiental indicó que,

> * * * utilizando el esquema de clasificación de la IARC [Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer], el nivel de evidencia disponible para los datos combinados sobre animales y humanos que colocaría los compuestos de cromo hexavalente (Cr VI) en el Grupo 1, lo cual significa que hay evidencia decisiva sobre la carcinogenicidad de esos compuestos en los humanos (Ex. 19-1, p. 7-107).

En 1988, IARC evaluó la evidencia disponible concerniente a carcinogenicidad por Cr(VI), concluyendo en 1990 que

> * * * existe suficiente evidencia en los humanos sobre la carcinogenicidad de los compuestos de cromo [VI] según se encuentran en la producción de cromatos, la producción de pigmentos de cromato y las industrias del enchapado de cromo [y] suficiente evidencia de animales experimentales para la carcinogenicidad del cromato de calcio, cromatos de zinc, cromato de estroncio y los cromatos de plomo (Ex. 18-3, p. 213).

En septiembre de 1988, NIOSH asesoró a OSHA a considerar todos los compuestos de Cr(VI) como carcinogénicos ocupacionales potenciales (Ex. 31-22-22). ACGIH ahora clasifica los compuestos de Cr(VI) solubles e insolubles en agua como carcinógenos clase A1 (Ex. 35-207). Las normas actuales de ACGIH incluyen TLVs promedio ponderado para un período específico de ocho horas para cromato de calcio (1 $\mu g/ m^3$), cromato de plomo (12 $\mu g/m^3$), cromato de estroncio (0.5 $\mu g/m^3$), y cromatos de zinc (10 $\mu g/m^3$), y TLVs genéricos para formas solubles (50 $\mu g/m^3$) y formas insolubles (10 $\mu g/m^3$) en agua de cromo hexavalente que no se clasificarían de otro modo, todos medidos como cromo (Ex. 35-207).

En julio de 1993, se pidió a OSHA una norma temporera de emergencia para reducir las exposiciones ocupacionales a compuestos de Cr(VI) (Ex. 1). La Unión Internacional de Trabajadores del Petróleo, Químicos y Atómicos (OCAW) y el Grupo de Investigación de Salud Public Citizen (Public Citizen), citando evidencia de que la exposición ocupacional a Cr(VI) aumenta el riesgo de cáncer pulmonar entre los trabajadores, pidió a OSHA que promulgara una norma temporera de emergencia para reducir el PEL para los compuestos de Cr(VI) hasta 0.5 $\mu g/m^3$ como un promedio calculado en tiempo para un período de ocho horas (TWA). Al

revisar la petición, OSHA estuvo de acuerdo en que había evidencia de un mayor riesgo de cáncer por la exposición a Cr(VI) bajo el PEL existente, pero encontró que los datos disponibles no mostraban el "grave peligro" requerido para sustentar una norma temporera de emergencia (Ex. 1-C). La Agencia, por lo tanto, rechazó la petición de una norma temporera de emergencia, pero inició la propuesta de reglamentación según la Sección 6(b)(5) y comenzó a llevar a cabo análisis preliminares concernientes a la regla.

En 1997, Public Citizen pidió al Tribunal del Tercer Circuito de Apelaciones que obligara a OSHA a completar las propuestas de reglamentación para reducir en la norma la exposición ocupacional a Cr(VI). La corte denegó el pedido de Public Citizen, concluyendo que no había ningún retraso irrazonable y descartó la acción. Oil, Chemical and Atomic Workers Union and Public Citizen Health Research Group v. OSHA, 145 F.3d 120 (3rd Cir. 1998). Posteriormente, la Agencia prosiguió con su recopilación de datos y esfuerzos analíticos sobre el Cr(VI) (Ex. 35-208, p. 3). En 2002, Public Citizen nuevamente peticionó al tribunal que obligara a OSHA a comenzar la reglamentación para disminuir la norma de Cr(VI) (Ex. 31-24-1). Mientras tanto, el 22 de agosto de 2002, OSHA publicó una solicitud de información sobre Cr(VI) para solicitar información adicional sobre asuntos clave relacionados con el control de exposiciones a Cr(VI) (FR 67 en 54389), y el 4 de diciembre de 2002 anunció su intención de proceder con el desarrollo de una norma propuesta (Ex. 35-306). El 24 de diciembre de 2002, el tribunal concedió la petición de Public Citizen y ordenó que la agencia procediera prontamente con una norma de Cr(VI). Ver Public Citizen Health Research Group v. Chao, 314 F.3d 143 (3rd Cir. 2002)). En una orden posterior, el tribunal estableció un itinerario compendiado para culminar la reglamentación, con fechas límite del 4 de octubre de 2004 para la publicación de una norma propuesta y el 18 de enero de 2006 para la publicación de una norma final (Ex. 35-304).

En 2003, como lo requería la Ley reglamentadora de cumplimiento de los pequeños negocios (SBREFA, por sus siglas en inglés), OSHA inició los trámites de SBREFA, procurando el consejo de representantes de pequeños negocios sobre la regla propuesta. El panel SBREFA, incluyendo representantes de OSHA, la Administración de Pequeños Negocios (SBA, por sus siglas en inglés), y la Oficina de Administración y Presupuesto (OMB, por sus siglas en inglés) se reunieron el 23 de diciembre de 2003. El panel consultó con representantes de las pequeñas entidades de químicos, aleaciones, manufactura de pigmentos, enchapado galvánico, soldadura, aeroespacial, construcción de barcos, mampostería y de la construcción en marzo 16-17, 1994, y suministró su informe final a OSHA el 20 de abril, 2004. El informe del panel, incluyendo comentarios de los representantes de pequeñas entidades (SERS) y recomendaciones a OSHA para la regla propuesta, están disponibles en el acta de reglamentación de Cr(VI) (Ex. 34). El Panel SBREFA hizo recomendaciones sobre una variedad de temas. Las recomendaciones más importantes con respecto a las alternativas que OSHA debería considerar incluye: Un PEL mayor que el PEL de 1; excluyendo el cemento del alcance de la norma; el uso de SECALs para algunas industrias; diferentes PELs para diferentes compuestos de cromo hexavalente; implementación escalonada multianual de las normas; y consideración adicional a los acercamientos ajustados a las condiciones especiales de las industrias de la construcción y lo marítimo. OSHA ha adaptado muchas de estas recomendaciones: El PEL es ahora de 5; el cemento se ha excluido del alcance de la norma; una alternativa de cumplimiento similar a un SECAL, se ha utilizado en la industria aeroespacial; la norma permite cuatro años para implementar escalonadamente controles de ingeniería; y un nuevo acercamiento de monitoreo basado en el desempeño para todas las industrias, entre otros cambios, todos los cuales deben hacer que sea más fácil para todas las industrias cambiar las condiciones del lugar de trabajo para cumplir con la norma de una manera

costo efectiva. Una discusión completa de todas las recomendaciones y las respuestas de OSHA a las mismas, se proveen en la Sección VIII de este preámbulo.

Además de llevar a cabo los procedimientos de SBREFA, a principios de 2004, OSHA suministró al Comité Consultivo de Seguridad y Salud en la Construcción (ACCSH) y el Comité Asesor de lo Marítimo sobre Seguridad y Salud Ocupacional (MACOSH) copias del borrador de la regla propuesta para su revisión. Representantes de OSHA se reunieron con ACCSH en febrero y mayo de 2004 para discutir la reglamentación y recibir sus comentarios y recomendaciones. El 13 de febrero de 2004, ACCSH recomendó que debía incluirse el cemento Portland bajo el alcance de la norma propuesta (Ex. 35-307, pp. 288-293) y que PELs idénticos deben establecerse para la industria de la construcción, marítima y general (Ex. 35-307, pp. 293-297). El 18 de mayo de 2004, ACCSH recomendó que la industria de la construcción debía incluirse en la reglamentación actual y afirmó su recomendación anterior concerniente a cemento Portland. Representantes de OSHA se reunieron con MACOSH en marzo de 2004. El 3 de marzo de 2004, MACOSH recopiló y envió datos adicionales sobre monitoreo de exposición a OSHA para ayudar a la Agencia a evaluar mejor las exposiciones a Cr(VI) en astilleros (Ex. 35-309, p. 208). MACOSH también recomendó una norma de Cr(VI) por separado para la industria marítima, argumentando que lo marítimo involucra diferentes exposiciones y requiere medios de control de exposición diferentes a los de la industria general y la construcción (Ex. 35-309, p. 227).

De acuerdo con el itinerario de reglamentación del tribunal, OSHA publicó la norma propuesta para cromo hexavalente el 4 de octubre de 2004 (69 FR at 59306). La propuesta incluyó un aviso de vista pública en Washington, DC (69 FR en 59306, 59445-59446). El aviso también invitó a las personas interesadas a someter comentarios sobre la propuesta hasta el 3 de enero de 2005. En la propuesta, OSHA solicitó la opinión del público sobre 65 asuntos concernientes a los riesgos para la salud humana por la exposición a Cr(VI), el impacto de la regla propuesta para los usuarios de Cr(VI), y otros asuntos de particular interés para la Agencia (69 FR at 59306-59312).

OSHA convocó una vista pública el 1 de febrero de 2005 con los jueces de ley administrativa John M. Vittone y Thomas M. Burke, presidiendo. En la conclusión de la vista el 15 de febrero de 2005, el juez Burke fijó como fecha límite el 21 de marzo de 2005 para la radicación de comentarios posteriores a la vista, información adicional y datos relevantes a la reglamentación y como fecha límite el 20 de abril de 2005 para la radicación de documentos escritos, argumentos, resúmenes y escritos. Una amplia gama de empleados, patronos, representantes de uniones laborales, asociaciones de oficios, agencias gubernamentales y otras partes interesadas participaron en la vista pública o contribuyeron con comentarios por escrito. Los asuntos planteados en sus comentarios y testimonios se contemplaron en las secciones pertinentes de este preámbulo (e.g., comentarios sobre el avalúo de riesgos se discuten en la Sección VI; comentarios sobre análisis de beneficios en la Sección VIII). El 22 de diciembre de 2005, OSHA radicó una moción ante el Tribunal Federal de Apelaciones del Tercer Circuito, solicitando una prórroga de seis semanas en la fecha límite estipulada por el tribunal para la publicación de la regla final, hasta el 28 de febrero de 2006 (Ex. 48-13). El tribunal concedió la solicitud el 17 de enero de 2006 (Ex. 48-15).

Según lo ordena la ley, la norma final sobre la exposición ocupacional a cromo hexavalente se basa en una cuidadosa consideración de todo el expediente de este trámite, incluyendo materiales discutidos o en los que se basa la propuesta, el expediente de la vista y todos los comentarios escritos y exposiciones recibidas.

OSHA ha desarrollado normas finales separadas para la industria general, los astilleros y la industria de la construcción. La Agencia ha concluido que la exposición excesiva a Cr(VI) en cualquier forma representa un riesgo significativo de desmejoramiento físico a la salud de los trabajadores, al causar o contribuir a efectos adversos en la salud, incluyendo cáncer pulmonar, efectos respiratorios no relacionados con cáncer y efectos dérmicos. OSHA determinó que el TWA PEL no debe establecerse sobre 5 $\mu g/m^3$ a base de la evidencia en el expediente y de su propio avalúo cuantitativo de riesgos. El TWA PEL de 5 $\mu g/m^3$ reduce el riesgo significativo que representa para los trabajadores la exposición ocupacional a Cr(VI) en la mayor medida que sea tecnológica y económicamente viable. (Ver discusión del PEL en la Sección XV a continuación).

IV. Propiedades químicas y usos industriales

El cromo es un metal que existe en varios estados de oxidación o valencia, que varía del cromo (-II) a cromo (+VI). El estado de valencia elemental, cromo (0), no ocurre en la naturaleza. Los compuestos de cromo son muy estables en el estado trivalente y ocurren naturalmente en este estado en minerales como la cromoferrita o mineral de cromita (FeCr2O4). El Cr(VI) hexavalente o cromato, es el segundo estado más estable. Raramente ocurre naturalmente; la mayoría de los compuestos de Cr(VI) son creados por el hombre.

Los compuestos de cromo en estados de valencia más altos pueden experimentar una "reducción" hasta estados de valencia más bajos; los compuestos de cromo en estados de valencia menores son capaces de experimentar una "oxidación" a estados de valencia más altos. Por lo tanto, los compuestos de Cr(VI) pueden reducirse hasta Cr(III) bajo la presencia de materia orgánica oxidable. El cromo también puede reducirse en la presencia de químicos inorgánicos como el hierro.

El cromo sí existe en estados de oxidación (valencias) de menor estabilidad, como Cr(II), Cr(IV) y Cr(V). Las sales anhídricas de Cr(II) son relativamente estables, pero el estado divalente (II, o cromoso) es generalmente relativamente inestable y se oxida rápidamente hasta el estado trivalente (III o crómico). Los compuestos en estados de valencia como (IV) y (V) usualmente requieren procedimientos especiales de manejo por su inestabilidad. El óxido de Cr(IV) (CrO^2) se utiliza en la grabación magnética y dispositivos de almacenamiento, pero muy pocos otros compuestos de Cr(IV) tienen uso industrial. Existe evidencia de que tanto el Cr(IV) y el Cr(V) se forman como intermediarios transitorios en la reducción de Cr(VI) a Cr(III) en el cuerpo.

El cromo (III) también es un nutriente esencial que juega un papel en el metabolismo de glucosa, grasa y proteína al causar que la acción de la insulina sea más efectiva. El picolinato de cromo, una forma trivalente de cromo combinada con ácido picolínico, se utiliza como suplemento dietético, debido a que se ha reclamado que acelera el metabolismo.

El cromo elemental y los compuestos de cromo en sus diferentes estados de valencia tienen varias propiedades físicas y químicas, incluyendo solubilidades diferentes. La mayoría de las especies de cromo son sólidas. El cromo elemental es un acero sólido gris, con altos puntos de fundición y ebullición (1857°[grados] C y 2672°[grados]C, respectivamente) y es insoluble en agua y solventes orgánicos comunes. El cloruro de cromo (III) es un sólido violeta o púrpura, con puntos altos de fundición y sublimación (1150°[grados]C y 1300° [grados]C, respectivamente), y es ligeramente soluble en agua caliente e insoluble en solventes orgánicos comunes. La cromoferrita

es un sólido marrón-negro; el óxido de cromo (III) es un sólido verde; y el sulfato de cromo (III) es un sólido violeta o rojo, insoluble en agua y ligeramente soluble en etanol. El picolinato de cromo (III) es un cristal rojo rubí soluble en agua (1 parte por millón a 25° [grados] C.) El óxido de cromo (IV) es un sólido marrón-negro que se descompone a 300° [grados] C y es insoluble en agua.

Los compuestos de Cr(VI) tienen matices mayormente amarillo limón a anaranjado y rojo oscuro. Típicamente son cristalinos, granulares o polvosos, aunque un compuesto (oxicloruro de cromo) existe en forma líquida. Por ejemplo, el oxicloruro de cromo es un líquido rojo oscuro que se descompone en ión de cromato y ácido hidroclórico en agua. Los ácidos crómicos son cristales rojos oscuros que son sumamente solubles en agua. Otros ejemplos de cromatos solubles son cromato de sodio (cristales amarillos) y dicromato de sodio (cristales rojizos a anaranjado brillante). El óxido de cromato de plomo es típicamente un polvo cristalino rojizo. El cromato de zinc se observa típicamente como cristales amarillo limón que se descomponen en agua caliente y son solubles en ácidos y amoníaco líquido. Otros cromatos, como el de bario, calcio, plomo, estroncio y zinc varían en color de amarillo claro a amarillo verdoso a anaranjado amarilloso y existen en forma sólida como cristales o polvo.

La Asociación de fabricantes de pigmentos de color (CPMA) suministró información adicional sobre cromato de plomo y algunos otros cromatos utilizados en sus pigmentos (Ex. 38-205, pp. 12-13). CPMA describe dos grupos de color de cromatos principales: los pigmentos amarillos de cromo y las variedades de naranja a rojo conocidas como pigmentos anaranjados de molibdato. Los pigmentos amarillos de cromo son composiciones cristalinas de solución sólida de cromato de plomo y sulfato de plomo. Los pigmentos anaranjados de molibdato son composiciones cristalinas de solución sólida de cromato de plomo, sulfato de plomo y molibdato de plomo (Ex. 38-205, p. 12). CPMA también describe un cromato de plomo básico conocido como "cromo naranja" y un cromato de plomo precipitado "en un centro" de silicio (Ex. 38-205, p. 13).

OSHA reexaminó la información disponible sobre valores de solubilidad a la luz de los comentarios del CPMA y Dominion Color Corporation (DCC) sobre las designaciones cualitativas de solubilidad y el reclamo de la CPMA de baja biodisponibilidad de cromato de plomo debido a su solubilidad extremadamente baja (Exs. 38-201-1, p. 4; 38-205, p. 95). No siempre hubo concordancia o consistencia con las asignaciones cualitativas de solubilidades. Los valores cuantitativos para el mismo compuesto también diferían, dependiendo de la fuente de información.

La Tabla IV-1 es el resultado de la reexaminación de OSHA de los valores cuantitativos de solubilidad en agua y designaciones cualitativas. Las designaciones cualitativas, así como los valores cuantitativos, están en una lista según fueron provistos por la fuente. Como puede verse en la Tabla IV-1, las descripciones cualitativas varían según la terminología descriptiva escogida por la fuente.

BILLING CODE 4510-26-P

TABLA IV-1: SOLUBILIDADES PARA COMPUESTOS DE CROMATO SELECTOS SEGUN INFORMADAS POR VARIAS REFERENCIAS

Compuesto	**Manual de Química y Física 53ra edición (1)** **Solubilidad[a] g/l**	**IARC 1990 (2)** **Solubilidad[a] g/l**	**ACGIH 2001 (3)** **Solubilidad[a] g/l**	**Manual de Química y Física, ediciones 83ra y 85ta (4)** **Solubilidad[a] g/l**
Cromato de plomo	0.000058 - Insoluble	0.00058 - muy ligeramente soluble	0.000058 – Insoluble	0.00017
Cromato de plomo básico	Insoluble	Insoluble		
Óxido de plomo				Insoluble
Cromato de bario	0.0034	0.0044 - ligeramente soluble		0.0026
Cromato de estroncio	1.2	1.2 - muy ligeramente soluble	1.2 – ligeramente soluble	1.06
Cromato de zinc	Insoluble	Insoluble	Escasamente soluble	30.8
Hidróxido de cromato de zinc		Ligeramente soluble	Escasamente soluble	
Cromato de potasio de zinc (pigmento comercial)	2.5-5.0		Escasamente soluble	
Dicromato de potasio	49.0	49.0 Soluble		151
Cromato de calcio	163.0	163.0 Soluble (forma hidratada) Ligeramente soluble (no hidratado)	163 Soluble (forma hidratada) Ligeramente soluble (no hidratado)	132 (forma dihidratada)
Cromato de potasio	629.0	629.0 - Soluble		650
Cromato de sodio	873.0	873.0 - Soluble		876
Dicromato de sodio	1800.0 (anhídrido)	1800.0 - Soluble		1870

[a] Solubilidad en agua. Valores y descripciones cualitativas de solubilidad están listados según informados por la referencia.
(1) Manual de Química y Física, 53ra edición, 1972-1973.
(2) Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, IARC Monographs, Vol. 49, 1990.
(3) Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH), Documentación sobre valores umbrales límite, 2001

(4) Manual de Química y Física, 83ra edición, 2002-2003; y 85ta edición, 2004-2005.

BILLING CODE 4510-26-C

OSHA ha hecho algunas generalizaciones para describir las solubilidades en agua de los cromatos en secciones subsecuentes de este aviso del Federal Register. OSHA ha dividido los compuestos y mezclas de Cr(VI) en tres categorías a base de valores de solubilidad. Los compuestos y mezclas con solubilidades en agua menores de 0.01 g/l son mencionados como insolubles en agua. Los compuestos y mezclas entre 0.01 g/l y 500 g/l son mencionados como ligeramente solubles. Los compuestos y mezclas con valores de solubilidad en agua de 500 g/l o más son mencionados como altamente solubles en agua. Cabe señalar que estos límites para insoluble, ligeramente soluble y altamente soluble son designaciones arbitrarias para una descripción adicional en otras partes de este documento. Los valores cuantitativos toman precedencia sobre designaciones cualitativas. Por ejemplo, los cromatos de zinc serían ligeramente solubles donde sus valores de solubilidad sobrepasan 0.01 g/l.

Algunos usuarios principales de cromo son las industrias metalúrgicas, de refractorios y químicas. El cromo es utilizado por la industria metalúrgica para producir acero inoxidable, aleaciones de acero y aleaciones no ferrosas. El cromo es aleado con otros metales y enchapado en metal y sustratos plásticos para mejorar la resistencia contra la corrosión y proveer revestimientos de protección para accesorios automotrices y de equipo. Los soldadores utilizan varillas de soldadura de acero inoxidable al unir partes de metal.

Los compuestos de Cr(VI) se utilizan ampliamente en la industria química de los pigmentos, enchapado de metal, y síntesis química como ingredientes y catalizadores. Los cromatos se utilizan como pigmentos de alta calidad para tintes textiles, pinturas, tintas, vidrio y plásticos. El Cr(VI) puede producirse durante las operaciones de soldadura, aún si el cromo estaba presente originalmente en otro estado de valencia. Mientras que el Cr(VI) no se añade intencionalmente al cemento Portland, muchas veces está presente como una impureza.

Las exposiciones ocupacionales a Cr(VI) pueden ocurrir por la inhalación de nieblas (e.g., enchapado de cromo, pintura), polvos (e.g., pigmentos inorgánicos) o emanaciones (e.g., soldadura de acero inoxidable) y por contacto dérmico (e.g., trabajadores de cemento).

Hay aproximadamente treinta industrias y procesos principales donde se utiliza Cr(VI). Estos incluyen productores de cromatos y químicos relacionados al mineral de cromo, galvanoplastía, soldadura, pintura, producción y uso de pigmentos de cromato, acererías, y fundidores de hierro y acero. Una discusión detallada de los usos de Cr(VI) en la industria se encuentra en la Sección VIII de este preámbulo.

V. Efectos en la salud

Esta sección resume los estudios clave de los efectos adversos en la salud que resultan de la exposición a cromo hexavalente (Cr(VI)) en los humanos y en animales experimentales, así como información sobre el destino de Cr(VI) en el cuerpo e investigación de laboratorio que se relaciona con su modo tóxico de acción. Los desmejoramientos primarios en la salud por exposición a Cr(VI) en el lugar de trabajo son cáncer pulmonar, asma y daños al epitelio nasal y la piel. Mientras que este capítulo sobre los efectos en la salud no describe todos los muchos estudios que se han realizado sobre la toxicidad del Cr(VI), sí incluye una selección de aquellos que son relevantes a la reglamentación y representativos de la literatura científica sobre los efectos de Cr(VI) en la salud.

A. Absorción, distribución, reducción y eliminación metabólica

Aunque el cromo puede existir en un número de diferentes estados de valencia, el Cr(VI) es la forma considerada como la de mayor riesgo a la salud. El Cr(VI) entra al cuerpo por inhalación, ingestión o absorción a través de la piel. Para la exposición ocupacional, las vías respiratorias y la piel son las rutas primarias de absorción. La siguiente discusión resume aspectos clave de asimilación, distribución, metabolismo y eliminación de Cr(VI).

1. Acumulación y despejamiento de Cr(VI) inhalado del tracto respiratorio

Varios factores anatómicos, físicos y fisiológicos determinan la acumulación fraccional y regional de materia particulada inhalada. Debido a los patrones del flujo de aire en los pulmones, más partículas tienden a depositarse en ciertas regiones preferidas de los pulmones. Por lo tanto es posible tener una acumulación de cromo en ciertos lugares del árbol bronquial que pueden crear áreas con una concentración muy alta de cromo. Se reportó un alto grado de correspondencia entre la eficiencia de la acumulación de partículas y la frecuencia de tumores bronquiales en lugares del árbol bronquial superior en una investigación de Schlesinger y Lippman que comparó la distribución de focos de cáncer en informes publicados de tumores primarios broncogénicos con patrones de acumulación de partículas determinados experimentalmente (Ex. 35-102).

Partículas grandes inhaladas (>5 μm) se remueven eficientemente del flujo de aire en la región extratoráxica (Ex. 35-175). Las partículas mayores de 2.5 μm generalmente se depositan en las regiones traqueobroquiales, mientras que las partículas menores de 2.5 μm generalmente se depositan en la región pulmonar. Algunas partículas mayores (>2.5 μm) pueden alcanzar la región pulmonar. El movimiento ondulado mucociliar despeja predominantemente partículas que se depositan en la región extratoráxica y traqueobronquial del pulmón. Los individuos expuestos a niveles altos de particulado de Cr(VI) también pueden tener un despejamiento mucociliar respiratorio alterado. Las partículas que alcanzan los alveolos pueden ser absorbidas en el flujo sanguíneo o despejadas mediante fagocitosis.

2. Absorción de Cr(VI) inhalado en el flujo sanguíneo

La absorción de compuestos de cromo inhalado depende de un número de factores, incluyendo propiedades físicas y químicas de las partículas (estado de oxidación, tamaño, solubilidad) y la actividad de macrófagos alveolares (Ex. 35-41). Los aniones de cromato hexavalente $(CrO4)^{2-}$ entran a las células a través de la difusión facilitada mediante canales no específicos de aniones (similar a los aniones de fosfato y sulfato). Como se demuestra en la investigación de Suzuki *et al.*, una porción de Cr(VI) soluble en agua se transporta rápidamente al flujo sanguíneo en las ratas (Ex. 35-97). Se expusieron ratas a 7.3-15.9 mg Cr(VI)/m^3 como dicromato de potasio durante 2-6 horas. Luego de la exposición a Cr(VI), la proporción de cromo en la sangre/cromo en los pulmones fue de 1.44±0.30 a las 0.5 horas, 0.81±0.10 a las 18 horas, 0.85±0.20 a las 48 horas, y 0.96±0.22 a las 168 horas después de la exposición.

Una vez que las partículas de Cr(VI) alcanzan los alvéolos, la absorción en el flujo sanguíneo depende grandemente de la solubilidad. Los cromatos más solubles se absorben más rápidamente que los cromatos insolubles en agua, mientras que los cromatos insolubles son absorbidos deficientemente y por lo tanto tienen un mayor tiempo de estadía en los pulmones. Este efecto se ha demostrado en investigaciones por Bragt y van Dura sobre la cinética de tres compuestos de Cr(VI): cromato de sodio altamente soluble, cromato de zinc ligeramente soluble y

cromato de plomo insoluble en agua (Ex. 35-56). Ellos introdujeron compuestos etiquetados como cromo^{51} (0.38 mg Cr(VI)/kg como cromato de sodio, 0.36 mg Cr(VI)/kg como cromato de zinc, ó 0.21 mg Cr(VI)/kg como cromato de plomo) intratraquealmente en ratas. Se alcanzaron niveles pico en la sangre de cromo^{51} después de 30 minutos para cromato de sodio (0.35 µg de cromo/ml), y luego de 24 horas para el cromato de zinc (0.60 µg de cromo/ml) y cromato de plomo (0.007 µg de cromo/ml). Treinta minutos después de la administración, los pulmones contenían 36, 25 y 81% de la respectiva dosis del cromato de sodio, zinc y plomo. El día seis, >80% de la dosis de todos los tres compuestos se había despejado de los pulmones, durante dicho tiempo el despejamiento de los pulmones siguió una cinética lineal de primer orden. La cantidad residual que se queda en los pulmones en el día 50 ó 51 era 3.0, 3.9 y 13.9%, respectivamente. De estos resultados, los autores concluyeron que el cromato de zinc, que es de menor solubilidad que el cromato de sodio, se absorbe más lentamente de los pulmones. El cromato de plomo era absorbido más deficiente y lentamente, como lo muestran unos muy bajos niveles en la sangre y una mayor retención en los pulmones. Los autores también mencionaron que la cinética de los cromatos de sodio y zinc era muy similar. El cromato de zinc, que es de menor solubilidad que el cromato de sodio, fue absorbido lentamente de los pulmones, pero los niveles máximos en la sangre fueron más altos que los resultantes de una dosis equivalente de cromato de sodio. Los autores creen que esto fue probablemente el resultado de hemorragias macroscópicamente visible en los pulmones de ratas tratadas con cromato de zinc, 24 horas después de la administración intratraqueal. Boeing Corporation comentó que este estudio no mostró que el cromato de sodio altamente soluble en agua se despeja más rápidamente o se retiene en los pulmones por períodos más cortos que el cromato de zinc, que es de menor solubilidad (Ex. 38-106-2, p. 18-19). Este comentario se contempla en la Sección V.B.9 sobre la conclusión de efectos carcinogénicos, que trata sobre la carcinogenicidad de compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles.

Los estudios por Langard *et al.* y Adachi *et al.* proveen evidencia adicional sobre la absorción de cromatos de los pulmones (Exs. 35-93; 189). En Langard *et al.*, las ratas expuestas a 2.1 mg Cr(VI)/m^3 como cromato de zinc por 6 horas/día lograron concentraciones estables en la sangre luego de cuatro días de exposición (Ex. 35-93).

Adachi *et al.* estudió las ratas sujetas a una sola exposición de inhalación a niebla de ácido crómico generada por electrogalvanizado en una concentración de 3.18 mg de Cr(VI)m^3 por 30 minutos, lo que entonces fue rápidamente absorbido en los pulmones (Ex. 189). La cantidad de cromo en los pulmones de estas ratas se redujo de 13.0 mg (inmediatamente luego de una exposición) a 1.1 mg luego de cuatro semanas, con una media vida general de cinco días.

Varios otros estudios han informado absorción de cromo de los pulmones luego de una instilación intratraqueal (Exs. 7-9; 9-81; Visek *et al.* 1953 según citado en Ex. 35-41). Estos estudios indicaron que de 53 a 85 por ciento de los compuestos de Cr(VI) (tamaño de partícula < 5 µm) se despejaron de los pulmones por absorción al flujo sanguíneo o por aclaramiento mucociliar en la faringe; el resto permaneció en los pulmones. La absorción de Cr(VI) del tracto respiratorio de los trabajadores se ha mostrado en varios estudios que identificaron cromo en la orina, suero y células rojas de la sangre luego de una exposición ocupacional (Exs. 5-12; 35-294; 35-84).

La evidencia indica que aún los cromatos encapsulados en una matriz de pintura pueden liberarse en los pulmones (Ex. 31-15, p. 2). En un estudio sobre los cromatos en pintura en aspersión para aeronaves, LaPuma *et al.* midió la masa de Cr(VI) liberada de las partículas al agua, originándose de tres tipos de partículas de pintura: revestimiento epoxídico diluido en

solvente (25% de cromato de estroncio (SrCrO4)), revestimiento epoxídico diluido en agua (30% de $SrCrO_4$) y poliuretano (20% $SrCrO_4$) (Ex. 31-2-1). La fracción media de Cr(VI) liberado al agua luego de una y 24 horas para cada capa de agarre promedió: 70% y 85% (revestimiento epoxídico diluido en solvente), 74% y 84% (revestimiento epoxídico diluido en agua), y 94% y 95% (poliuretano). Las correlaciones entre el tamaño de las partículas y la fracción de Cr(VI) liberada indicaron que las partículas más pequeñas (< 5 µm) liberan una mayor fracción de Cr(VI) en contraparte con las partículas más grandes (>5 µm). Este estudio demuestra que la matriz de pintura entorpece sólo modestamente al liberación de Cr(VI) en un fluido, especialmente con las partículas más pequeñas. Las partículas más grandes, que contienen la mayoría del Cr(VI) debido a su tamaño, parecen liberar proporcionalmente menos Cr(VI) (como por ciento de Cr(VI)) total que las partículas más pequeñas. Algunos deponentes sugieren que la anterior investigación demuestra que el Cr(VI) ligeramente soluble de pintura en aspersión para aeronaves, es menos probable que alcance y sea absorbido en la región bronquioalveolar de los pulmones que en una forma altamente soluble de Cr(VI), como el aerosol de ácido crómico (Exs. 38-106-2; 39-43, 44-33). Este asunto se discute más a fondo en la Sección V.B.9.a de Conclusión sobre efectos carcinogénicos y en la Sección VI.G.4.a. de Avalúo cuantitativa de riesgos.

Un número de preguntas permanecen sin contestar concernientes a Cr(VI) encapsulado y la biodisponibilidad desde los pulmones. Existe una falta de información detallada sobre la eficiencia de la encapsulación y sobre si todas las moléculas de cromatos están encapsuladas. La estabilidad del producto encapsulado en las condiciones fisiológicas y ambientales a través del tiempo no se ha demostrado. Por último, el destino del Cr(VI) encapsulado inhalado en el tracto respiratorio y el alcance de la distribución en los tejidos sistémicos no se ha estudiado exhaustivamente.

3. Absorción dérmica de Cr(VI)

Estudios tanto en humanos como en animales demuestran que los compuestos de Cr(VI) se absorben luego de la exposición dérmica. La absorción dérmica depende del estado de oxidación del cromo, el vehículo, y la integridad de la piel. El Cr(VI) se transfiere fácilmente de la epidermis a la dermis (Exs. 9-49; 309). La distribución histológica de Cr(VI) dentro de piel humana intacta fue estudiada por Liden y Lundberg (Ex. 35-80). Aplicaron soluciones de prueba de dicromato de potasio en petrolatum o en agua como parchos circulares de papel de filtro ocluido sobre la piel. Los resultados con dicromato de potasio en agua revelaron que el Cr(VI) penetró más allá de la dermis y la penetración alcanzó un estado constante con la reabsorción por los vasos linfáticos y sanguíneos a las 5 horas. Aproximadamente 10 veces más cromo penetró cuando el dicromato de potasio fue aplicado en petrolatum que cuando se aplicó en agua, indicando que los solventes orgánicos facilitan la absorción de Cr(VI) a través de la piel. La investigación de Baranowska-Dutkiewicz también demostró que los índices de absorción de soluciones de cromato de sodio en la piel ocluida del antebrazo de voluntarios aumentan con una mayor concentración (Ex. 35-75). Los índices fueron 1.1 µg Cr(VI)/cm^2/hora para una solución molar de 0.01, 6.4 µg Cr(VI)/cm^2/hora para una solución molar de 0.1, y 10 µg Cr(VI)/cm^2/hora para una solución molar de 0.2.

Estudios adicionales han demostrado que la absorción de compuestos de Cr(VI) puede ocurrir a través de la ruta dermal. Utilizando voluntarios, Mali encontró que el dicromato de potasio penetra la epidermis intacta (Exs. 9-49; 35-41). Wahlberg y Skog demostraron la presencia de

cromo en la sangre, el bazo, médula ósea, glándulas linfáticas, orina y riñones de conejillos de Indias expuestos por vía demal a compuestos de Cr(VI) marcados con cromo-51 (Ex. 35-81).

4. Absorción de Cr(VI) por vía oral

El Cr(VI) inhalado puede entrar al tracto digestivo como resultado del despejamiento mucociliar y al tragar. Los estudios indican que el Cr(VI) es absorbido del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, en un estudio por Donaldson y Barreras, las heces de seis días y los patrones de secreción urinaria de 24 horas de radioactividad en grupos de seis voluntarios a los que se le administró Cr(VI) como cromato de sodio marcado con cromo 51, indicaron que se absorbió al menos 2.1% del Cr(VI). Luego de la administración intraduodenal, al menos 10 por ciento del compuesto de Cr(VI) se absorbió. Estos estudios también demostraron que los compuestos de Cr(VI) se reducen a compuestos de Cr(III) en el estómago, explicando por lo tanto la relativamente deficiente absorción gastrointestinal de compuestos de Cr(VI) administrados oralmente (Exs. 35-96; 35-41). En el tracto gastrointestinal, el Cr(VI) puede reducirse a Cr(III) por los jugos gástricos, que entonces se absorbe deficientemente (Underwood, 1971 según citado en Ex. 19-1; Ex. 35-85).

En un estudio realizado por Clapp *et al.*, el tratamiento de ratas mediante alimentación forzada con un pigmento de cromato de plomo no encapsulado o con un pigmento de cromato de plomo encapsulado en silicio resultó en niveles de de cromo en sangre no medibles (medido como Cr(III), límite de detección = 10 µg/L) después de dos o cuatro semanas de tratamiento o luego de un período de recuperación de dos semanas. Sin embargo, los niveles de cromo en los riñones (medidos como Cr(III)) eran significativamente más altos en las ratas que recibieron el pigmento no encapsulado al compararse con las ratas que recibieron el pigmento encapsulado, indicando que la encapsulación en silicio puede reducir la bio-disponibilidad gastrointestinal de cromo de los pigmentos de cromato de plomo (Ex. 11-5). Este estudio no contempla la bio-disponibilidad de los pigmentos de cromato encapsulados de los pulmones donde el tiempo de estadía podría ser diferente.

5. Distribución de Cr(VI) en el cuerpo

Una vez en el flujo sanguíneo, el Cr(VI) es atrapado por los eritrocitos, donde se reduce a estados de oxidación menores y forma complejos de proteína de cromo durante la reducción (Ex. 35-41). Una vez está en forma compleja con proteína, el cromo no puede abandonar la célula y los iones de cromo no pueden volver a penetrar la membrana y regresar al plasma (Exs. 7-6; 7-7; 19-1; 35-41; 35-52). Una vez dentro de la célula sanguínea, la reducción intracelular de Cr(VI) a Cr(III) agota la concentración de Cr(VI) en la célula roja sanguínea (Ex. 35-89). Esto sirve para mejorar la difusión de Cr(VI) del plasma al eritrocito, resultando en niveles de plasma muy bajos de Cr(VI). También se cree que el índice de absorción de Cr(VI) por las células rojas de la sangre no puede sobrepasar el índice al cual reducen el Cr(VI) a Cr(III) (Ex. 35-99). Los niveles de cromo más altos en los tejidos luego de la administración de Cr(VI) que luego de la administración de Cr(III), reflejan una mayor tendencia de Cr(VI) a atravesar las membranas de plasma y unirse a proteínas intracelulares en los varios tejidos, que puede explicar el mayor grado de toxicidad asociado con Cr(VI) (MacKenzie *et al.* 1958 según citado en 35-52; Maruyama 1982 según citado en 35-41; Ex. 35-71).

La examinación de tejidos de autopsia de trabajadores de cromatos que estaban expuestos ocupacionalmente a Cr(VI) mostró que los niveles más altos de cromo estaban en los pulmones. El

hígado, vejiga y los huesos también tenían niveles de cromo sobre el nivel de trasfondo. Mancuso examinó tejidos de tres individuos con cáncer pulmonar que estuvieron expuestos a cromo en el lugar de trabajo (Ex. 124). Uno estuvo empleado durante 15 años como soldador, el segundo y tercero trabajaron durante 10.2 años y 31.8 años, respectivamente, en moliendas o preparaciones de minerales y operaciones de calderas. Las exposiciones acumulativas a cromo para los tres trabajadores se estimaron en 3.45, 4.59 y 11.38 mg/m^3-años, respectivamente. Los tejidos del primer trabajador se analizaron 3.5 años luego de la última exposición, el segundo trabajador a los 18 años luego de la última exposición y el tercer trabajador a los 0.6 años luego de la última exposición. Todos los tejidos de los tres trabajadores tuvieron niveles elevados de cromo, con la posible excepción de los tejidos neurales. Los niveles eran órdenes de magnitud más altos en los pulmones al compararse con otros tejidos. También se informaron los resultados similares en estudios de autopsia de personas que pueden haber estado expuestas a cromo en el lugar de trabajo, así como enchapadores de cromo y trabajadores de refinamiento de cromatos (Exs. 35-92; 21-1; 35-74; 35-88).

Estudios en animales han mostrado unos patrones de distribución similares luego de la exposición por inhalación. Por ejemplo, un estudio por Baetjer *et al.* investigó la distribución de Cr(VI) en conejillos de Indias luego de la instilación intratraqueal de dicromato de potasio ligeramente soluble (Ex. 7-8). Veinticuatro horas después de la instilación, 11% de la dosis original de cromo del dicromato de potasio permaneció en los pulmones, 8% en los eritrocitos, 1% en el plasma, 3% en los riñones y 4% en el hígado. Las glándulas musculares, de la piel y las suprarrenales contenían solamente una traza. Todas las concentraciones de cromo en tejidos se redujeron hasta niveles bajos o no detectables en 140 días, con la excepción de los pulmones y el bazo.

6. Reducción metabólica de Cr(VI)

El Cr(VI) se reduce a Cr(III) en los pulmones debido a una variedad de agentes reductores. Esto funciona para limitar la captación en las células pulmonares y la absorción al flujo sanguíneo. El Cr(V) y Cr(IV) son intermediarios transitorios en este proceso. Los efectos genotóxicos producidos por el Cr(VI) están relacionados con el proceso de reducción y se discuten más adelante en la Sección V.B.8 sobre consideraciones mecanísticas.

Experimentos en vivo y en vitro en ratas indicaron que, en los pulmones, el Cr(VI) puede reducirse a Cr(III) mediante ascorbato y glutationa. Un estudio por Suzuki y Fukuda mostró que la reducción de Cr(VI) por glutationa es más lenta que la reducción por ascorbato (Ex. 35-65). Otros estudios han informado la reducción de Cr(VI) a Cr(III) por el fluido del revestimiento epitelial (ELF, en inglés) obtenido de los pulmones de 15 individuos mediante lavado bronquial. La capacidad promedio de reducción en general fue 0.6 µg Cr(VI)/mg de proteína de ELF. Además, extractos cellulares preparados con macrófagos alveolares pulmonares derivados de cinco voluntarios varones saludables fueron capaces de reducir un promedio de 4.8 µg Cr(VI)/10^6 en las células ó 14.4 µg Cr(VI)/mg de proteína (Ex. 35-83). Las preparaciones post-mitocondriales (S12) de células pulmonares humanas (parenquima pulmonar periferal y preparaciones bronquiales) también eran capaces de reducir el Cr(VI) a Cr(III) (De Flora *et al.* 1984 según citado en Ex. 35-41).

7. Eliminación de Cr(VI) del cuerpo

La excreción de cromo de los compuestos de Cr(VI) es predominantemente en la orina, aunque hay cierta secreción biliar en las heces fecales. Tanto en la orina y las heces fecales, el cromo

está presente como complejos de Cr(III) de bajo peso molecular. El cromo absorbido se secreta del cuerpo en una fase rápida que representa despejamiento de la sangre y en al menos dos fases más lentas que representan depejamiento de los tejidos. La excreción urinaria representa sobre el 50% del cromo eliminado (Ex. 35-41). Aunque el cromo se excreta en la orina y las heces fecales, el intestino juega solamente un papel menor en la eliminación de cromo, representando sólo cerca de 5% de la eliminación de la sangre (Ex. 19-1). Se ha informado que los niveles normales de cromo en la orina varían de 0.24-1.8 µg/L con un nivel medio de 0.4 µg/L (Ex. 35-79). Los humanos expuestos a 0.01-0.1 mg Cr(VI)/m^3 como dicromato de potasio (para un período de ocho horas ponderado promedio) tuvieron unos niveles de secreción urinaria de 0.0247 a 0.037 mg Cr(III)/L. Los trabajadores expuestos principalmente a compuestos de Cr(VI) tuvieron unos mayores niveles de cromo en la orina que los trabajadores expuestos primordialmente a compuestos de Cr(III). Un análisis de la orina no detecto Cr(VI), indicando que el Cr(VI) se redujo rápidamente antes de la secreción (Exs. 35-294; 5-48).

Una vida media de 15-41 horas se ha estimado para el cromo en la orina para cuatro soldadores, utilizando un modelo cinético lineal de un solo compartimiento (Exs. 35-73; 5-52; 5-53). Trabajos limitados en la modelación de la absorción y acumulación de cromo indica que los tejidos adiposos y musculares retienen cromo en un nivel moderado durante aproximadamente dos semanas, mientras que el hígado y el bazo almacenan cromo por hasta 12 meses. La vida media estimada para la retención de cromo en todo el cuerpo es de 22 días para Cr(VI) (Ex. 19-1). La vida media del cromo en los pulmones humanos es 616 días, lo que es similar a la vida media en las ratas (Ex. 7-5).

Se mostró que la eliminación de cromo era muy lenta en las ratas expuestas a 2.1 mg Cr(VI)/m^3 como cromato de zinc seis horas al día por cuatro días. Los niveles de cromo en la orina se mantuvieron constantes durante cuatro días luego de la exposición y luego disminuyeron (Ex. 35-93). Luego de una administración intratraqueal de dicromato de sodio a ratas, las concentraciones pico de cromo en la orina se observaron a las seis horas, luego de lo cual las concentraciones en la orina declinaron rápidamente (Ex. 35-94). La eliminación más prolongada del cromato de zinc moderadamente soluble en comparación con el dicromato de sodio, que es más soluble, es consistente con la influencia de la solubilidad de Cr(VI) en la absorción del tracto respiratorio que se discutió anteriormente.

La información concerniente a la excreción de cromo en humanos luego de la exposición dérmica a cromo o sus compuestos es limitada. Catorce días después de la aplicación de un ungüento que contiene cromato de potasio soluble en agua, que resultó en necrosis de la piel y despellejamiento en el lugar de la aplicación, se encontró 8 mg/L de cromo en la orina y 0.61 mg/100 g en las heces de un individuo (Brieger 1920 según citado en Ex. 19-1). Un leve aumento sobre los niveles de trasfondo de cromo en la orina fue observado en cuatro sujetos sumergidos en una bañera con agua clorada con 22 mg de Cr(VI)/L como dicromato de potasio por tres horas (Ex. 31-22-6). Para tres de los cuatro sujetos, el aumento en la excreción urinaria de cromo fue menor de 1 µg/día durante el período de recopilación de cinco días. El cromo fue detectado en la orina de conejillos de Indias después de que una solución de cromato de sodio marcada con radio isótopos se aplicó a la piel (Ex. 35-81).

8. Modelo farmacocinético de base fisiológica

Los modelos farmacocinético de base fisiológica (PBPK) han sido desarrollados para simular la absorción, distribución, metabolismo y secreción de compuestos de Cr(VI) y Cr(III) en los humanos

(Ex. 35-95) y ratas (Exs. 35-86; 35-70). El modelo original (Ex. 35-86) evolucionó de un modelo similar para plomo y contenía compartimentos para el pulmón, el tracto gastrointestinal, la piel, la sangre, hígado, riñones, huesos, tejidos bastante perfundidos y lentamente perfundidos. El modelo se refinó para incluir dos subcompartimentos de los pulmones para cromo, uno que permitiera que el cromo inhalado entre a la sangre y al tracto gastrointestinal, y el otro solamente permita que el cromo entrara al tracto gastrointestinal (Ex. 35-70). La reducción de Cr(VI) a Cr(III) se consideró que ocurre en todo compartimento de tejido excepto en los huesos.

El modelo fue desarrollado a partir de varios conjuntos de datos en los cuales unas ratas recibieron dosis de Cr(VI) o Cr(III) intravenoso, excreción o mediante instilación intratraqueal, debido a que ocurren diferentes patrones de distribución y excreción, dependiendo de la ruta de administración. En la mayoría de los casos, los parámetros modelo (e.g., separación de tejidos, absorción, índices de reducción) fueron estimados, ajustando simulaciones modelo a datos experimentales. El modelo optimizado para ratas fue validado contra el estudio de inhalación de Langard de 1978 (Ex. 35-93). Los niveles de cromo en la sangre superaron las predicciones durante el período de cuatro días de exposición por inhalación, pero los niveles de sangre durante el período de post-exposición fueron debidamente predecidos por el modelo. Los niveles de cromo en el hígado predecidos por el modelo eran altos, pero otros niveles en los tejidos estuvieron cerca de los estimados.

Un modelo humano PBPK recientemente desarrollado por O'Flaherty *et al*. es capaz de predecir los niveles en los tejidos por la ingestión de Cr(VI) (Ex. 35-95). El modelo incorpora la absorción diferencial oral de Cr(VI) y Cr(III), rápida reducción de Cr(VI) a Cr(III) en los principales fluidos y tejidos corporales y despejamiento en la orina dependiente de la concentración. El modelo no incluye un compartimento pulmonar fisiológico, pero puede utilizarse para estimar un límite superior en la absorción pulmonar del cromo inhalado. El modelo fue calibrado contra datos de concentración de cromo en sangre y orina de un grupo de estudios controlados en los cuales los voluntarios humanos adultos ingirieron soluciones de Cr(III) o Cr(VI) solubles.

Los modelos de PBPK se usan cada vez más en los avalúos de riesgo, primordialmente para predecir la concentración de un químico potencialmente tóxico que será transmitido a cualquier tejido de referencia dado luego de varias combinaciones de ruta, nivel de dosis y la especie bajo prueba. El desarrollo adicional de la porción del tracto respiratorio del modelo, datos específicos de índice de Cr(VI) sobre la reducción y captación extracelular hacia las células pulmonares y un entendimiento más preciso de las rutas cruciales dentro de las células de referencia mejoraría el valor modelo para propósitos de avalúo de riesgo.

9. Resumen

A base de los estudios presentados anteriormente, existe evidencia en la literatura que muestra que el Cr(VI) puede ser sistemáticamente absorbido por el tracto respiratorio. La absorción de compuestos de cromo inhalado depende de un número de factores, incluyendo las propiedades físicas y químicas de las partículas (estado de oxidación, tamaño y solubilidad), la capacidad de reducción del ELF y de los macrófagos alveolares, y el despejamiento por el movimiento ondulado mucociliar y fagocitosis. Los compuestos de Cr(VI) altamente solubles en agua (e.g. cromato de sodio) entran al torrente sanguíneo más rápidamente que los compuestos de Cr(VI) altamente insolubles (e.g. cromato de plomo). Sin embargo, los compuestos insolubles pueden tener un mayor tiempo de estadía en los pulmones. La absorción de Cr(VI) también puede ocurrir luego de exposición oral y dérmica, particularmente si las exposiciones son altas.

El cromato (CrO^2) entra a las células por vía de la difusión facilitada a través de canales de aniones no específicos (similar a los aniones de fosfato y sulfato). Luego de la absorción de los compuestos de Cr(VI) de varias rutas de exposición, el cromo es capturado por las células sanguíneas y se distribuye ampliamente en los tejidos como Cr(VI). En el interior de las células sanguíneas y tejidos, el Cr(VI) se reduce rápidamente a estados más bajos de oxidación y se fija a macromoléculas que pueden resultar en efectos genotóxicos o citotóxicos. Sin embargo, en la sangre, una proporción significativa de Cr(VI) es capturada por los eritrocitos, donde se reduce a Cr(III) y se fija a la hemoglobina y otras proteínas.

El Cr(VI) inhalado se reduce a Cr(III) in vivo por una variedad de agentes reductores. Se ha demostrado que el ascorbato y la glutationa en el fluído del revestimiento epitelial (ELF) y los macrófagos reducen el Cr(VI) a Cr(III) en los pulmones. Luego de la exposición oral, los jugos gástricos también son responsables de reducir el Cr(VI) a Cr(III). Esto sirve para limitar la cantidad de Cr(VI) sistemáticamente absorbido.

El cromo absorbido se excreta del cuerpo en una fase rápida que representa el despejamiento de la sangre y al menos dos fases más lentas que representan el despejamiento de los tejidos. La excreta urinaria es la ruta primaria de eliminación, representando más del 50% del cromo eliminado. Aunque el cromo se excreta en la orina y las heces fecales, el intestino juega sólo un pequeño papel en la eliminación de cromo, representando solamente cerca de un cinco por ciento de la eliminación de la sangre.

B. Efectos carcinogénicos

Se ha estudiado ampliamente el potencial del Cr(VI) para causar efectos carcinogénicos, particularmente cáncer pulmonar. OSHA revisó los datos epimediológicos de varios sectores industriales, incluyendo producción de cromatos, producción de pigmentos de cromatos, enchapado de cromatos, soldadura de acero inoxidable y producción de ferrocromo. Evidencia sustentadora de estudios en animales y consideraciones mecanísticas también son evaluadas en esta sección.

1. Evidencia de los trabajadores de producción de cromato

La literatura epidemiológica de los trabajadores en la industria de la producción de cromatos representa la relación más temprana y mejor documentada entre la exposición a cromo y el cáncer pulmonar. El estudio más temprano sobre trabajadores de producción de cromato en los Estados Unidos fue realizado por Machle y Gregorius en 1948 (Ex. 7-2). En Estados Unidos, dos plantas de producción de cromatos, una en Baltimore, MD y una en Painesville, OH, han sido objeto de múltiples estudios. Ambas plantas se incluyeron en el estudio de 1948 de Machle y Gregorius y nuevamente en el estudio realizado por el Servicio de Salud Pública y publicado en 1953 (Ex. 7-3). Ambos estudios informaron los resultados en conjunto. La planta de producción de cromatos de Baltimore fue estudiada por Hayes *et al.* (Ex. 7-14) y más recientemente por Gibb *et al.* (Ex. 31-22-11). La planta de producción de cromatos en Painesville, OH, ha recibido seguimiento desde los años 50 por Mancuso con su más reciente seguimiento publicado en 1997. El estudio más reciente de la planta Painesville fue publicado por Luippold *et al.* (Ex. 31-18-4). Los estudios por Gibb y Luippold presentan datos del historial de exposición para los períodos cubiertos por sus respectivos estudios. Los datos de exposición de Gibb son particularmente interesantes debido a que los datos sobre higiene industrial se recopilaron de modo rutinario y

no para propósitos de cumplimiento. Estas mediciones de aire de rutina pueden ser más representativas que las encontradas típicamente por los trabajadores expuestos. En Gran Bretaña, tres plantas han sido estudiadas repetidamente, con informes publicados entre 1952 y 1991. Otros estudios de cohortes en Estados Unidos, Alemania, Italia y Japón también fueron informados. La elevada mortandad por cáncer pulmonar informada en la gran mayoría de estas cohortes y las significativas tendencias alcistas con la duración del empleo y la exposición acumulativa proveen parte de la evidencia más fuerte de que el Cr(VI) es carcinogénico para los trabajadores. La Tabla V-1 presenta un resumen de estudios epidemiológicos humanos selectos sobre los trabajadores de producción de cromato.

BILLING CODE 4510-26-P

TABLA V-1: RESUMEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS SELECTOS SOBRE ESTUDIOS DE CANCER PULMONAR EN TRABAJADORES EXPUESTOS A CROMO HEXAVALENTE

Producción de cromato

Número de referencia/exhibit	**Población de estudio**	**Población de referencia**	**Exposición a cromo (VI)**	**Riesgo de cáncer pulmonar**
Hayes *et al.* (1979, Ex. 7-14) Braver *et al.* (1985, Ex. 7-17)	1,803 trabajadores varones empleados inicialmente durante 3 meses o más entre 1945 y 1974 en una fábrica de producción vieja y una nueva en Baltimore, MD; seguimiento hasta 1977	Mortandad en la ciudad de Baltimore	Primordialmente producción de cromato y dicromato de sodio. Promedio de Cr(VI) de 21 a 413 $\mu g/m^3$ y una duración promedio de 1.6 a 13 años, dependiendo de la subcohorte, planta y año de empleo.	-O/E de 2.0 ($p<0.01$) a base de 59 muertes por cáncer pulmonar - mayor riesgo con la duración del empleo
Gibb *et al.* (2000, Ex. 31-22-11)	2357 trabajadores varones inicialmente empleados en 1950-1974 solamente en una fábrica de producción nueva en Baltimore, MD; seguimiento hasta 1992	Mortandad en Estados Unidos	Primordialmente cromato y dicromato de sodio. La exposición acumulativa media de Cr(VI) de 0.070 mg/m^3 – año y duración de trabajo de 3.1 años.	-O/E de 1.86 ($p<0.01$) a base de 71 muertes por cáncer pulmonar -tendencia de mortandad significativamente alcista con exposición acumulativa a Cr(VI)
Mancuso (1997, Ex. 23) Mancuso (1975, Ex. 7-11) Mancuso y Heuper (1951, Ex. 7-13) Bourne y Yee (1950, Ex. 7-98)	332 trabajadores varones empleados en una fábrica en Painesville, OH en 1931-1937; seguimiento hasta 1993	Índice de mortandad calculado directamente mediante el uso de la distribución de años-persona por grupo de edad para toda la población expuesta como la norma	Primordialmente producción de cromato y dicromato de sodio con algún cromato de calcio como resultado del uso de un proceso alto en cal. La mayoría del Cr(VI) soluble acumulativo entre 0.25 y 4.0 mg/m^3 – año a base de una encuesta de 1949.	O/E no se computa, pero hay un aumento significativo en el índice de muerte por cáncer pulmonar ajustado por edad con exposición acumulativa a cromo a base de 66 muertes
Luippold *et al.* (2003, Ex. 31-18-4)	492 trabajadores varones empleados durante un año entre 1940 y 1972 en una fábrica en Painesville, OH; seguimiento hasta 1997	Índices de mortandad de Estados Unidos y Ohio	Principalmente producción de cromato y dicromato de sodio con menos de cromato de calcio. La acumulación media de Cr(VI) soluble de 1.58 mg/m^3 – año.	-O/E de 2.41($p<0.01$) a base de los índices de Ohio y 51 muertes -Tendencia significativamente alcista con la exposición acumulativa a Cr(VI)
Davies *et al.* (1991, Ex. 7-99) Alderson *et al.* (1981, Ex. 7-22) Bistrup y Case (1956, Ex. 7-20)	2298 trabajadores varones de producción de cromatos durante un año entre 1950 y 1976 en tres diferentes plantas de Reino Unido; seguimiento hasta 1989	La mortandad por cáncer en Inglaterra, Gales y Escocia, y de trabajadores locales no expuestos	Principalmente la producción de cromato y dicromato de sodio con algún cromato de calcio antes de cambiar de un proceso alto en cal a uno libre de cal. El Cr(VI) soluble promedio en los años 50 tempranos de 2 a 880 $\mu g/m^3$, dependiendo del trabajo.	-O/E de 1.97 ($p<0.01$) previo al cambio en el proceso previo a base de 175 muertes -SMR de 1.02 (NS) cambio en el proceso posterior a base de 14 muertes -Mayor riesgo para alta exposición en comparación con baja exposición

Número de referencia/exhibit	Población de estudio	Población de referencia	Exposición a cromo (VI)	Riesgo de cáncer pulmonar
Korallus *et al*. (1993, Ex. 7-91) Korallus *et al*. (1982, Ex. 7-26) Birk *et al*. (2005, Ex. 48-4)	1417 trabajadores de producción de cromato empleados durante un año entre 1948 y 1987 en dos diferentes plantas alemanas; seguimiento hasta 1988. 901 trabajadores bajo del período posterior al cambio [a un proceso libre de cal] que recibieron seguimiento hasta 1998.	Los índices de mortandad para la región del Rhín-Westfalia de Alemania donde estaban localizadas las plantas, así como los índices nacionales alemanes.	Principalmente la producción de cromato y dicromato de sodio con algún cromato de calcio antes de cambiar de un proceso alto en cal a un proceso libre de cal. La media anual de Cr(VI) entre 6.2 y 38 $\mu g/m^3$ después de 1977. La exposición a Cr(VI) informada antes de 1977.	-O/E de 2.27($p<0.01$) al cambio en el proceso previo a base de 66 muertes. -O/E de 1.22 (NS) al cambio en el proceso posterior a base de 22 muertes -O/E de 2.09 ($p<0.05$) al cambio en el proceso posterior con > 200 µg de Cr/dl en orina – año a base de 12 muertes
Pastides *et al*. (1994, Ex. 7-93)	398 trabajadores de producción de cromato empleados durante un año entre el 4 de septiembre de 1971 y el 31 de diciembre de 1989 en una planta de Carolina del Norte; seguimiento hasta 1989	Los índices de mortandad para ocho condados de Carolina del Norte, índices estatales (no informados) e índices de mortandad de Estados Unidos.	Principalmente producción de ácido crómico y bicromato de sodio como resultado de proceso bajo en cal. Aproximadamente 50% de las muestras de monitorización personal de aire < 1 $\mu g/m^3$ de Cr(VI), 75% < 3 $\mu g/m^3$ y 96% < 25 $\mu g/m^3$.	-O/E de 127 a base de índices de Estados Unidos y 2 muertes -O/E de 97 a base de los índices de condados de Carolina del Norte
Luippold *et al*. (2005, Ex. 47-24-2)	430 trabajadores de producción de cromatos empleados durante un año en una planta de Carolina del Norte baja en cal estudiados por Pastides et al (1994); 187 trabajadores de producción de cromato empleados durante un año en una segunda planta, luego de haber cambiado a un proceso bajo en cal en 1980; seguimiento hasta 1998	Índices de mortandad de ciertos estados en específico y de Estados Unidos (no informados)	Principalmente producción de dicromato de sodio y ácido crómico como resultado de un proceso bajo en cal. Los niveles de Cr(VI) en aire típicamente < 1.5 $\mu g/m^3$; niveles más altos registrados < 10 $\mu g/m^3$.	-O/E de 84 a base de índices de estados específicos y 3 muertes

Observado/esperado (O/E)
Riesgo relativo (RR)
No es estadísticamente significativo (NS)
Proporción de probabilidad (OR)

BILLING CODE 4510-26-C

El proceso básico de producción de cromato hexavalente involucra molienda y mezclado de mineral trivalente de cromita con carbonato de sodio, algunas veces en presencia de cal (Exs. 7-103; 35-61). La mezcla es "asada" a una alta temperatura, lo que oxidiza gran parte de la cromita hasta convertirla en cromato de sodio hexavalente. Dependiendo del contenido de cal utilizado en el proceso, el asado también contiene otras especies de cromato, especialmente cromato de calcio bajo condiciones de alta cantidad de cal. El cromato de sodio altamente soluble en agua se extrae por agua de la cromita trivalente insoluble en agua y de los cromatos de menor solubilidad en agua (e.g., cromato de calcio) en el proceso de 'lixiviado'. El lixiviado de cromato de sodio se reacciona con ácido sulfúrico y bisulfato de sodio para formar dicromato de sodio. El dicromato de sodio se prepara y se empaca como un polvo cristalino que se vende como producto final o algunas veces se utiliza como el material iniciador para producir otros cromatos como el ácido crómico y el dicromato de potasio.

a. Estudios de cohorte de la fábrica de Baltimore. El estudio de Hayes *et al.* de la planta de producción de cromatos de Baltimore, Maryland fue diseñado para determinar si los cambios en el proceso industrial en una fábrica de producción química de cromo estaban asociados con un menor riesgo de cáncer, particularmente cáncer del sistema respiratorio (Ex. 7-14). Cuatro mil doscientos diecisiete (4,217) empleados fueron identificados como de nuevo reclutamiento entre el 1 de enero de 1945 y el 31 de diciembre de 1974. Excluidos de esta enumeración inicial estaban empleados que: (1) estaban trabajando para el 1945, pero que se habían reclutado antes de 1945 y (2) habían sido reclutados desde 1945, pero que habían sido previamente empleados en la planta. Fueron excluidos de la cohorte final los empleados durante menos de 90 días; mujeres; aquellos con duración de empleo desconocida; aquellos sin historial de trabajo; y aquellos con edad desconocida. La cohorte final incluyó 2,101 empleados (1,803 jornaleros y 298 asalariados).

Hayes dividió el proceso de producción en tres departamentos: (1) El departamento de molido y tostado o de "terminado en seco", que consiste de procesos de molido, secado y lixiviación; (2) el departamento de bicromatos, que consiste de procesos de acidificación y cristalización; y (3) el departamento de los productos especiales que produce productos secundarios, incluyendo ácido crómico. Los departamentos de productos de bicromatos y productos especiales son referidos como el "terminado en mojado".

La construcción de un nuevo moledor y tostador y la planta de bicromatos que abrió durante 1950 y 1951 y una nueva planta de ácido crómico y productos especiales que abrieron en 1960 fueron citados por Hayes como "notables cambios de producción" (Ex. 7-14). Las nuevas facilidades se diseñaron para "obtener mejoras en las técnicas de proceso y control ambiental de exposición a polvos que contienen cromo * * *" (Ex. 7-14).

Los historiales de salud y trabajo relacionados con la planta para cada empleado se reseñaron de los expedientes de la planta. Cada empleo en el historial de trabajo se caracterizó de acuerdo a si la exposición en el trabajo ocurrió en (1) una facilidad de reciente construcción, (2) una facilidad vieja, o (3) no podía clasificarse como que ha ocurrido en una facilidad nueva o vieja. Aquellos que alguna vez trabajaron en una facilidad vieja o cuya ubicación(es) de trabajo no pueden distinguirse a base de un puesto de trabajo se consideraron que tenían una exposición alta o cuestionable. Sólo aquellos que trabajan exclusivamente en la nueva facilidad fueron definidos para propósitos de estudio como "baja exposición". Los datos sobre el consumo de cigarrillos se reseñaron de expedientes de la planta, pero no se utilizaron en ningún análisis,

dado que los investigadores pensaron que "no son de suficiente calidad para permitir un análisis".

Mil ciento sesenta y nueve (1,169) miembros de la cohorte se identificaron como vivos, 494 no se identifican individualmente como vivos y 438 como difuntos. Los certificados de defunción no pudieron localizarse para 35 difuntos informados. Las muertes se codificaron en la octava revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades.

El análisis de mortandad se limitó a los 1,803 jornaleros calculando las proporciones estandarizadas de mortandad (SMRs) para causas específicas de muerte. El SMR es la proporción del número de muertes observadas en la población de estudio y el número que se esperaría si esa población de estudio tuviera el mismo índice específico de mortandad que una población de referencia estándar (e.g., población de Estados Unidos ajustada por edad, género y año calendario). El SMR típicamente se multiplica por 100, de modo que un SMR mayor de 100 representa una mortandad elevada en la cohorte bajo estudio relativa al grupo de referencia. En el estudio de Hayes, el número esperado de muertes se basó en los índices de mortandad entre los varones de Baltimore, Maryland, estandarizados por edad, raza y período de tiempo. Para aquellos cuya raza se desconoce, los números esperados provienen de los índices de mortandad para blancos. El cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones representó el 69% de las 86 muertes por cáncer identificadas y fue significativamente elevada en términos estadísticos (O=59; E=29.16; SMR=202; 95% CI: 155-263).

Un análisis de las muertes por cáncer pulmonar entre jornaleros por año de inicio de empleo (1945-1949; 1950-1959 y 1960-1974), categoría de exposición (exposición baja o cuestionable/alta exposición) y duración de empleo (período corto definido como 90 días-2 años; período largo definido como 3 años o más) también se llevó a cabo. Para aquellos trabajadores caracterizados como que tienen exposición cuestionable/alta, los SMRs fueron significativamente elevados para los períodos de reclutamiento de 1945-1949 y 1950-1959 y para trabajadores a corto y largo plazo (no eran estadísticamente significativos para los trabajadores a corto plazo reclutados inicialmente en 1945-1949). Para aquellos caracterizados como de baja exposición, había un SMR elevado para trabajadores reclutados a largo plazo entre 1950 y 1959, pero a base de solamente tres muertes (no era estadísticamente significativo). Ningún caso de cáncer pulmonar fue observado para trabajadores reclutados en 1960-1974.

Se llevaron a cabo análisis de control de casos de (1) un historial de nunca haber sido empleado en trabajos selectos o combinaciones de empleos o (2) un historial de condiciones mórbidas especificadas y combinaciones de condiciones informadas en los expedientes médicos de la planta. Los casos se definieron como difuntos (tanto los jornaleros como asalariados se incluyeron en los análisis) cuya causa contribuyente o subyaciente de muerte fue el cáncer pulmonar. Los controles se definieron como muertes por causas aparte de tumores malignos o benignos. Los casos y controles se compararon por raza (blanco/no-blanco), año de inicio de empleo (+/-3 años), edad al momento del empleo inicial (+/-5 años) y duración total del empleo (90 días-2 años; 3-4 años y 5 años o más). Una razón de probabilidad (Odd Ratio) se determinó donde la razón es la probabilidad de empleo en un trabajo que involucra exposición a Cr(VI) para los casos relativos a los controles.

A base de pares comparados, el análisis por puesto de trabajo mostró razones de probabilidad significativamente elevadas para productos especiales (OR=2.6) y para productos especiales y

bicromato (OR=3.3). El riesgo relativo para bicromato solo también era elevado (OR=2.1, no es estadísticamente significativo).

La posible relación de cáncer pulmonar y tres condiciones de salud (úlceras de la piel, perforación nasal y dermatitis), según registrada en los expedientes médicos de la planta, también fueron evaluadas. De las tres condiciones médicas, sólo la razón de probabilidad para dermatitis fue estadísticamente significativa (OR=3.0). Cuando varias combinaciones de las tres condiciones fueron examinadas, la razón de probabilidad de tener todas las tres condiciones fue significativamente elevada en términos estadísticos (OR=6.0).

Braver *et al*. utilizó datos del estudio de Hayes discutidos anteriormente y los resultados de *555* muestras de aire tomadas durante el período de 1945-1950 por el Departamento de Salud de la ciudad de Baltimore, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos, y las compañías que eran propietarias de la planta, en un intento por examinar la relación entre la exposición a Cr(VI) y la incidencia de cáncer pulmonar (Ex. 7-17). De acuerdo a los autores, los métodos para determinar las concentraciones de Cr(VI) en aire han cambiado desde que se recopilaron los datos sobre higiene industrial en la planta de Baltimore entre 1945 y 1959. Los autores pidieron al Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) y a la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) que revisaran los documentos disponibles sobre los métodos para recopilar muestras de aire, la estabilidad de Cr(VI) en el medio de muestro luego de la recolección, y los métodos para analizar el Cr(VI) que se utilizaron para recopilar las muestras durante ese período.

Se recopilaron muestras de aire mediante tubos pequeños captores de gas borboteadorea (midget impinger) y muestreadores de alto volumen. De acuerdo con la revisión de NIOSH/OSHA, muestreadores de alto volumen pueden haber conducido a una pérdida "significativa" de Cr(VI) debido a la reducción de Cr(VI) hasta Cr(III) por los filtros de cristal o de éter de celulosa, la extracción ácida del cromato del filtro, o el almacenamiento inapropiado de muestras. El tubo pequeño captor de gas (midget impingar) estaba "menos sujeto" a la pérdida de Cr(VI) de acuerdo al panel, ya que ni los filtros ni la extracción de ácido de los filtros fue empleada. Sin embargo, si había hierro presente o si las muestras se almacenaron durante demasiado tiempo, la conversión de Cr(VI) a Cr(III) puede haber ocurrido. El tubo pequeño captor de gas (midget impinger) sólo puede detectar Cr(VI) soluble en agua. Los autores indicaron que, de acuerdo a una encuesta de higiene industrial de 1949 realizada por el Servicio de Salud Pública, se encontró muy poco Cr(VI) insoluble en agua en la planta de Baltimore. Un miembro del panel de NIOSH/OSHA caracterizó los resultados de los tubos pequeños captores de gas (midget impinger) como "reproducibles" y "la precisión * * * es bastante sólida, a menos que agentes reductores substanciales (e.g., hierro) estén presentes" (Ex. 7-17, p. 370). A base de las recomendaciones del panel, los autores utilizaron los resultados del tubo pequeño captor de gas (midget impinger) para desarrollar los estimados de exposición a pesar de que el panel concluyó que los métodos de métodos con tubos pequeños captores de gas "tienden hacia una subestimación" de Cr(VI).

Los autores también citaron otros factores relacionados con los datos de higiene industrial que pueden haber influenciado potencialmente la precisión de sus estimados de exposición (sea sobreestimando o subestimando la exposición). Estos incluyen: mediciones que se han tomado primariamente en áreas "problemáticas" de la planta; las plantas pueden haberse limpiado o ciertos procesos desactivarse antes del monitoreo de higiene industrial por grupos externos; uso de respiradores; y altas exposiciones periódicas (debido a operaciones de mantenimiento poco

frecuentes a fallas en el equipo de control de exposiciones) que no se midieron y por lo tanto no se reflejaron en los datos disponibles.

Los autores estimaron los índices de exposición para cohortes en lugar de para individuos específicos utilizando el período de reclutamiento (1945-1949 ó 1950-1959) y la duración de exposición, definida como corta (al menos 90 días, pero menos de tres años) y larga (tres años o más). La exposición usual a Cr(VI) para tanto los trabajadores a corto y a largo plazo reclutados en 1945-1949 se calculó como el promedio de la concentración anual media de aire para 1945-1947 y 1949 (faltaron datos para 1948). Esto se estimó en 413 µg/ m^3. La exposición usual a Cr(VI) se estimó en 218 µg/ m^3 para los empleados a corto y largo plazo reclutados entre 1950 y 1959 a base de las mediciones en aire en la fábrica más antigua a principios de los años 50.

La exposición acumulativa se calculó como el nivel usual de exposición multiplicado por la duración promedio. Los trabajadores a corto plazo, irrespectivamente de la duración del empleo, se presumió que habían recibido 1.6 años de exposición, irrespectivamente del período de reclutamiento. Para los trabajadores a largo plazo, la duración promedio de la exposición fue de 12.3 años. Aquellos cuya duración promedio de exposición fue 12.3 años. Aquellos reclutados en 1945-1949 se asignaron durante cinco años bajo una exposición de 413 µg/ m^3 y 7.3 años bajo una exposición de 218 µg/ m^3. Para los trabajadores a largo plazo reclutados entre 1950 y 1959, la longitud promedio de la exposición se estimó en 13.4 años. Los autores estimaron que las exposiciones acumulativas bajo las cuales se observaron "aumentos significativos en la mortandad por cáncer pulmonar" en el estudio de Hayes eran de 0.35, 0.67, 2.93 y 3.65 mg/ m^3—años. La asociación vista por los autores parece ser más probable que sea el resultado de la duración de empleo en lugar de la magnitud de la exposición dado que la variación en la última era pequeña.

Gibb *et al*. se basó en el estudio de Hayes para investigar la mortandad en una segunda cohorte de la planta de Baltimore (Ex. 31-22-11). La cohorte de Hayes estaba compuesta de 1,803 jornaleros y 298 trabajadores asalariados de nuevo reclutamiento entre el 1 de enero de 1945 y el 31 de diciembre de 1974. Gibb excluyó 734 trabajadores que comenzaron a trabajar antes del 1 de agosto de 1950 e incluyó 990 trabajadores empleados luego del 1 de agosto de 1950, quienes trabajaron menos de 90 días, resultando en una cohorte de 2,357 varones que recibieron seguimiento durante el período del 1 de agosto de 1950 al 31 de diciembre de 1992. Cincuenta y un por ciento (1,205) de la cohorte era de personas blancas; 36% (848) no blancas. Se desconocía la raza del 13 por ciento (304) de la cohorte. La planta cerró en 1985.

Las muertes se codificaron de acuerdo con la octava revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Los años-persona de observación se computaron desde el comienzo del empleo hasta el deceso, o el 31 de diciembre de 1992, lo que ocurriera primero. Los datos sobre el fumar (sí/no) estuvieron disponibles para 2,137 (93.3%) de la cohorte, en los expedientes de la compañía.

Entre 1950 y 1985 se recopilaron aproximadamente 70,000 mediciones de Cr(VI) en aire, utilizando varios métodos de muestreo diferentes. El programa de muestreo de aire de rutina para Cr(VI) se inició para "caracterizar 'exposiciones típicas/usuales' de los trabajadores" (Ex. 31-22-11, p. 117). Las muestras de área se recopilaron durante los períodos de tiempo anteriores, mientras que tanto las muestras personales y de área se recopilaron comenzando en 1977. Los estimados de exposición se derivaron de los sistemas de muestreo de área y se

ajustaron a un "estimado equivalente de exposición personal utilizando razones por trabajo específico del área media y los estimados de exposición del muestreo personal para el período 1978-1985 * * *" (Ex. 31-22-11, p. 117). De acuerdo con el autor, la comparación de las muestras de área y personales no mostraron "diferencias significativas" para cerca de dos terceras partes de los puestos de trabajo. Para varios puestos de trabajo con una "fuente precisa significativa de contaminación", los métodos de muestreo de área "subestimaron significativamente" los estimados de exposición personal y se ajustaron "mediante la razón de las dos" (Ex. 31-22-11, p. 118).

Se construyó una matriz de exposición de trabajo (JEM por sus siglas en inglés), donde los datos de muestreo de aire estaban disponibles, con la exposición anual promedio para cada título de puesto. No se encontraron datos para los períodos de 1950-1956 y 1960-1961. Las exposiciones se modelaron para los datos que faltaban utilizando la razón de la exposición que se midió para un título de puesto y el promedio de todos los títulos de puestos bajo medición en el mismo departamento. Para los períodos de tiempo donde faltaban datos "extensos", se utilizó una interpolación de línea recta simple entre los años con exposiciones conocidas.

Para estimar las concentraciones en aire de Cr(III), 72 muestras de polvo compuestas se recopilaron en o cerca de estaciones con monitores de aire en lugares fijos, aproximadamente tres años después del cierre de la fábrica. Las muestras de polvo se analizaron para contenido de Cr(VI) utilizando cromatografía de iones. Se determinó el contenido de Cr(III) a través del análisis del residuo por espectroscópio de plasma inductivamente acoplada. La proporción de Cr(III):Cr(VI) se calculó para cada área correspondiente a las zonas de muestreo de aire, y la concentración de Cr(VI) en aire fue ajustada a base de esta razón. Las exposiciones de los trabajadores se computaron para cada título de puesto y se ponderaron por la fracción de tiempo que estuvo en cada zona de monitoreo. La razón de Cr(III):Cr(VI) se derivó de esta manera para cada título de puesto a base de la distribución del tiempo que estuvo en zonas de exposición en 1978. Las exposiciones a Cr(VI) en la matriz de exposición de trabajo (JEM) se multiplicaron por esta razón para estimar las exposiciones a Cr(III).

La información sobre el fumar se recopiló al momento del reclutamiento para aproximadamente 90% de la cohorte. De los 122 casos de cáncer pulmonar, 116 eran fumadores y cuatro no eran fumadores al momento del reclutamiento. El estatus sobre el fumar se desconocía para dos casos de cáncer pulmonar. Como se discute a continuación, estos datos fueron utilizados por los autores del estudio para ajustar por el fumar en sus modelos de regresión de riesgos proporcionales utilizados para determinar si la mortandad por cáncer pulmonar en la cohorte de trabajadores aumentó con una mayor exposición acumulativa a Cr(VI).

Un total de 855 muertes observadas (472 blancos; 323 no blancos y 60 de raza desconocida) fueron informadas. Las razones de mortandad estandarizada (SMR, en inglés) se calcularon utilizando índices de Estados Unidos para la mortandad en general. Los índices de Maryland (el estado en el cual la planta estaba localizada) se usaron para analizar la mortandad por cáncer pulmonar, para responder mejor a las diferencias regionales en las muertes por enfermedades. Los SMRs no se ajustaron para el fumar. En la vista pública, el Dr. Gibb explicó que era más apropiado ajustar para el fumar en los modelos proporcionales de riesgo que en los SMRs, debido a que el analista debe hacer más presunciones para ajustar los SMRs para el fumar que para ajustar el modelo de regresión (Tr. 124).

Un SMR de cáncer pulmonar estadísticamente significativo, a base del índice nacional, se encontró para blancos (O=71; SMR=186; 95% CI: 145-234); no-blancos (O=47; SMR=188; 95% CI: 138-251) y la cohorte total (O=122; SMR=180; 95% CI: 149-214). Se computó la razón de muertes por cáncer pulmonar observadas o muertes por cáncer pulmonar esperadas (O/E) para toda la cohorte estratificada por raza y cuartil de exposición acumulativa. La exposición acumulativa estaba retrasada por cinco años (solamente la exposición que ocurrió cinco años antes de cierta edad fue contada). El punto de corte para los cuartiles dividió la cohorte en cuatro grupos iguales a base de su exposición acumulativa al final de su historial de trabajo (0-0.00149 mg CrO_3/m^3-año; 0.0015-0.0089 mg CrO_3/m^3-año; 0.009-0.0769 mg CrO_3/m^3-año; y 0.077-5.25 mg CrO_3/m^3-año). Para los blancos, el riesgo relativo de cáncer pulmonar fue significativamente elevado desde el segundo hasta el cuarto cuartil de exposición con valores de O/E de 0.8, 2.1, 2.1 y 1.7 para los cuatro cuartiles, respectivamente. Para los no blancos, los valores de O/E por cuartil de exposición fueron 1.1, 0.9, 1.2 y 2.9, respectivamente. Sólo el cuartil de exposición más alto era significativamente elevado. Para la cohorte total, una tendencia significativa de exposición-respuesta fue observada de modo que la mortandad por cáncer pulmonar aumentó con el aumento en la exposición acumulativa de Cr(VI).

Los modelos proporcionales de riesgos se utilizaron para evaluar la relación entre la exposición a cromo y el riesgo de cáncer pulmonar. El cuartil de exposición más bajo se usó como el grupo de referencia. La exposición media en cada cuartil se utilizó como la medición de la exposición acumulativa de Cr(VI). Cuando se incluyó el estatus sobre el fumar en el modelo, se estimaron los riesgos relativos de cáncer pulmonar para el segundo, tercer y cuarto cuartil de exposición, respectivamente, en 1.83, 2.48 y 3.32. El fumar, la exposición a Cr(III), y la duración del trabajo también fueron predictores significativos de riesgo de cáncer pulmonar en el modelo.

El análisis intentó separar los efectos en dos modelos proporcionados de riesgo multivariado (un modelo incorporó el registro de exposición acumulativa a Cr(VI), el registro de exposición acumulativa a Cr(III) y el fumar; el segundo incorporó el registro de Cr(VI) acumulado, duración de trabajo y el fumar). En cualquiera de los modelos de regresión, la mortandad por cáncer pulmonar permaneción asociada significativamente ($p < .05$) con exposición acumulativa a Cr(VI), aún después de controlar la combinación del fumar y exposición a Cr(III) o la combinación del fumar y la duración del trabajo. Por otra parte, la mortandad por cáncer no estaba asociada significativamente con Cr(III) acumulado o duración de trabajo en el análisis multivariado, indicando que el riesgo de cáncer pulmonar era más fuertemente correlacionado con la exposición acumulativa a Cr(VI) que con las otras variables.

Exponent, Inc., como parte de una mayor radicación de la Coalición de Cromo, sometió comentarios sobre el estudio de Gibb antes de la publicación de la regla propuesta. Estos comentarios pedían que OSHA revisara asuntos metodológicos que Exponent entendía que impactarían la utilidad de los datos de Gibb en un análisis de avalúo de riesgos. Mientras que Exponent indica que el estudio de Gibb ofrece datos que "son significativamente mejores para el riesgo de cáncer que el estudio de Mancuso * * * ellos entienden que un escrutinio adicional de algunos de los métodos y procedimientos analíticos es necesario (Ex. 31-18-15-1, p. 5).

Los asuntos planteados por Exponent, Inc. y la Coalición de Cromo (Ex. 31-18-14) concernientes al estudio de Gibb son: selección de la población de referencia apropiada para una recopilación de números esperados para uso en el análisis de las razones de moartandad estandarizadas (SMR, por sus siglas en inglés); inclusión de trabajadores a corto plazo (< 1 año); expansión del número de agrupamientos de exposición para evaluar las tendencias de

respuesta de dosis; analizando la respuesta de dosis por niveles de exposición pico de la matriz de exposición de trabajo (JEM, por sus siglas en inglés); analizando respuesta-dosis en exposiciones sobre y por debajo del PEL actual y calculando los SMRs ajustados por el fumar para uso en las evaluaciones de dosis-respuesta. Exponent, Inc. obtuvo los datos originales del estudio de Gibb. Los datos se volvieron a analizar para atender los asuntos citados anteriomente. Los hallazgos de Exponent se presentan en el Exhibit 31-18-15-1 y se discuten a continuación.

Exponent sugirió que el uso de Gibb de los índices de mortandad de Estados Unidos y Maryland para desarrollar expectativas para el análisis de las razones de mortandad estandarizadas (SMR, por sus siglas en inglés) fue inapropiado. Sugirió que los índices de mortandad de la ciudad de Baltimore podrían haber sido la norma apropiada a seleccionarse dado que esos índices de mortandad reflejarían con mayor precisión el historial de mortandad de aquellos que han trabajado en la planta. Exponent realizó nuevamente el análisis de SMR para comparar los valores de SMR informados por Gibb (índices de mortandad de Estados Unidos para análisis de SMR) con los resultados de un análisis de SMR utilizando índices de mortandad de Maryland y los índices de mortandad de Baltimore. Gibb informó un SMR de cáncer pulmonar de 1.86 (95% CI: 1.45-2.34) para varones blancos a base de 71 muertes por cáncer pulmonar, utilizando índices de mortandad de Estados Unidos. Un reanálisis de los datos produjo un SMR de cáncer pulmonar de 1.85 (95% CI: 1.44-2.33) para varones blancos a base de índices de mortandad de Estados Unidos, aproximadamente el mismo valor obtenido por Gibb. Cuando se utilizan los índices de Maryland y Baltimore, el SMR se redujo a 1.70 y 1.25 respectivamente.

Exponent sugirió realizar el análisis de sensitividad que excluye los trabajadores de corto plazo (que se define como los que tienen un año de empleo) dado que la literatura epidemiológica sugiere que la mortandad de trabajadores de corto plazo es diferente a la de los trabajadores de largo plazo. Los trabajadores de corto plazo en el estudio de Gibb constituyen 65% de la cohorte y 54% de los casos de cáncer pulmonar. La Coalición también sugiere que los datos concernientes a la información sobre empleados de corto plazo son de "utilidad cuestionable para evaluar el mayor riesgo de cáncer por exposición ocupacional crónica a Cr(VI)" (Ex. 31-18-15-1, p. 5).

Los SMRs de cáncer pulmonar se computaron para aquellos que trabajaron durante menos de un año y para aquellos que trabajaron un año o más. Exponent definió los trabajadores a corto plazo como aquellos que trabajaron menos de un año "debido a que era consistente con los criterios de inclusión utilizados por otros que estudian cohortes de trabajadores de producción química de cromatos" (Ex. 31-18-15-1, p. 12). Exponent también sugirió que el desglose de exposición de Gibb por cuartil no era la manera más apropiada de evaluar la dosis-respuesta dado que las exposiciones acumulativas a Cr(VI) se mantuvieron cerca de cero hasta la percentila 50 a 60, "de modo que no hay una distinción real entre los primeras dos cuartiles * * * (Ex. 31-18-15-1, p. 24). También sugirieron que combinar "todos los trabajadores juntos en el cuartil 75 * * * no responde apropiadamente a la heterogeneidad de la exposición en este grupo" (Ex. 31-18-15-1, p. 24). El reanálisis de Exponent utilizó seis niveles de exposición acumulativa a Cr(VI) comparados con los otros cuatro niveles de exposición acumulativa a Cr(VI) en el análisis de Gibb. Los niveles menores de exposición fueron combinados y categorías "más homogéneas" se desarrollaron para los niveles de exposición más altos.

Utilizando estos reagrupamientos y excluyendo a los trabajadores con menos de un año de empleo, Exponent informó que los SMRs más altos se observaron en el grupo de exposición más

alta (1.5-< 5.25 mg CrO_3/m^3-años) para tanto los blancos como los no blancos, a base de los índices de mortandad de Maryland y de Baltimore. Estos autores no encontraron "que la inclusión de los trabajadores a corto plazo tuvo un impacto significativo sobre los resultados, especialmente si los índices de Baltimore se utilizan en los cómputos de SMR' (Ex. 31-18-15-1, p. 28).

Se realizó el análisis de la longitud de empleo y nivel de exposición "pico" (i.e., media anual más alta registrada) a Cr(VI). Exponent informó que aproximadamente 50% de la cohorte tenían "solamente muy bajos" niveles de exposición pico (<7.2 µg de CrO_3/m^3 o aproximadamente 3.6 µg/m^3 de Cr(VI)). La mayoría de los trabajadores de corto plazo tenían exposiciones pico de <100 µg de CrO_3/m^3. Habían cinco niveles de exposición pico a Cr(VI) (<7.2 µg de CrO_3/m^3; 7.2-<19.3 µg CrO_3/m^3; 19.3-<48.0 µg de CrO_3/m^3; 48.0-<105 µg de CrO_3/m^3; 105-<182 µg de CrO_3/m^3; y 182-<806 µg de CrO_3/m^3) incluídos en los análisis. En general, los SMRs para cáncer pulmonar para toda la cohorte agrupada de acuerdo a las seis categorías de exposición pico eran ligeramente mayores utilizando los índices de referencia de Maryland al compararse con los índices de referencia de Baltimore.

El análisis de Exponent, Inc. sobre los trabajadores que estuvieron siempre expuestos sobre el PEL actual en contraparte con aquellos que nunca estuvieron expuestos sobre el PEL actual, produjeron SMRs ligeramente más altos para los que siempre estuvieron expuestos, con los SMRs más altos utilizando la norma de Maryland, en lugar de la de Baltimore. El único resultado estadísticamente significativo fue para todas las muertes combinadas por cáncer pulmonar.

Se llevó a cabo un avalúo del potencial impacto del fumar en las razones de mortandad estandarizadas (SMRs) de cáncer pulmonar, ya que Gibb no ajustó los (SMRs) para el fumar. Exponent, Inc. indicó que los (SMRs) ajustados por el fumar son más apropiados para uso en el avalúo de los riesgos que en los (SMRs) no ajustados. Cabe mencionar que los SMRs ajustados por el fumar no pudieron calcularse utilizando índices de referencia de Baltimore. Como lo indican los autores, los SMRs ajustados por el fumar producidos mediante el uso de índices de referencia de Maryland son, por exposición, "razonablemente consistentes con los SMRs de referencia de Baltimore" (Ex. 31-18-15-1, p. 41).

Gibb *et al*. incluyó los trabajadores irrespectivamente de la duración del empleo y la cohorte fue calculada exhaustivamente para aquellos individuos que trabajaron menos de 90 días. En un intento por aclarar este asunto, Exponent, Inc. produjo análisis de trabajadores a corto plazo, particularmente con respecto a las exposiciones. Exponent redefinió los trabajadores a corto plazo como aquellos que trabajaron durante menos de un año, para ser consistentes con la definición utilizada en otros estudios de productores de cromatos. OSHA encontró que este reanálisis que excluye los trabajadores a corto plazo es útil. Sugiere que incluir los trabajadores de la cohorte de empleados "durante menos de un año" no alteró substancialmente las conclusiones de Gibb *et al*. en relación con la asociación entre la exposición a Cr(VI) y la mortandad por cáncer pulmonar. Cabe mencionar que en el estudio Hayes de la planta de Baltimore, la cohorte se define como cualquiera que haya trabajado durante 90 días o más.

Hayes *et al*. utilizó los índices de mortandad de Baltimore, mientras que Gibb *et al*. utilizó los índices de mortandad de Estados Unidos para calcular las expectativas para los SMRs en general. Para calcular las expectativas del análisis de mortandad por cáncer pulmonar y exposición, Gibb *et al*. utilizó los índices de mortandad del estado de Maryland. Los análisis de SMR suministrados por Exponent, Inc., que utilizan los índices de Maryland y Baltimore, son útiles.

Los datos mostraron que utilizar los índices de Baltimore aumentó el número de muertes por cáncer pulmonar y, por lo tanto, disminuyó los SMRs. Sin embargo, permaneció un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer pulmonar entre los trabajadores expuestos y una tendencia significativamente alcista con la exposición acumulativa a Cr(VI). El grupo de comparación debe ser tan similar como sea posible con respecto a todos los otros factores que pueden estar relacionados con la enfermedad, excepto el determinante bajo estudio. Dado que la mayor parte de la cohorte (45%) murió en la ciudad de Baltimore, y aún aquellos cuyas muertes ocurrieron fuera de Baltimore (16%) es muy probable que hayan vivido cerca de la ciudad, es preferible el uso de los índices de mortandad de Baltimore como una población de referencia externa.

La selección de Gibb de los puntos de corte para los cuartiles de exposición se logró dividiendo los trabajadores en la cohorte en cuatro grupos iguales a base de su exposición acumulativa al final de su historial de trabajo. Utilizar el mismo método, pero excluyendo los trabajadores a corto plazo, habría resultado en cuartiles de exposición acumulativa ligeramente diferentes. Exponent expresó una preferencia por un agrupamiento de exposición de seis niveles. El impacto de utilizar diferentes agrupamientos de exposición se discute aún más en la Sección VI.C del avalúo cuantitativo de riesgo.

La matriz de exposición de Gibb *et al*. utiliza un conjunto de datos de calidad inusualmente alta sobre higiene industrial. Sobre 70,000 muestras tomadas para caracterizar el ambiente de trabajo "típico/usual" comprende datos de higiene industrial más extensos de lo que es comúnmente disponible para la mayoría de los avalúos de exposición. Sin embargo, existen varios asuntos sin resolver en cuanto a la evaluación de la exposición, incluyendo el impacto de las diferentes técnicas de muestreo de higiene industrial usadas durante el marco de tiempo del muestreo, cómo el uso de diferentes técnicas de muestreo se tomó en cuenta al desarrollar el avalúo de exposición y el uso del área vs. las muestras personales.

Exponent, Inc. y la Coalición de Cromo también sugirieron que los SMRs debieron haberse ajustado para el fumar. De acuerdo a Exponent, los SMRs ajustados por el fumar basados en los índices de mortandad de Maryland produjeron SMRs similares a los SMRs obtenidos utilizando los índices de mortandad de Baltimore (Ex. 31-18-15-1). La precisión de los datos sobre el fumar es cuestionable, dado que representa la información obtenida al momento del reclutamiento. Hayes obtuvo los datos sobre el fumar de los expedientes médicos de la planta, pero "encontró que no es de suficiente calidad para permitir el análisis". Una ventaja de utilizar los datos de mortandad de Baltimore puede ser el controlar mejor la potencial confusión del fumar.

El estudio de Gibb es uno de los mejores estudios de mortandad de cohortes de trabajadores de la industria de la producción de cromo. La calidad de los datos disponibles sobre higiene industrial y su caracterización como "típica/usual" hace del estudio de Gibb uno particularmente útil para el avalúo de riesgos.

b. Estudios de cohorte de la fábrica de Painesville. El Departamento de Salud de Ohio llevó a cabo estudios epidemiológicos y ambientales en una planta de Painsville que manufacturaba bicromato de sodio a partir del mineral de cromita. Mancuso y Hueper (Ex. 7-12) informaron un exceso de cáncer respiratorio entre los trabajadores de cromatos al compararse con el condado donde estaba localizada la planta. Entre las 33 muertes entre varones que habían trabajado en la planta por un mínimo de un año, 18.2% fue por cáncer respiratorio. En contraste, la frecuencia esperada de cáncer respiratorio entre los varones en el condado en el cual estaba

localizada la planta era 1.2%. Aunque los autores no incluyeron una comparación estadística formal, el índice de mortandad por cáncer pulmonar entre los trabajadores expuestos debe ser significativamente mayor que el índice del condado.

Mancuso (Ex. 7-11) actualizó su estudio de 1951 de 332 trabajadores de producción de cromato empleados durante el período de 1931-1937. Los índices de mortandad ajustados por edad se calcularon mediante el método directo, utilizando la distribución de años-persona por grupo de edad para la población total de cromatos como la norma. El seguimiento de estatus vital hasta 1974 encontró 173 muertes. De las 66 muertes por cáncer, 41 (62.1%) fueron por cáncer pulmonar. Un conjunto de muertes por cáncer pulmonar se observó en trabajadores con 27-36 años desde el primer empleo.

Mancuso utilizó datos de higiene industrial recopilados en 1949 para calcular exposiciones promedio ponderadas a cromo soluble en agua (que se presume es Cr(VI)), cromo insoluble (que se presume sea principalmente Cr(III)) y cromo total (Ex. 7-98). El índice de muertes por cáncer pulmonar ajustado por edad aumentó de 144.6 (a base de dos muertes) a 649.6 (a base de 14 muertes) por cada 100,000 en cinco categorías de exposición que varían de un mínimo de 0.25-0.49 a un máximo de 4.0+ mg/m^3-años para las exposiciones a Cr(III) insoluble. Para la exposición a Cr(VI) soluble, los índices de cáncer pulmonar ajustados por edad variaron de 80.2 (a base de tres muertes) hasta 998.7 (a base de 12 muertes) en cinco categorías de exposición que variaban de < 0.25 hasta 2.0+ mg/m^3-años. Para cromo total, los índices de muerte ajustados por edad variaron desde 225.7 (a base de tres muertes) hasta 741.5 (a base de 16 muertes) para exposiciones que variaron de 0.50-0.99 mg/m^3-años a 6.0+ mg/m^3-años.

Los índices de muertes por cáncer pulmonar ajustados por edad también se calcularon, clasificando los trabajadores por los niveles de Cr(III) insoluble y la exposición total de cromo. De los datos presentados, pareciera que para un nivel fijo de Cr(III) insoluble, el riesgo por cáncer pulmonar parece aumentar a medida que aumenta el cromo total (Ex. 7-11).

Mancuso (Ex. 23) actualizó el estudio de 1975. Para el 31 de diciembre de 1993, 283 miembros de la cohorte (85%) habían muerto y 49 no podían ser localizados. De las 102 muertes por cáncer, 66 fueron por cáncer pulmonar. El índice de mortandad por cáncer pulmonar ajustado por edad por cada 100,000 personas varió de 187.9 (a base de cuatro muertes) a 1,254.1 (a base de 15 muertes) para categorías de exposición a Cr(III) insoluble, variando de 0.25-0.49 a 4.00-5.00 mg/m^3 – años. Para la exposición más alta a Cr(III) insoluble (6.00+ mg/m^3 – años), el índice de muerte por cáncer pulmonar ajustado por edad por cada 100,000 se redujo ligeramente a 1,045.5 a base de siete muertes.

El índice de muerte por cáncer pulmonar ajustado por edad por 100,000 varió de 99.7 (a base de cinco muertes) hasta 2,848.3 (a base de dos muertes) para categorías de exposición a Cr(VI) soluble que varían de < 0.25 a 4.00+ mg/m^3 años. Para cromo total, el índice de muerte por cáncer pulmonar ajustado por edad por cada 100,000 personas variaron de 64.7 (a base de dos muertes) a 1,106.7 (a base de 21 muertes) para categorías de exposición que variaban de < 0.50 a 6.00+ mg/m^3 años.

Para investigar si el aumento en el índice de muertes por cáncer pulmonar se debió a una forma de compuesto de cromo (presumiblemente Cr(III) insoluble o Cr(VI) soluble), los índices de mortandad por cáncer pulmonar ajustados por edad se calcularon clasificando a los trabajadores por los niveles de exposición a Cr(III) insoluble y el cromo total. Para una nivel fijo

de Cr(III) insoluble, el índice de cáncer pulmonar parece aumentar a medida que aumenta el total de cromo para cada una de las seis categorías de exposición total de cromo, excepto para la categoría de 1.00-1.99 mg/m^3-años. Para las categorías de exposición fija para cromo total, aumentar las exposiciones a niveles de Cr(III) insoluble mostraron un mayor índice de muerte ajustado por edad por cáncer pulmonar en tres de las seis categorías de exposición total a cromo.

Para un nivel fijo de Cr(VI) soluble, el índice de muerte por cáncer pulmonar aumentó tan pronto los aumentó la exposición a las categorías de cromo total para tres de los seis gradientes de Cr(VI) soluble. Para las categorías de exposición fija a cromo total, la mayor exposición a niveles de Cr(VI) soluble condujeron a un aumento en dos de las seis categorías de exposición total a cromo. Mancuso concluyó que la relación del cáncer pulmonar no se confina solamente a cromo soluble o insoluble. Desafortunadamente, es difícil atribuir estos hallazgos específicamente a Cr(III) [como cromo insoluble] y Cr(VI) [como cromo soluble] ya que es probable que algún Cr(VI) ligeramente soluble e insoluble, así como Cr(III), contribuyera a la medición de cromo insoluble.

Luippold *et al*. realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 493 ex empleados de la planta de producción de cromatos en Painesville, Ohio (Ex. 31-18-4). Esta cohorte de Painesville no se traslapa con la cohorte de Mancuso y se define como los empleados que comenzaron a ser reclutados en 1940 que trabajaron por un mínimo de un año en Painesville y no trabajaron en ninguna otra facilidad propiedad de la misma compañía que utilizaba o producía Cr(VI). Una excepción al último criterio fue la inclusión de trabajadores que subsiguientemente fueron empleados en una planta de la compañía en Carolina del Norte (el número no fue suministrado). Cuatro miembros de la cohorte fueron identificados como féminas. La cohorte recibió seguimiento para el período del 1 de enero de 1941 al 31 de diciembre de 1997. Treinta y dos por ciento de la cohorte trabajó por diez años o más.

La información sobre potenciales confundidores era limitada. El estatus sobre el fumar (sí/no) estaba disponible para solamente el 35% de la cohorte a partir de estudios realizados entre 1960 y 1965 o de expedientes médicos de empleados. Para aquellos empleados donde los datos sobre el fumar estaban disponibles, el 78% eran fumadores (responder sí en al menos una encuesta o fueron identificados como fumadores según el expediente médico). La información sobre raza también estaba limitada, y el certificado de defunción era la fuente principal de información.

Los resultados del seguimiento de estatus vital fueron: 303 muertes; 132 se presumían vivos y 47 con estatus vital desconocido. Las muertes se codificaron según la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. No puedo identificarse la causa de muerte para dos difuntos. Para cinco difuntos, la causa de muerte sólo estaba disponible a través de datos recopilados por Mancuso y se recodificó desde la séptima a la novena revisión del International Classification of Diseases (ICD). No hubo muertes por cáncer pulmonar entre las cinco muertes recodificadas.

Los SMRs se calcularon a base de dos poblaciones de referencia: la de Estados Unidos (varones blancos) y la del estado de Ohio (varones blancos). Los SMRs para cáncer pulmonar estratificados por año de reclutamiento, duración de exposición, tiempo transcurrido desde el primer empleo y grupo de exposición acumulativa también se calcularon.

Proctor *et al*. analizó los niveles de Cr(VI) en aire a través de la fábrica para los años 1943 a 1971 (la planta cerró en abril de 1972), a partir de 800 medidas de muestreo de aire de área de 21 estudios de higiene industrial (Ex. 35-61). Se preparó una matriz de exposición de trabajo (JEM, por sus siglas en inglés) para 22 áreas de exposición para cada mes de operación de la planta. Brechas en la matriz se completaron mediante el cómputo de la concentración aritmética media de datos de muestreo de área, promediada por el área de exposición a través de tres períodos de tiempo (1940-1949; 1950-1959 y 1960-1971) que coincidieron con cambios de proceso en la planta (Ex. 31-18-1).

La producción de cromato de sodio soluble en agua fue la operación primaria en la planta de Painesville. Involucraba un proceso de tostado alto en cal que producía un residuo de Cr(VI) insoluble en agua (cromato de calcio) como un producto derivado que era transportado en correas transportadoras abiertas y que probablemente contribuyó a la exposición de los trabajadores hasta que las correas transportadoras fueron cubiertas durante renovaciones a la planta en 1949. El promedio en aire de Cr(VI) soluble por estudios de higiene industrial realizadas en 1943 y 1948 fue de 0.72 mg/m^3 con variabilidad considerable entre los departamentos. Durante estas encuestas, los autores creen que los niveles informados pueden haber subestimado la exposición total a Cr(VI) por un 20 por ciento o menos para algunos trabajadores debido a la presencia de polvo insoluble de Cr(VI).

Las reducciones en los niveles de Cr(VI) con el pasar del tiempo coincidieron con mejoras en el proceso de producción de cromatos. Los estudios de higiene industrial en el período de 1957 a 1964 revelaron niveles promedio de Cr(VI) de 270 $\mu g/m^3$. Otra serie de renovaciones a la planta a principios de los años 60 redujeron los niveles promedio de Cr(VI) a 39 $\mu g/m^3$ durante el período de 1965 a 1972. Las concentraciones más altas de Cr(VI) ocurrieron en las operaciones de envío, cal y ceniza y filtración; mientras que los cuartos de casilleros, laboratorio, talleres de mantenimiento y áreas de almacenamiento de licores en exteriores tuvieron los niveles más bajos de Cr(VI).

La exposición acumulativa promedio de Cr(VI) (mg/m^3-años) para la cohorte fue de 1.58 mg/m^3-años y varió de 0.006 a 27.8 mg/m^3-años. Para aquellos que murieron por cáncer pulmonar, la exposición promedio a Cr(VI) fue de 3.28 mg/m^3-años y varió de 0.06 a 27.8 mg/m^3-años. De acuerdo a los autores, 60% de la cohorte acumuló una exposición estimada a Cr(VI) de 1.00 mg/m^3-años o menos.

Sesenta y seis por ciento de la cohorte del estudio se informó como difunta al final del período de seguimiento (31 de diciembre, 1997). Hubo un aumento estadísticamente significativo para todas las causas de la categoría de muerte a base de los índices estándares de mortandad nacionales y del estado de Ohio (nacional: O=303; E=225.6; SMR=134; 95% CI: 120-150; estado: O=303; E=235; SMR=129; 95% CI: 115-144). Cicuenta y tres de las 90 muertes por cáncer fueron casos de cáncer del sistema respiratorio con 51 codificadas como casos de cáncer pulmonar. El SMR para el cáncer pulmonar es estadísticamente significante utilizando ambas poblaciones de referencia (nacional O= 51; E=19; SMR 268; 95% CI: 200-352; estado O=51; E=21.2; SMR 241; 95% CI: 180-317).

Las razones de mortandad estadarizadas o SMRs también se calcularon por año de reclutamiento, duración del empleo, tiempo transcurrido desde el primer empleo y exposición acumulativa a Cr(VI), mg/m^3-años. Los SMRs de cáncer pulmonar más altos fueron para aquellos reclutados durante los períodos de tiempo más tempranos. Para el período de 1940-1949, el

SMR de cáncer pulmonar fue de 326 (O=30; E=9.2; 95% CI: 220-465); para 1950-1959, el SMR de cáncer pulmonar fue de 275 (O=15; E=5.5; 95% CI: 154-454). Para el período de 1960-1971, el SMR de cáncer pulmonar estaba justo por debajo de 100 a base de seis muertes con 6.5 esperadas.

Los SMRs de cáncer pulmonar a base de la duración del empleo (años) aumentaron según incrementó la duración del empleo. Para aquellos con uno a cuatro años de empelo, el SMR de cáncer pulmonar fue 137 a base de nueve muertes (E=6.6; 95% CI: 62-260); para cinco a nueve años de empleo, el SMR de cáncer pulmonar fue 160 (O=8; E=5.0; 95% CI: 69-314). Para aquellos con 10-19 años de empleo, el SMR de cáncer pulmonar fue 169 (O=7; E=4.1; 95% CI: 68-349), y para aquellos con 20 o más años de empleo, el SMR de cáncer pulmonar fue 497 (O=27; E=5.4; 95% CI: 328-723).

Los análisis de exposición acumulativa a Cr(VI) encontraron que el SMR de cáncer pulmonar (a base de la norma de Ohio) en el grupo de mayor exposición (2.70-27.80 mg/m^3-años) fue de 463 (O=20; E=4.3; 95% CI: 183-398). En el grupo de exposición acumulativa de 1.05-2.69 mg/m^3-años, el SMR de cáncer pulmonar fue 365 a base de 16 muertes (E=4.4; 95% CI: 208-592). Para los grupos acumulativos de exposición 0.49-1.04, 0.20-0.48 y 0.00-0.19, los SMRs de cáncer pulmonar fueron 91 (O=4; E=4.4; 95% CI: 25-234; 184 (O=8; E=4.4; 95% CI: 79-362) y 67 (O=3; E=4.5; 95% CI: 14-196). Una prueba de tendencia mostró una fuerte relación entre la mortandad por cáncer pulmonar y la exposición acumulativa a Cr(VI) (p=0.00002). Los autores aseguran que los SMRs también son consistentes con un efecto umbral dado que no había una tendencia estadísticamente significante para un exceso en mortandad por cáncer pulmonar con las exposiciones acumulativas a Cr(VI) menores de aproximadamente 1 mg/m^3-años. El asunto de que la exposición acumulativa a Cr(VI) y respuesta de cáncer pulmonar se representa mejor mediante un efecto umbral se discute más a fondo en la Sección VI del preámbulo sobre la evaluación cuantitativa de riesgos.

La cohorte de Painesville es pequeña (482 empleados). Se excluyeron de la cohorte seis empleados que trabajaron en otras plantas de cromatos luego de que la de Painesville cerrara. Sin embargo, se hicieron excepciones para empleados que trabajaron subsiguientemente en la planta de la compañía en Carolina del Norte (número no fue suministrado) debido a que los datos de exposición estaban disponibles para la planta de Carolina del Norte. La exposición subsiguiente a Cr(VI) por otros empleados cesantes se desconoce y los investigadores no la tomaron en cuenta. Por lo tanto, el alcance de los sesgos introducidos se desconoce.

El 10% perdido en el seguimiento (47 empleados) en una cohorte de este tamaño es notable. Cuatro de los cuarenta y siete tuvieron un seguimiento "substancial" que terminó en 1997 justo antes de la fecha final del estudio. Para los restantes 43, la mayoría se perdieron en los años 50 y 60 (la mayoría no está definida).

Dado que los años-persona se truncan al momento que los individuos se pierden en el seguimiento, la implicación potencial de años-persona perdidos podría impactar el ancho de los intervalos de confiabilidad.

Los autores utilizaron los índices de mortandad de Estados Unidos y Ohio para las normas para calcular las expectativas para los SMRs, indicando que el uso de los índices de Ohio reduce el sesgo que puede ocurrir por diferencias regionales en la mortandad. No está claro por qué los índices de los condados no se utilizaron para atender las diferencias en la mortandad regional.

c. Otros estudios de cohorte. El primer estudio de cáncer del sistema respiratorio en la industria de producción de cromatos de Estados Unidos fue informado por Machle y Gregorius (Ex. 7-2). El estudio involucró un total de 11,000 personas-años de observación entre 1933 y 1947. Hubo 193 muertes; 42 se debían a cáncer del sistema respiratorio. La proporción de las muertes por cáncer respiratorio entre los trabajadores de cromo fue comparada con las proporciones de muertes por cáncer respiratorio entre los tenedores de pólizas industriales de Metropolitan Life Insurance. Se encontró un exceso no significativo entre los trabajadores de producción de cromato. No se hizo ningún intento de controlar los factores de confusión (e.g., edad). Mientras que algunos datos de exposición son presentados, los autores indican que nadie puede asociar los índices de tumores con las tareas (y por lo tanto exposiciones específicas) debido a "cambios de personal" y a la falta de expedientes de historial de trabajo.

Baetjer informó los resultados de un estudio de control de casos a base de expedientes de dos hospitales de Baltimore (Ex. 7-7). Un historial de trabajo con cromatos se determinó a partir de estos expedientes hospitalarios y la proporción de casos de cáncer pulmonar que se ha determinado que han sido expuestos a cromatos se comparó con la proporción de controles expuestos. De los casos de cáncer pulmonar, 3.4% ha trabajado en una planta de manufactura de cromatos, mientras que ninguno de los controles tuvo tal historial registrado en el expediente médico. Los resultados fueron estadísticamente significativos y Baetjer concluyó que los datos confirmaron las conclusiones tomadas por Machle y Gregorious de que "el número de muertes debido a cáncer de los pulmones y los bronquios es mayor en la industria de la producción de cromatos de lo que normalmente se esperaría" (Ex. 7-7, p. 516).

Como parte de un estudio mayor realizado por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos, se informó la morbilidad y mortandad entre los trabajadores varones en siete plantas de manufactura de cromatos de Estados Unidos durante el período de 1940-1950 (Exs. 7-1; 7-3). Casi 29 veces más muertes por cáncer respiratorio (excluyendo la laringe) se encontraron entre los trabajadores de la industria de cromatos al compararse con los índices de mortandad para todos los Estados Unidos para el período 1940-1948. El riesgo de cáncer pulmonar era más alto en edades más tempranas (un riesgo cuarenta veces mayor en las edades de 15-45; un riesgo 30 veces mayor en las edades de 45-54 y un riesgo veinte veces mayor en las edades de 55-74). El análisis de muertes por cáncer respiratorio (excluyendo laringe) por raza mostró una razón de muerte observada a esperada de 14.29 para varones blancos y 80 para varones no blancos.

Taylor llevó a cabo un estudio de mortandad en una cohorte de 1,212 trabajadores de cromato que recibieron seguimiento durante un período de 24 años (1937-1960) (Ex. 7-5). Los trabajadores eran de tres plantas de cromato que incluyeron aproximadamente 70% de la población total de los trabajadores de cromato en Estados Unidos en 1937. Además, las plantas ha estado en continua operación para el período de estudio (1 de enero, 1937 al 31 de diciembre, 1960). La cohorte recibió seguimiento utilizando expedientes de la Aseguradora de Incapacidad para Envejecientes y Sobrevivientes ("Old Age and Survivors Disability Insurance") (OASDI). Los resultados fueron informados en términos de SMRs y de la probabilidad condicional de supervivencia a varias edades comparando el historial de mortandad de trabajadores de cromato a la población civil de varones de Estados Unidos. No se informaron mediciones de exposición a cromatos, aunque los resultados fueron suministrados en términos de la duración del empleo. Taylor concluyó que no sólo había una excesiva mortandad por cáncer respiratorio, sino también por otras causas, especialmente a medida que aumentaba la duración del empleo.

En un reanálisis de los datos de Taylor, Enterline excluyó aquellos trabajadores nacidos antes de 1889 y analizó los datos por período de seguimiento utilizando índices de Estados Unidos (Ex. 7-4). El SMR para cáncer respiratorio para todos los períodos de tiempo mostraron un exceso nueve veces mayor (O=69 muertes; E=7.3). Las muertes por cáncer respiratorio constituyeron 28% de todas las muertes. Dos de las muertes por cáncer respiratorio eran neoplasmas malignos de los senos maxilares, un número que de acuerdo a Enterline, es "grandemente en exceso del que se esperaba a base de la experiencia en la población de varones de Estados Unidos". También ligeramente elevados eran los casos de cáncer de los órganos digestivos (O=16; E=10.4) y la enfermedad respiratoria no maligna (O=13; E=8.9).

Pastides *et al*. llevó a cabo un estudio de cohorte de trabajadores de una fábrica de producción de cromo químico en Carolina del Norte (Ex. 7-93). Abierta en 1971, esta fábrica es la mayor en producción de químicos en Estados Unidos. Un proceso bajo en cual se utilizó desde que la planta comenzó operaciones. Trescientos noventa y ocho trabajadores, empleados durante un mínimo de un año entre el 4 de septiembre de 1971 y el 31 de diciembre de 1989 constituyeron la cohorte de estudio. Un cuestionario que el empleado se administra a sí mismo fue utilizado para recopilar datos concernientes a historial médico, el fumar, historial de trabajo de la planta, empleo previo y exposición a otros potenciales riesgos químicos. Los resultados del monitoreo personal de aire para Cr(VI) estuvieron disponibles de expedientes de la compañía para el período de febrero de 1974 hasta abril de 1989 para 352 de los 398 miembros de la cohorte. Se desarrolló una matriz de trabajo utilizando exposición de área y año calendario. Los promedios de exposición de la matriz se vincularon al historial de trabajo de cada empleado para producir los estimados individuales de exposición, multiplicando el valor promedio de Cr(VI) de la matriz por la duración (tiempo) en un área de exposición en particular (trabajo). Los valores anuales se sumaron para estimar la exposición acumulativa total.

La monitoría personal de aire indicó que las concentraciones de Cr(VI) en aire promediadas en tiempo generalmente eran muy bajas. Aproximadamente la mitad de las muestras eran menos de 1 $\mu g/m^3$, aproximadamente 75 por ciento estaban por debajo de 3 $\mu g/m^3$, y 96 por ciento estaba por debajo de 25 $\mu g/m^3$. La edad promedio del trabajador era 42 años y la duración media del empleo era 9.5 años. Dos terceras partes de los trabajadores habían acumulado menos de 0.01 $\mu g/m^3$-año de exposición acumulativa a Cr(VI). Los SMRs se computaron utilizando índices de mortandad nacionales, estatales (no informados) y a nivel de condado (ocho adjuntas a condados de Carolina del Norte, incluyendo el condado en el cual está localizada la planta). Dos de las 17 muertes registradas en la cohorte fueron por cáncer pulmonar. Los SMRs para cáncer pulmonar fueron 127 (95% CI: 22-398) y 97 (95% CI: 17-306) a base de los índices de mortandad de Estados Unidos y de los condados de Carolina del Norte, respectivamente. La cohorte de Carolina del Norte aún es relativamente joven y no ha transcurrido suficiente tiempo para alcanzar cualquier conclusión concerniente al riesgo de cáncer pulmonar y la exposición a Cr(VI).

En 2005, Luippold *et al*. publicó un estudio de mortandad entre dos cohortes de trabajadores de producción de cromato con bajas exposiciones (Ex. 47-24-2). Luippold *et al*. estudió un total de 617 trabajadores con al menos un año de empleo, incluyendo 430 en la planta de Carolina del Norte estudiados por Pastides *et al*. (1994) ("Planta 1") y 187 reclutados después del establecimiento en 1980 del proceso para la reducción de exposiciones y cambios en las prácticas de trabajo en una segunda planta de Estados Unidos ("Planta 2"). Nunca se utilizó un proceso alto en cal en la Planta 1, y los trabajadores obtenidos de la Planta 2 fueron reclutados

luego del establecimiento de un proceso bajo en cal, de modo que las exposiciones a cromato de calcio en ambas cohortes eran probablement mínimas. Las mediciones de monitoreos personales de aire disponibles de 1974 a 1988 para la primera planta y de 1981 a 1998 para la segunda planta indicaron que los niveles de exposición en ambas plantas eran bajos, con concentraciones geométricas medias generales por debajo de 1.5 µg/ m^3 y valores promedio de muestreo personal de aire por área específica que no sobrepasan 10 µg/ m^3 para la mayoría de los años (Ex. 47-24-2, p. 383).

Los trabajadores recibieron seguimiento hasta 1998. Para el final del seguimiento, que transcurrió un promedio de 20.1 años para los trabajadores en la Planta 1 y 10.1 años en la Planta 2, 27 miembros de la cohorte (4%) habían fallecido. Hubo un déficit de 41% en la mortalidad por "toda causa" al compararse a la mortandad por ''toda causa'' de los índices de referencia estatales especificados por edad, sugiriendo un fuerte efecto del trabajador saludable. El cáncer pulmonar fue 16% más bajo de lo esperado a base de tres casos obesrvados vs. 3.59 casos esperados, también utilizando índices de referencia estatales por edad específica (Ex. 47-24-2, p. 383). Los autores indicaron que "la ausencia de un elevado riesgo de cáncer pulmonar puede ser una reflexión favorable del ambiente posterior al cambio", pero han prevenido que un seguimiento más prolongado que permita una latencia apropiada para toda la cohorte se requeriría para confirmar esta conclusión (Ex. 47-24-2, p. 381). OSHA recibió varios testimonios escritos sobre esta cohorte durante el período de comentarios posterior a las vistas. Se discutieron en la sección VI.B.7 en la evaluación cuantitativa de riesgo.

Un estudio de cuatro fábricas de producción de cromatos en Nueva Jersey fue informado por Rosenman (Ex. 35-104). Se identificó un total de 3,408 individuos de las cuatro fábricas a través de diferentes períodos de tiempo (planta A de 1951-1954; planta B de 1951-1971; planta C de 1937-1964 y la planta D 1937-1954). No se recopiló ningún dato sobre exposición a Cr(VI) para este estudio. Los índices proporcionales de mortandad (PMRs) y los índices proporcionales de mortandad por cáncer (PCMRs), ajustados por raza, edad y año calendario se calcularon para las tres compañías (las plantas A y B son propiedad de una compañía). A diferencia de los SMRs, los PMRs no se basan en los índices de mortandad esperados en una población estandarizada, pero, en su lugar, representan meramente la distribución proporcional de muertes en la cohorte relativa a la población general de Estados Unidos. Se realizaron los análisis evaluando la duración del trabajo y latencia desde el primer empleo.

Se observaron PMRs significativamente elevados para cáncer pulmonar entre varones blancos (170 muertes, PMR=1.95; 95% CI: 1.67-2.27) y varones negros (54 muertes, PMR=1.88; 95% CI: 1.41-2.45). Los PMRs también fueron significativamente elevados (irrespectivamente de la raza) para aquellos que trabajaron por 1-10, 11-20 y ≥20 años y consistentemente más altos para trabajadores blancos y negros de 11-20 años y ≥20 años desde el primer reclutamiento. Los resultados fueron menos consistentes para aquellos con 10 o menos años desde su primer reclutamiento.

Bidstrup y Case informaron el historial de mortandad de 723 trabajadores en tres fábricas de producción de cromatos en Gran Bretaña (Ex. 7-20). La mortandad por cáncer pulmonar era 3.6 veces mayor a lo esperado (O=12; E=3.3) para Inglaterra y Gales. Alderson *et al.* llevaron a cabo un seguimiento a trabajadores de las tres plantas en Reino Unido (Bolton, Rutherglen y Eaglescliffe) originalmente estudiadas por Bidstrup (Ex. 7-22). Hasta finales de los años 50, todas las tres plantas operaban un proceso "alto en cal". Este proceso potencialmente producía cantidades significativas de cromato de calcio como un producto derivado, así como el dicromato

de sodio, que era el que se pretendía producir. Ocurrieron cambios en el proceso durante los años 40 y 50. El cambio mayor, de acuerdo al autor, fue la introducción del proceso "libre de cal", que eliminó la producción no deseada de cromato de calcio. El proceso libre de cal fue introducido en Eaglescliffe en 1957-1959 y para 1961 toda la producción en la planta estaba bajo este proceso. Rutherglen operó un proceso bajo en cal desde 1957/1959 hasta que cerró en 1967. Bolton nunca cambió hacia el proceso bajo en cal. La planta cerró en 1966. Los sujetos eran elegibles para entrar en el estudio si habían recibido un examen de rayos X en el trabajo y habían sido empleados por un mínimo de un año entre 1948 y 1977. De los 3,898 trabajadores enumerados en las tres plantas, 2,715 cumplieron con los criterios de entrada a la cohorte, (vivos: 1,999; difuntos: 602; emigrantes: 35; y perdidos en el seguimiento: 79). Aquellos perdidos en el seguimiento no se incluyeron en los análisis. Eaglescliffe contribuyó con el mayor número de sujetos al estudio (1,418). Rutherglen contribuyó con el mayor número total de muertes (369 ó 61%). El cáncer pulmonar constituía la mayoría de las muertes por cáncer y fue elevado significativamente en términos estadísticos para toda la cohorte (O=116; E=47.96; SMR= 240; $p < 0.001$). Se observaron dos muertes por cáncer nasal, ambos en Rutherglen.

Los SMRs se calcularon para Eaglescliffe por duración de empleo, que se definió a base de las actualizaciones del proceso de la planta (aquellos que sólo trabajaron antes de la modificación a la planta, aquellos que trabajaron antes y después de las modificaciones, o aquellos que trabajaron solamente después que se completaron las modificaciones). De las 179 muertes en la planta de Eaglescliffe, 40 están en el grupo previo al cambio; 129 en el previo/posterior al cambio y 10 en el posterior al cambio. Un total de 36 muertes por cáncer pulmonar ocurrieron en la planta, en el grupo previo al cambio donde O=7; E=2.3; SMR=303; en el grupo previo/posterior al cambio donde O=27; E=13; SMR=2.03 y en el grupo posterior al cambio donde O=2; E=1.07; SMR=187.

En un intento de atender varios confundidores potenciales, con un análisis de regresión se examinaron las contribuciones de varios factores de riesgo para cáncer pulmonar. La duración del empleo, la duración del seguimiento y el trabajo antes y después de la modificación de la planta parecen ser los factores de mayor riesgo para el cáncer pulmonar, mientras que la edad de ingreso o el grado estimado de exposición a cromatos tuvieron menor influencia.

Davies actualizó el trabajo de Alderson, *et al*. concerniente al cáncer pulmonar en la industria de la producción de cromatos de Reino Unido (Ex. 7-99). El estudio de cohorte incluyó empleados de nómina que trabajaron un mínimo de un año durante el período de enero 1, 1950 al 30 de junio de 1976 en cualquiera de las tres fábricas (Bolton, Eaglescliffe o Rutherglen). Los empleados por contrato fueron excluidos, a menos que hayan ingresado posteriormente a la fuerza de trabajo, en cuyo caso su trabajo por contrato se tomó en cuenta.

A base de la fecha de reclutamiento, los trabajadores fueron asignados a uno de tres grupos. El grupo primero o "temprano" consiste de trabajadores reclutados antes de enero de 1945 que son considerados como trabajadores a largo plazo, pero no forman parte de una cohorte dado que aquellos que dejaron el trabajo o murieron antes de 1950 son excluidos. El segundo grupo, los trabajadores previos al cambio, fueron reclutados entre el 1 de enero de 1945 y el 31 de diciembre de 1958 en Rutherglen o hasta el 31 de diciembre de 1960 en Eaglescliffe. Los trabajadores de Bolton que comenzaron en 1945 también fueron denominados como previos al cambio. La cohorte de trabajadores anteriores al cambio se considera incompleta dado que aquellos que dejaron el trabajo en 1946-1949 no podían incluirse y por brechas en los expedientes posteriores. Para aquellos que comenzaron después de 1953 y para todos los

hombres que permanecieron cinco años o más, esta subcohorte de trabajadores previos al cambio se considera completa. El tercer grupo, los trabajadores "posteriores al cambio", comenzaron luego de que entraran en vigor los cambios de proceso en Eaglescliffe y Rutherglen y se consideran como una cohorte "completa". Se formó un grupo "control" de trabajadores de una fábrica de fertilizantes cercana, que nunca ha trabajado en o cerca de la planta de cromatos.

Un total de 2,607 empleados cumplió con los criterios de ingreso a la cohorte. Para el 31 de diciembre de 1988, 1,477 estaban vivos, 997 habían muerto, 54 habían emigrado y 79 no pudieron rastrearse (total de perdidos en el seguimiento: 133). Los SMRs se calcularon utilizando los índices de mortandad de Inglaterra y Gales y los índices de mortandad de Escocia. Las causas de muerte se determinaron para todos, excepto tres difuntos y las muertes se codificaron según la revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades al momento del deceso. El cáncer pulmonar en este estudio se define como aquellas muertes donde la causa subyacente de muerte se codifica como 162 (carcinoma pulmonar) o 239.1 (neoplasmas pulmonares de naturaleza no especificada) en la novena revisión del ICD. Dos muertes cayeron en la última categoría. Los autores intentaron ajustar los índices nacionales de mortandad para permitir diferencias a base de área y clase social.

Hubo 12 muertes por cáncer pulmonar en Bolton, 117 en Rutherglen, 75 en Eaglescliffe y una entre el personal para un total de 205 muertes por cáncer pulmonar. Un exceso estadísticamente significativo de muertes por cáncer pulmonar (175 muertes) entre los trabajadores tempranos y previos al cambio se observó en Rutherglen y Eaglescliffe para los SMRs ajustados y no ajustados. Para Rutherglen, para el período temprano a base de 68 muertes observadas, el SMR ajustado fue de 230 mientras que el SMR no ajustado fue 347 (para ambos SMRs $p< 0.001$).

Para las 41 muertes previas al cambio por cáncer pulmonar en Rutherglen, el SMR ajustado fue 160 mientras que el SMR no ajustado fue de 242 (para ambos SMRs $p< 0.001$). En Eaglescliffe, hubo 14 muertes por cáncer pulmonar en el período temprano, resultando en un SMR ajustado de 196 y en un SMR no ajustado de 269 (para ambos SMRs $p< 0.05$). Para el período previo al cambio en Eaglescliffe, el SMR ajustado fue 195 y el no ajustado fue 267 ($p< 0.001$ para ambos SMRs). En Bolton hay un exceso no significativo entre los hombres previos al cambio. No hay aparentes excesos en los grupos posteriores al cambio, los grupos de personal o en el grupo de fertilizadores no expuestos.

Hay un exceso en general altamente significativo de casos de cáncer nasal con dos casos en Eaglescliffe y dos casos en Rutherglen (O=4, Eajustada=0.26; SMR=1538). Todos los cuatro hombres con cáncer nasal tenían más de 20 años de exposición a cromatos.

Como se informó en dos estudios de control de casos realizados en la planta de Eaglescliffe previamente estudiada (Ex. 245). En 1960, la planta, fue convertida de un proceso "alto en cal" a un proceso "libre de cal", reduciendo la probabilidad de formación de cromato de calcio. Para marzo de 1996, unos 2,672 trabajadores posteriores al cambio habían sido empleados, incluyendo 891 empleados de oficina. Del personal de la planta posterior al cambio, 56% había sido empleado durante más de un año. Se identificaron dieciocho casos de cáncer pulmonar entre trabajadores varones blancos posteriores al cambio (13 difuntos; cinco sobrevivientes). La duración del empleo para los casos varió de 1.5 a 25 años con una media de 14.4. Dieciseis de los casos por cáncer pulmonar eran fumadores.

En el primer estudio de control de caso informado, los 15 casos de cáncer pulmonar identificados hasta septiembre de 1991 se comparan con los controles por edad y fecha de reclutamiento (cinco controles por caso). Los casos y los controles se compararon a base de sus categorías de trabajo dentro de la planta. Los resultados mostraron que los casos tubieron más probabilidad de haber trabajado en el área de hornos que en los controles. Cinco de los 15 casos tenían cinco o más años en el área de hornos donde ocurrió la exposición a Cr(VI) vs. seis de los 75 controles. Un segundo estudio de control de casos utilizó los 18 casos de cáncer pulmonar identificados en trabajadores posteriores al cambio hasta marzo de 1996. Cinco controles por caso se compararon por edad (+/-5 años), género y fecha de reclutamiento. Tanto los casos y los controles tenían un mínimo de un año de empleo. Una matriz de exposición de trabajo se estaba construyendo que permitiría a los investigadores "estimar la exposición a cromatos hexavalentes para cada trabajador en el estudio para todos los trabajos realizados desde el inicio del empleo en el lugar de trabajo hasta 1980". Comenzando en 1970, se tomaron muestras de higiene industrial para determinar la exposición en todos los empleos en la planta. Los niveles de exposición a Cr(VI) para el período entre 1960 y 1969 se estimaron a base del aviso a empleados concerniente a condiciones de trabajo previas relativas a condiciones actuales a partir de un cuestionario. El autor indicó que un análisis preliminar sugiere que el máximo nivel registrado o estimado de exposición a Cr(VI) para los casos era mayor que el de los controles. Sin embargo, los valores específicos para las exposiciones estimadas a Cr(VI) no se informaron.

Korallus *et al*. llevó a cabo un estudio de 1,140 trabajadores activos y retirados con un mínimo de un año de empleo entre el 1 de enero de 1948 y el 31 de marzo de 1979 en dos plantas alemanas de producción de cromatos (Ex. 7-26). Los trabajadores empleados antes del 1 de enero de 1948 (activos o retirados) y aún vivos a esa fecha también se incluyeron en la cohorte. La fuente principal para determinar la causa de muerte fueron los expedientes médicos. Los certificados de defunción se utilizaron solamente cuando los expedientes médicos no pudieron encontrarse. Las muertes esperadas se calcularon utilizando la población de varones de North Rhineland-Westphalia. Se observaron SMRs elevados para cáncer del sistema respiratorio (50 casos de cáncer pulmonar y uno de cáncer de la laringe) en ambas plantas (O=21; E=10.9; SMR=192 and O=30; E=13.4; SMR=224).

Korallus *et al*. informó una actualización del estudio. La definición de cohorte se expandió para incluir trabajadores con un año de empleo entre el 1 de enero de 1948 y el 31 de diciembre de 1987 (Ex. 7-91). Mil cuatrocientos diecisiete trabajadores cumplieron con los criterios de ingreso a la cohorte y recibieron seguimiento hasta el 31 de diciembre de 1988. Mientras que se utilizaron certificados de defunción, donde fue posible, para obtener la causa de muerte, la mayoría de los datos sobre causa de muerte se obtuvieron de informes de hospital, quirúrgicos, médicos generales y autopsias debido a las leyes de Alemania sobre la protección de datos. Los datos sobre el fumar para la cohorte estaban incompletos.

Las modificaciones de proceso en las dos plantas eliminaron el proceso alto en cal para el 1 de enero de 1958 en una localidad y para el 1 de enero de 1964 en la segunda localidad. Además, se introdujeron medidas técnicas que llevaron a reducciones en las concentraciones de polvos de cromato en aire en el lugar de trabajo. Los miembros de la cohorte se dividieron en cohortes previas y posteriores al cambio, con subcohortes en el grupo previo al cambio. Los SMRs se computaron con el número esperado de muertes derivadas de los índices de mortandad regionales (donde las plantas están localizadas). Una planta tenía 695 trabajadores (279 en el grupo previo al cambio y 416 en el grupo posterior al cambio). La segunda planta tenía 722

trabajadores (460 en el grupo previo al cambio y 262 en el grupo posterior al cambio). Un total de 489 muertes se determinaron (225 y 264 muertes). De los miembros de la cohorte, 6.4% se perdió en el seguimiento.

El cáncer pulmonar se define como las muertes codificadas como 162 en la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Hubo 32 muertes por cáncer pulmonar en una planta y 43 muertes por cáncer pulmonar en la segunda planta. Los SMRs de cáncer pulmonar por fecha de ingreso (que difiere ligeramente por planta) muestran SMRs elevados, pero declinantes para cada planta, posiblemente debido a una menor exposición a Cr(VI) como resultado de mejoras en el proceso de producción. El SMR de cáncer pulmonar de los reclutados antes de 1948 en la Planta 1 es estadísticamente significativo (O=13; SMR=225; 95% CI: 122-382). El SMR de cáncer pulmonar en general para la Planta 1 también es significativamente elevado en términos estadísticos a base de 32 muertes (SMR=175; 95% CI: 120-246). En la Planta 2, el único SMR de cáncer pulmonar que no es estadísticamente significativo es para aquellos reclutados después de 1963 (a base de una muerte). Los SMRs de cáncer pulmonar para aquellos reclutados antes de 1948 (O=23; SMR=344; 95% CI: 224-508) y para los reclutados entre 1948 y 1963 (O=19; SMR=196; 95% CI: 1.24-2.98) son significativamente elevados en términos estadísticos. El SMR de cáncer pulmonar en general en la Planta 2 a base de 43 muertes es 239 (95% CI: 177-317). No se encontraron neoplasmas en la cavidad nasal. Un SMR estadísticamente significativo para cáncer del estómago se observó en la Planta 2 (O=12; SMR=192; 95% CI: 104-324).

Recientemente, el historial de mortandad de los trabajadores posteriores al cambio identificados por Korallus *et al*. fue actualizado en un estudio por Birk *et al*. (Ex. 48-4). La cohorte de estudio consistió de 901 trabajadores varones posteriores al cambio de dos plantas alemanas de producción de cromatos (i.e. 472 trabajadores y 262 trabajadores, respectivamente) empleados durante al menos un año. La revisión de los expedientes de empleo llevó a añadir empleados a la cohorte previa de Korallus. El historial de mortandad de la cohorte se evaluó hasta 1998. Un total de 130 muertes fueron determinadas, de las cuales 22 se debían a cáncer pulmonar. Cuatro por ciento de la cohorte se perdió en el seguimiento. La causa específica de muerte no pudo determinarse para 14 difuntos. La duración media de la exposición a Cr(VI) fue 10 años y el tiempo medio desde la primera exposición fue de 17 años. La proporción de trabajadores que alguna vez fumaron fue de 65 por ciento.

La cohorte carecía de suficiente información del historial de trabajo y datos de monitoreo de aire para desarrollar una adecuada matriz de exposición de trabajo requerida para estimar exposiciones en aire individuales (Ex. 48-1-2). En su lugar, los investigadores utilizaron sobre 12,000 muestras de cromo en la orina de muestras biológicas rutinarias de empleados de planta recopiladas durante todo el período del estudio para derivar los estimados individuales de cromo acumulativo en la orina como un subrogado de la exposición. El promedio geométrico aproximado de todas las medidas de cromo en la orina en las dos plantas alemanas de 1960 a 1998 fue 7-8 µg/dl (Ex. 48-1-2, Tabla 5). Hubo una reducción general a nivel de toda la planta en el cromo promedio en la orina con el paso del tiempo, de 30 a 50 µg/dl en los años 60 hasta menos de 5 µg/dl en los años 90 (Ex. 48-4, Figura 1). Sin embargo, hubo una variación substancial en cromo en la orina por ubicación del trabajo y grupo de trabajo.

El estudio informó un déficit estadísticamente significativo en la mortandad por toda causa (SMR=80 95% CI: 67-95) y mortandad debido a enfermedades del corazón (SMR=66 95% CI: 45-93) a base de los índices nacionales alemanes de población ajustados por edad y año

calendario, indicando una población de trabajadores saludable. Sin embargo, el SMR para mortandad por cáncer pulmonar fue elevado (SMR=148 95% CI: 93-225) al compararse con la misma población de referencia (Ex. 48-4, Tabla 2). Hubo una mortandad por cáncer pulmonar excesiva estadísticamente significativa dos veces mayor (SMR=209; 95% CI: 108-365; 12 muertes por cáncer pulmonar observadas) entre los trabajadores en el agrupamiento de exposición acumulativa más alto (i.e.>200 µg Cr/L-año). No hubo un aumento en la mortandad por cáncer pulmonar en los grupos de exposición menores, pero el número de muertes por cáncer pulmonar era pequeño (i.e. < =5 muertes) y los intervalos de confiabilidad eran amplios.

No hubo tendencias obvias en la mortandad por cáncer pulmonar con la duración del empleo o el tiempo transcurrido desde el empleo inicial, pero los resultados estuvieron, nuevamente, limitados por el pequeño número de sujetos de estudio por grupo. Análisis logísticos de regresión mostraron que el cromo acumulativo en orina >= 200 µg Cr/L-año se relacionaba con un riesgo significativamente más alto de muerte por cáncer pulmonar (OR=6.9; 95% CI: 2.6-18.2) al compararse con trabajadores expuestos a menores exposiciones de cromo acumulativo en la orina. Este riesgo permaneció sin cambios luego de controlar el estatus sobre el fumar, indicando que era improbable que los riesgos elevados pudieran confundirse por el fumar.

Incluyendo una puntuación de exposición pico en el análisis de regresión que no resultó en riesgo adicional más allá del asociado solamente con la exposición acumulativa. Algunos deponentes entendieron que esta cohorte alemana posterior al cambio brindaba evidencia sobre un umbral de exposición por debajo del cual no hay riesgo de cáncer pulmonar. Este asunto se abarcó en la Sección VI.B.7 de la evaluación cuantitativa de riesgos.

DeMarco *et al*. realizó un estudio de cohorte de los trabajadores de producción de cromato en el norte de Italia para avaluar la existencia de riesgo excesivo de cáncer respiratorio, específicamente cáncer pulmonar (Ex. 7-54). La cohorte se definió como los varones que trabajaron por un mínimo de un año entre 1948 y 1985 y que tuvieron al menos 10 años de seguimiento. Quinientos cuarenta trabajadores cumplen con la definición de cohorte. El seguimiento de estatus vital, que se llevó a cabo hasta el 30 de junio de 1985, encontró 427 miembros de cohorte vivos, 110 difuntos y tres perdidos en el seguimiento. Se realizaron los análisis que utilizan SMRs a base de índices nacionales italianos. De las 110 muertes, 42 fueron por cáncer. El SMR estadísticamente significativo para cáncer pulmonar a base de 14 muertes observadas con 6.46 esperadas fue de 217 (95% CI: 118-363).

Los estimados de exposición se basaron en la duración de la exposición acumulativa y en una puntuación de riesgo (baja, media, alta y no determinada) asignada al departamento en el cual el trabajador laboraba principalmente. Un comité asignó las puntuaciones a base del conocimiento del proceso de producción, o de encuestas de higiene industrial realizadas en 1974, 1982 y 1984. La puntuación de riesgo es un subrogado para las concentraciones de Cr(VI) en el lugar de trabajo en los diferentes departamentos de la planta. Dado que no se han hecho cambios significativos desde la Segunda Guerra Mundial, se hizo la presunción de que las exposiciones se han mantenido relativamente estables. Los SMRs para cáncer pulmonar basados en el tipo de exposición aumentaron con el nivel de exposición (Bajo: O=1; E=1.43; SMR=70; medio: O=5; E=202; SMR=2.48; alto: O=6; E=1.4; SMR=420; No avaluado: O=2; E=1.6; SMR=126). Sólo el SMR, para aquellos clasificados como que habían trabajado en departamentos caracterizados como de alta exposición, fue estadísticamente significativo en el nivel de $p< 0.05$.

Un estudio de cohorte de trabajadores en una planta de manufactura de compuestos de cromo en Tokio, Japón, realizado por Satoh *et al.*, incluyó varones empleados entre 1918 y 1975 durante un mínimo de un año y para quienes los datos necesarios estuvieron disponibles (Ex. 7-27). Los datos sobre la fecha y causa de muerte se obtuvieron del certificado de defunción (85%) o de otros testimonios escritos "confiables" (15%). De los 1,061 trabajadores identificados, 165 fueron excluidos del estudio debido a que faltaba información. Un total de 896 trabajadores cumplieron con los criterios de ingreso a la cohorte y recibieron seguimiento hasta 1978. Las causas de las 120 muertes fueron determinadas. Los SMRs a base de mortandad específica por edad-causa para varones japoneses se calcularon para cuatro diferentes períodos (1918-1949; 1950-1959; 1960-1969 y 1970-1978) y para todo el período de seguimiento (1918-1978). Un SMR elevado para cáncer pulmonar fue visto para todo el período de seguimiento (O=26; E=2.746; SMR=950). Una mayoría de las (20) muertes por cáncer pulmonar ocurrieron durante el intervalo de 1970-1978.

Los resultados de los muchos estudios sobre trabajadores de producción de cromato de diferentes países indican una relación entre la exposición al cromo y la enfermedad respiratoria maligna. Los estudios epidemiológicos realizados entre 1948 y 1952 por Machle y Gregorius (Ex. 7-2), Mancuso y Hueper (Ex. 7-12) y Brinton, *et al.* (Ex. 7-1) sugieren un riesgo de cáncer respiratorio entre los trabajadores de cromatos entre 15 a 29 veces mayor que lo esperado. A pesar de los potenciales problemas con la base de los cálculos de las expectativas o los métodos estadísticos particulares empleados, la magnitud de la diferencia entre lo observado y lo esperado es lo suficientemente poderosa para superar estas potenciales sesgos.

Cabe señalar que la magnitud de la diferencia en los riesgos relativos informados en un estudio de mortandad sobre trabajadores en tres plantas de cromatos en Reino Unido (Ex.7-20) eran más bajos que los riesgos relativos informados para trabajadores de cromatos en Estados Unidos durante los 50 y 60. La diferencia observada podría ser el resultado de una variedad de factores, incluyendo las diferentes condiciones de trabajo en los dos países, un período de seguimiento más corto en el estudio británico, la mayor cantidad de casos perdidos durante el seguimiento en el estudio británico o los diferentes métodos estadísticos empleados. Mientras que los estudios anteriores establecieron que había un riesgo excesivo de cáncer respiratorio por la exposición a cromo, no pudieron ser capaces de especificar el compuesto de cromo específico responsable o un nivel de exposición asociado con el riesgo. Estudios posteriores fueron capaces de utilizar metodologías superiores para estimar razones estandarizadas de mortandad por cáncer entre las cohortes de producción de cromatos y las poblaciones de referencia apropiadas (Exs. 7-14; 7-22; 7-26; 7-99; 7-91). Estos estudios generalmente encontraron un riesgo de cáncer pulmonar aproximadamente dos veces estadísticamente mayor. Los estudios usualmente encontraron tendencias con la duración del empleo, año de reclutamiento, o algunos cambios en el proceso de producción que tendieron a implicar la exposición a cromo como el agente causante.

Algunos de los estudios más recientes han sido capaces de utilizar datos sobre higiene industrial para reconstruir las exposiciones históricas a Cr(VI) y muestran asociaciones estadísticamente significativas entre la acumulación de Cr(VI) en aire y la mortandad por cáncer pulmonar (Exs. 23; 31-22-11; Ex. 31-18-4). Gibb *et al.* encontró que la asociación significativa entre Cr(VI) y el cáncer pulmonar era evidente en modelos que tomaban en cuenta el fumar. La relación entre la exposición y la respuesta de estas cohortes de producción de cromatos brindó fuerte evidencia de que la exposición ocupacional al polvo de Cr(VI) puede aumentar el cáncer en el tracto respiratorio de los trabajadores.

Los estudios de Davies, Korallus, (cohorte alemana), Luippold (2003) y Luippold (2005) examinaron patrones de mortandad en fábricas de producción de cromatos donde una modificación en el proceso de producción involucró la conversión de un proceso alto en cal a un proceso bajo en cal o libre de cal (Exs. 7-99; 7-91; 31-18-4). Además de la modificación del proceso, también se implementaron mejoras técnicas que disminuyeron la exposición a Cr(VI). Una de las plantas en el estudio de Davies retuvo el proceso alto en cal y no se discutió. Los SMRs de cáncer pulmonar para una planta británica y ambas plantas alemanas disminuyeron entre el período temprano al periodo previo al cambio y al período posterior al cambio. En las restantes plantas británicas, el SMR de cáncer pulmonar es básicamente idéntico para el período temprano, previo al cambio, pero se reduce en el período posterior al cambio. El SMR de cáncer pulmonar en la cohorte de Luippold de 2003 también se redujo con el paso del tiempo, al igual que la cantidad de cal se redujo en el proceso de tostado. Otras modificaciones en la planta de Painesville que redujeron la exposición a Cr(VI) en aire, como la instalación de transportadores cubiertos y la conversión del proceso de uno de lotes a uno continuo, ocurrieron al mismo tiempo (Ex. 35-61). Los trabajadores en el estudio de Luippold (2005) no estuvieron expuestos a Cr(VI) en las facilidades utilizando un proceso alto en cal. Este estudio no mostró riesgo excesivo; sin embargo, esto puede ser una consecuencia del corto período de seguimiento (< 20 años para la mayoría de los trabajadores) o el pequeño tamaño del estudio (menos de 4 casos de cáncer pulmonar esperados), como se discute más adelante en la Sección VI.B.7. En general, no está claro si niveles reducidos del producto derivado alto en cal, cromato de calcio, o el producto final de tostado/lixiviado, dicromato de sodio, que resultó de los varios cambios de proceso es la razón para la disminución de SMRs de cáncer pulmonar en estas cohortes. Cabe mencionar que un mayor riesgo de cáncer pulmonar fue experimentado por los trabajadores en la planta de Baltimore (e.g., cohortes de Hayes y Gibb) aún cuando estudios tempranos de monitoría de aire sugieren que un proceso alto en cal probablemente no se utilizó en esta fábrica (Ex. 7-17).

2. Evidencia de los trabajadores de producción de pigmentos de cromatos

Los compuestos de cromo se usaron en la manufactura de pigmentos para producir una amplia gama de colores vívidos. Los cromatos de plomo y zinc históricamente han sido los pigmentos predominantes de cromo hexavalente, aunque otros como el cromato de estroncio y bario también se han producido. Estos cromatos varían considerablemente en su solubilidad en agua siendo los cromatos de plomo y bario los más insolubles en agua. Todos los cromatos mencionados son menos solubles en agua que el cromato y dicromato de sodio altamente soluble en agua que usualmente sirve como el material base para la producción de pigmentos de cromo. La reacción de cromato o dicromato de sodio con el compuesto apropiado de zinc o plomo para formar el correspondiente cromato de plomo o zinc ocurre en la solución. El pigmento de cromato entonces se precipita, se separa, se seca, se muele y se empaca. Las exposiciones de los trabajadores a pigmentos de cromato son mayores durante las etapas de molienda y empaque.

Ha existido un número de estudios de cohortes de trabajadores de producción de pigmentos de cromato de Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Alemania, los Países Bajos, Noruega y Japón. La mayoría de los estudios encontraron una cantidad significativamente elevada de casos de cáncer pulmonar en trabajadores expuestos a pigmentos de Cr(VI) en el transcurso de muchos años al compararse con poblaciones de referencia estandarizadas. En general, los estudios de trabajadores de pigmentos de cromatos carecen de los datos del historial de exposición encontrados en algunas de las cohortes de producción de cromatos. Los casos de cáncer pulmonar consistentemente más altos a través de varias cohortes de trabajadores expuestos a

compuestos de Cr(VI) de menor solubilidad en agua, complementa los hallazgos sobre cáncer pulmonar de los estudios de trabajadores que producen cromatos altamente solubles en agua, y se suma a la evidencia adicional de que la exposición ocupacional a compuestos de Cr(VI) debe considerarse como carcinogénica. En la Tabla V-2 se presenta un resumen de estudios epidemiológicos humanos selectos en trabajadores de producción de cromato.

BILLING CODE 4510-26-P

TABLA V-2: RESUMEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS SELECTOS SOBRE EL CANCER PULMONAR EN TRABAJADORES EXPUESTOS A CROMO HEXAVALENTE

Producción de pigmentos de cromatos

Referencia/Número de Exhibit	Población de estudio	Población de referencia	Exposición a cromo (VI)	Riesgo de cáncer pulmonar
Langard & Vigander (1983, Ex. 7-36) Langard & Vigander (1975, Ex. 7-33)	133 trabajadores noruegos de pigmentos de cromo empleados entre 1948 y 1972; 24 trabajadores con 3 años o más de exposición a polvo de cromato; seguimiento hasta 1980	Incidencia de cáncer del Registro de Cáncer Noruego 1955-1976	Cromatos de plomo y zinc con algún dicromato de sodio como material iniciador; niveles de Cr(VI) entre 10 y 30 µg/m^3 1975-1980. No informado ≤1975.	-O/E de 44 para subcohorte de 24 trabajadores a base de 6 casos de cáncer. -5 de 6 casos fueron expuestos primordialmente a cromato de zinc
Davies (1984, Ex. 7-42) Davies (1979, Ex. 7-41) Hayes *et al.* (1989, Ex. 7-46) Sheffet *et al.* (1982, Ex. 7-48)	1152 trabajadores británicos de pigmentos de cromatos de 3 plantas con un mínimo de un año de empleo entre junio de 1930, 1975; seguimiento hasta 1981	Mortandad de Inglaterra y Gales	Fábrica A: cromatos – primordialmente plomo; algún zinc; poco bario Fábrica B: mayormente cromatos de plomo y zinc; poco estroncio Fábrica C: sólo cromato de plomo. No se informaron niveles de Cr(VI)	-O/E de 2.2 ($p<0.05$) para alta exposición en la Fábrica A 1932-1954; 21 muertes -O/E de 4.4 ($p<0.05$) para alta exposición en la Fábrica B 1948-1967; 11 muertes -O/E de 1.1 (NS) para exposición en Fábrica C 1946-1967; 7 muertes
Equitable Environmental Health (1983, Ex. 2-D-1) Equitable Environmental Health (1976, Ex. 2-D-3)	1,946 trabajadores varones de pigmentos de una fábrica en Nueva Jersey empleados por un mínimo de un mes entre 1940 y 1969; seguimiento hasta marzo de 1982	Mortandad de Estados Unidos	-Primordialmente cromato de plomo con algún cromato de zinc - Niveles de Cr(VI) en años posteriores se informó en más de 500 µg/m^3 para trabajadores expuestos	-O/E de 1.2(NS) para toda la cohorte a base de 41 muertes -O/E de 1.5($p<0.05$) para trabajadores empleados más de 10 años a base de 23 muertes -Tendencia alcista ($p<0.01$) con duración de exposición
Deschamps *et al.* (1995, Ex. 35-234) Haguenoer *et al.* (1981, Ex. 7-44)	574 trabajadores varones de cromatos de tres plantas (West Virginia, Nueva Jersey o Kentucky) con un mínimo de seis meses de exposición a cromato de plomo antes de 1974.	Indices de mortandad de los varones blancos en Estados Unidos	-West Virginia: cromatos de plomo -Kentucky: cromatos-mayormente de plomo, algún zinc, poco estroncio y bario -Nueva Jersey: mayormente cromato de plomo y algún cromato de zinc -La mediana de Cr(VI) en 1975 se informó que igualaba o sobrepasaba 52 µg/m^3	-O/E de 1.30 (NS) para planta de West Virginia a base de 3 muertes -O/E de 2.16 (NS) para planta de Kentucky a base de 2 muertes -O/E de 2.31 ($p<.05$) para planta de Nueva Jersey a base de 9 muertes
	294 trabajadores varones de pigmentos de una facilidad francesa empleados por un mínimo de seis meses entre 1958 y 1987	Indices de muerte del norte de Francia	-Mayormente cromato de plomo con algún cromato de zinc -Niveles de Cr(VI) en 1981 entre 2 y 180 µg/m^3	-O/E de 3.6 ($p<0.01$) a base de 18 muertes -Tendencia alcista ($p<0.01$) con duración de exposición

Observado/esperado (O/E) No es estadísticamente significativo (NS)
Riesgo relativo (RR) Oportunidad relativa o razón (Odss Ratio)

BILLING CODE 4510-26-C

Langard and Vigander actualizaron un estudio de cohorte sobre la incidencia de cáncer pulmonar en 133 trabajadores empleados por una compañía de producción de pigmentos de cromo en Noruega (Ex. 7-36). La cohorte fue estudiada originalmente por Langard y Norseth (Ex. 7-33). Veinticuatro hombres tuvieron más de tres años de exposición al polvo de cromato. Desde 1948, cuando se fundó la compañía, hasta 1951, sólo se produjo el pigmento de cromato de plomo. De 1951 a 1956, se produjeron pigmentos de cromato de zinc y de cromato de plomo, y de 1956 hasta el final del período del estudio en 1972 sólo se produjo cromato de zinc. Los trabajadores estuvieron expuestos a cromatos como pigmentos y como su materia prima, dicromato de sodio.

Los números de casos esperados de cáncer pulmonar en los trabajadores se calcularon utilizando los índices de incidencia ajustados por edad para el cáncer pulmonar en la población de varones noruegos para el período de 1955-1976. El seguimiento utilizando el Registro Noruego de Cáncer hasta 1980, encontró doce casos de cáncer de los cuales siete fueron cáncer pulmonar. Seis de los siete casos de cáncer pulmonar se observaron en la subcohorte de 24 trabajadores que habían sido empleados durante más de tres años antes de 1973. Hubo una mayor incidencia de cáncer pulmonar en la subcohorte basada en una razón observada a esperada de 44 (O=6; E=0.135). Excepto por un caso, todos los casos de cáncer pulmonar estuvieron expuestos a cromatos de zinc y sólo esporádicamente a otros cromatos. Cinco de los seis casos se conocía que eran fumadores o ex fumadores. Aunque los autores no informaron ninguna comparación estadística formal, la extremadamente alta razón de incidencia estandarizada ajustada por edad sugiere que los resultados probablemente serían estadísticamente significativos.

Davies informó en un estudio de cohorte de trabajadores ingleses de pigmentos de cromatos en tres fábricas que producían pigmentos de cromatos desde los años 20 o antes (Ex. 7-41). Dos de las fábricas producían tanto cromato de zinc como cromato de plomo. Ambos productos se fabricaban en los mismos pabellones y todos los trabajadores habían mezclado la exposición a ambas substancias. El único producto en la tercera fábrica era el cromato de plomo.

Los miembros de la cohorte se definieron como varones con un mínimo de un año de empleo quienes fueron reclutados entre 1933 y 1967 en la planta A; entre 1948 y 1967 en la planta B y 1946-1961 en la planta C. El análisis excluye a los hombres que comenzaron su empleo después de 1967 debido al corto período de seguimiento. Trescientos noventa y seis (396) hombres de la Fábrica A, 136 hombres de la Fábrica B y 114 hombres de la Fábrica C recibieron seguimiento hasta mediados de 1977. Noventa y cuatro trabajadores empleados de 3 a 11 meses durante 1932-1945 en la Fábrica A también fueron incluidos. Las expectativas se basaron en período calendario, género, e índices nacionales de muerte por cáncer por edad específica para Inglaterra y Gales. El autor ajustó los índices de mortandad para cada fábrica para diferencias locales, pero los métodos exactos de ajuste no fueron explícitos.

La exposición a cromatos se asignó como alta para aquellos en los departamentos en seco donde los pigmentos eran triturados, mezclados y empacados; media para aquellos en los departamentos en mojado donde los precipitados se lavaban, se pensaban y se secaban en horno, y en mantenimiento o limpieza que requiriera estar un tiempo en varios departamentos; o baja para aquellos empleos que el autor indicó que involucraban “leve exposición a cromatos, como los empleos de laboratorio, calentamiento de calderas, pintura y colocación de ladrillos”

(Ex. 7-41, p. 159). Las categorías de exposición alta y media se combinaron para propósitos analíticos.

Para aquellos que comenzaron a emplearse entre 1932 y 1954 en la Fábrica A, hubo 18 muertes por cáncer pulmonar en el grupo de exposición alta/media, con 8.2 muertes esperadas. La diferencia es significativa con $p < .01$. En el grupo de baja exposición, el número de muertes por cáncer pulmonar observadas y esperadas era igual (dos muertes). No hubo muertes por cáncer pulmonar en la Fábrica A para los reclutados entre 1955-1960 y 1961-1967.

Para aquellos que comenzaron a emplearse entre 1948 y 1967 en la Fábrica B, se observaron siete muertes por cáncer pulmonar en el grupo de exposición atla/media con 1.4 muertes esperadas, lo cual es estadísticamente significativo con $p < .001$. En la Fábrica C (que manufacturaba solamente cromato de plomo), hubo una muerte en el grupo de exposición alta/media y una muerte en el grupo de exposición baja para aquellos que comenzaron a emplearse entre 1946 y 1967.

El autor indica que:

No ha habido mortandad excesiva por cáncer pulmonar entre trabajadores con exposición a cromatos clasificada como "baja", ni entre aquellos expuestos solamente a cromato de plomo. Los trabajadores clasificados con exposición alta y media que en el pasado tuvieron una exposición mixta a cromato de plomo y de zinc han experimentado un marcado exceso de muertes por cáncer pulmonar, aún si han sido empleados por tan poco tiempo como un año (Ex. 7-41, p. 157).

La opinión del autor es que los resultados "sugieren que la manufactura de cromato de zinc puede involucrar un riesgo de cáncer pulmonar" (Ex. 7-41, p. 157).

Davies actualizó la mortandad por cáncer pulmonar en las tres fábricas británicas de producción de pigmentos de cromato (Ex. 7-42). El seguimiento fue hasta el 31 de diciembre de 1981. La cohorte se amplió para incluir todos los trabajadores varones que completaron un año de servicio para el 30 de junio de 1975, pero excluyó los empleados de oficina.

Entre los trabajadores en la Fábrica A con exposición alta y media, la mortandad era significativamente elevada estadísticamente durante todo el período de seguimiento entre los de reclutamiento nuevo de 1932 a 1945 (O/E=2.22). Un exceso similar, pero no estadísticamente significativo fue visto entre los reclutados entre 1946 y 1954 (O/E=2.23). Los resultados para la Fábrica B mostraron una mortandad por cáncer pulmonar elevada estadísticamente significativa entre trabajadores clasificados con exposiciones medias que comenzaron a trabajar durante el período de 1948 a 1960 (O/E=3.73) y de 1961 a 1967 (O/E=5.62). No hubo muertes por cáncer pulmonar en el grupo de alta exposición en ninguno de los períodos de tiempo. En la Fábrica C, los análisis por fecha de comienzo de empleo (reclutados tempranamente y en el período de 1946-1960) no produjeron resultados significativos dado que el número de muertes era pequeño. Cuando se combinan los dos períodos, el O/E estaba cerca de la unidad. El autor concluyó que a la luz de la aparente ausencia de riesgo en la Fábrica C, "parece razonable sugerir que el riesgo que afecta los trabajadores con exposiciones mixtas en las fábricas A y B * * * es atribuible a los cromatos de zinc" (Ex. 7-42, p. 166). OSHA no concuerda con esta conclusión, según se discute en la sección V.9.

Davies también estudió un subgrupo de 57 trabajadores de pigmentos de cromato, en su mayoría empleados entre 1930 y 1945, que sufrieron envenenamiento clínico por plomo (Ex. 7-43). Con seguimiento hasta 1981, hubo un SMR elevado estadísticamente significativo para cáncer pulmonar basado en cuatro casos (O=4; E=2.8; SMR=145).

Haguenoer estudió 251 trabajadores franceses de pigmentos de cromatos de zinc y de plomo empleados durante seis meses o más entre el 1 de enero de 1958 y el 31 de diciembre de 1977 (Ex. 7-44). Al 31 de diciembre de 1977, 50 sujetos fueron identificados como difuntos. La causa de muerte se obtuvo para 30 de las 50 muertes (60%). La mortandad por cáncer pulmonar era significativamente elevada a base de 11 muertes (SMR=461; 95% CI: 270-790). El tiempo promedio desde el primer empleo hasta la detección de cáncer fue de 17 años. La duración media de empleo entre los casos fue de 15 años.

La cohorte de Haguenoer recibió seguimiento en un estudio por Deschamps *et al*. (Ex. 234). Ambos pigmentos de cromato de plomo y de zinc fueron producidos en la planta hasta que la producción de cromatos de zinc terminó en 1986. La cohorte consistió de 294 trabajadores varones empleados durante al menos seis meses entre 1958 y 1987. Al final del seguimiento, 182 miembros de la cohorte estaban vivos, 16 se habían perdido en el seguimiento y 96 habían fallecido. Debido a las reglas de confidencialidad francesas, la causa de muerte no pudo obtenerse en el certificado de defunción; en su lugar, se utilizaron expedientes de médicos y de hospitales. Utilizar los datos sobre las causas de muerte de fuentes aparte de los certificados de defunción plantea el potencial para sesgos de clasificación errónea. La causa de muerte no pudo obtenerse para cinco difuntos. Los datos sobre hábitos de fumar no estaban disponibles para un número de trabajadores y no se utilizó en el análisis.

Dado que los historiales de trabajo no estaban disponibles, los autores hicieron la presunción de que el nivel de exposición era el mismo para todos los trabajadores durante su empleo en la planta. La duración del empleo se utilizó como un subrogado para la exposición. Las medidas de higiene industrial tomadas en 1981 brindan cierta idea de los niveles de exposición en la planta. En el departamento de filtración, los niveles de Cr(VI) estaban entre 2 y 3 $\mu g/m^3$; en el departamento de pulverización entre 6 y 165 $\mu g/m^3$; en el departamento de secado y envasado entre 6 y 178 $\mu g/m^3$; y en el departamento de marcado de sacos, más de 2000 $\mu g/m^3$.

El número esperado de muertes para el análisis de SMR fue computado a partir de índices de muertes ajustados por edad de la región norteña de Francia, donde estaba localizada la planta. Hubo un aumento significativo en las muertes de cáncer pulmonar a base de 18 muertes con cinco casos esperados (SMR=360; 95% CI: 213-568). Utilizando la duración de empleo como sustituto de la exposición, se observaron SMRs estadísticamente significativos para los 10-15 años de exposición (O=6, SMR=720, 95% CI: 264-1568), 15-20 años (O=4, SMR=481, 95% CI: 131-1231), y 20 años o más (O=6, SMR=377, 95% CI: 1.38-8.21) intervalos de tiempo. Hubo un SMR significativamente elevado para cáncer cerebral a base de dos muertes (SMR=844, 95% CI: 102-3049). Hubo un aumento significativo no-estadístico para cáncer del tracto digestivo (O=9, SMR=130) que consiste de tres casos de cáncer del esófago, dos casos de cáncer del estómago y cuatro casos de cáncer de colon.

Equitable Environmental Health, Inc., de parte de la Dry Color Manufacturers Association, llevaron a cabo un estudio de mortandad prospectivo histórico de trabajadores involucrados en la producción de cromato de plomo (Exs. 2-D-3; 2-D-1). La cohorte se definió como los empleados

varones que han sido expuestos al cromato de plomo por un mínimo de seis meses antes de diciembre de 1974 en una de tres fábricas en Virginia Occidental, Kentucky o Nueva Jersey. La fábrica de Nueva Jersey tenía una unidad donde el cromato de zinc era producido desde 1947 (Ex. 2-D-3). La mayoría de los trabajadores rotaron a través de esta unidad y estuvieron expuestos tanto a cromatos de plomo como de zinc. Se identificaron dos hombres en la fábrica de Nueva Jersey con exposición solamente a cromato de plomo; nadie con exposición únicamente a cromato de zinc fue identificado.

La revisión subsiguiente de los datos encontró que la planta de Kentucky también produjo cromatos de zinc desde finales de los 1930 hasta principios de 1964. Durante el período de 1961-1962, los cromatos de zinc representaban aproximadamente el 12 por ciento de la producción de cromatos en la planta. Además, también se produjo cromato de estroncio y cromato de bario en la planta.

La cohorte consistió de 574 empleados varones de todas las tres plantas (Ex. 2-D-1). Ochenta y cinco muertes fueron identificadas con seguimiento hasta diciembre de 1979. Seis certificados de defunción no se obtuvieron. Los SMRs se informaron a base de índices de muerte entre los varones blancos de Estados Unidos. Hubo 53 muertes de la planta de Nueva Jersey, incluyendo un SMR estadísticamente significativo para cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones a base de nueve muertes (E=3.9; SMR=231; 95% CI: 106-438). Un difunto por cáncer pulmonar trabajó solamente en la producción de cromatos de plomo. Tres de las muertes por cáncer pulmonar era de varones negros. Además, hubo seis muertes por cáncer del sistema digestivo, cinco de las cuales fueron cáncer del estómago informado en la planta de Nueva Jersey. El SMR para cáncer del estómago era elevado significativamente en términos estadísticos (O=5; E=0.63; SMR=792; 99% CI: 171-2243). Hubo 21 muertes de la planta de Virginia Occidental, tres de las cuales fueron por cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones (E=2.3; SMR=130; 95% CI: 27-381). Hubo 11 muertes en la planta de Kentucky, dos de las cuales fueron por cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones (E=0.9; SMR=216; 95% CI: 26-780).

Sheffet *et al*. examinó la mortandad por cáncer pulmonar entre 1,946 empleados varones en una fábrica de pigmentos de cromatos en Newark, NJ, quienes estuvieron expuestos a pigmentos de cromato de plomo y de cromato de zinc (Ex. 7-48). Los hombres trabajaron por un mínimo de un mes entre el 1 de enero de 1940 y el 31 de diciembre de 1969. Para el 31 de marzo de 1979, un total de 321 miembros de cohorte fueron identificados como difuntos (211 varones blancos y 110 varones no blancos). La causa de muerte no pudo determinarse para 37 varones blancos y 12 varones no-blancos. La proporción de la cohorte perdida al seguimiento fue alta (15% de los varones blancos y 20% de los varones no-blancos).

Los puestos en la planta se clasificaron en tres categorías de acuerdo a la intensidad de la exposición: alta (exposición continua a polvo químico), moderada (exposición ocasional a polvo químico o a pigmentos secos o mojados) y baja (exposición infrecuente de los conserjes o trabajadores de oficina). Los puestos también fueron clasificados según el tipo de exposición química: cromatos, otras substancias inorgánicas y orgánicas. Los autores indican que en casi todos puestos, los individuos "que estaban expuestos a cualquier químico también estuvieron expuestos a cromo hexavalente en la forma de cromatos de plomo y zinc en aire (Ex. 7-48, p. 46). "La proporción de cromato de plomo a cromato de zinc fue aproximadamente de nueve a una. Los cálculos, a base de muestras de aire durante años posteriores, proveen un estimado para el período de estudio de más de 2000 µg de cromo/m^3 en aire para la categoría de alta exposición, entre 500 y 2000 µg de cromo/m^3 en aire y menos de 100 µg de cromo/m^3 en aire

para la categoría de baja exposición. Otros carcinogénicos sospechados presentes en el aire del lugar de trabajo en niveles mucho más bajos fueron el sulfato de níquel y el carbonato de níquel.

Debido a la gran proporción de trabajadores perdidos en el seguimiento (15% de los varones blancos y 20% de los varones no blancos) y los grandes números de causa desconocida de muerte (21% de los varones blancos y 12% de los varones no blancos), los autores calcularon tres expectativas de mortandad separadas a base de índices de mortandad de Estados Unidos por raza, género, edad y período específico. La primera expectativa se calculó a base de la premisa de que aquellos que se perdieron en el seguimiento estaban vivos al final del período de seguimiento del estudio. La segunda expectativa se calculó bajo la presunción de que aquellos cuyo estatus vital era desconocido, se perdieron en el seguimiento a la fecha de su terminación de empleo. La tercera expectativa se calculó excluyendo aquellos de la cohorte con estatus vital desconocido. Las muertes por causa desconocida se distribuyeron en las proporciones apropiadas entre las causas conocidas de muerte que sirvieron como un ajuste a las muertes observadas. Las muertes ajustadas se utilizaron en todos los análisis.

Una proporción estadísticamente significativa para muertes por cáncer pulmonar entre varones blancos (O/E=1.6) fue observada al utilizar la presunción de que los perdidos en el seguimiento se presume que se perdieron a la fecha de su terminación o fueron excluidos de la cohorte (presunciones dos y tres arriba mencionadas). La proporción de muertes por cáncer pulmonar para varones no blancos resulta en un O/E idéntico de 1.6 para todos los tres escenarios anteriores, ninguno de los cuales fue estadísticamente significativo.

Además, los autores también llevaron a cabo análisis del índice proporcional de mortandad (PMR) y el índice proporcional de mortandad por cáncer (PCMR). Para varones blancos, el PMR para cáncer pulmonar fue de 200 y el PCMR para cáncer pulmonar fue de 160 a base de 25.5 muertes ajustadas observadas (21 muertes en realidad). Ambos fueron significativamente elevados en términos estadísticos en el nivel $p< .05$. Para varones no blancos, el PMR de cáncer pulmonar fue 200 y el PCMR de cáncer pulmonar fue 150 a base de 11.2 muertes ajustadas observadas (10 muertes en realidad). El PMR para cáncer pulmonar para varones no blancos fue significativamente elevado en términos estadísticos en el nivel $p< .05$. Se informaron PMRs y PCMRs significativamente elevados en términos estadísticos para el cáncer del estómago en varones blancos. (PMR=280; PCMR=230) a base de 6.1 muertes observadas ajustadas (cinco en realidad).

La cohorte de Sheffet fue actualizada en un estudio por Hayes *et al.* (Ex. 7-46). El seguimiento fue hasta el 31 de diciembre de 1982. Los trabajadores empleados como operadores de proceso o en otros trabajos que involucraban exposición directa a polvos de cromo fueron clasificados como que tienen una exposición a cromatos. Las concentraciones de cromo en aire tomadas en "años posteriores" se estimaron en >500 µg g/m^3 para trabajos "expuestos" y >2000 µg/m^3 para trabajos "altamente expuestos".

La cohorte incluyó 1,181 varones blancos y 698 no blancos. De las 453 muertes identificadas al final del período de seguimiento, 41 fueron por cáncer pulmonar. Para todo el grupo de estudio, no se observó exceso estadísticamente significativo para cáncer pulmonar (SMR=116) o para cáncer en cualquier otro lugar. El análisis por duración de empleo encontró una tendencia estadísticamente significativa ($p=.04$) para los SMRs de cáncer pulmonar (67 para aquellos empleados por menos de un año; 122 para los empleados de 1-9 años y 151 para los que fueron empleados durante 10 años o más).

El análisis de las muertes por cáncer pulmonar según la duración del empleo en trabajos relacionados con polvo de cromato no encontró un aumento en el riesgo para sujetos que nunca trabajaron en esos trabajos (SMR=92) o para sujetos empleados durante menos de un año en estos trabajos (SMR=93). Para aquellos con empleo acumulativo de 1-9 y 10 o más años en trabajos con exposición al polvo de cromato, los SMRs fueron 176 (nueve muertes) y 194 (ocho muertes) respectivamente.

Frentzel-Beyme estudió el historial de mortandad de 1,396 hombres empleados durante más de seis meses en una de cinco fábricas que producían pigmentos de cromato de plomo y zinc ubicadas en Alemania y los Países Bajos (Ex. 7-45). Las muertes observadas en las cinco fábricas se compararon con las muertes esperadas calculadas a base de las cifras de mortandad para la región en donde la planta estaba ubicada. Se llevó a cabo un análisis adicional sobre cohortes relevantes, que incluyeron trabajadores con un mínimo de 10 años de exposición, expedientes completos de todo el personal y la exclusión de extranjeros con otras nacionalidades. Los trabajos fueron asignados en una de tres categorías de exposición: alta (secado y molienda de la pasta de pigmento filtrada), media (procesos mojados, incluyendo la precipitación del pigmento, filtrado y mantenimiento, trabajos no diestros y limpieza) y de exposición baja o trivial (supervisores y personal de almacenamiento, despacho y laboratorio).

Hubo 117 muertes en toda la cohorte, de las cuales 19 fueron muertes por cáncer pulmonar (E=9.3). Los SMRs de cáncer pulmonar en los análisis relevantes de cohorte fueron elevados en todas las plantas; sin embargo, en solamente una instancia el mayor SMR de cáncer pulmonar fue estadísticamente significativo a base de tres muertes (SMR=386, $p< 0.05$). El análisis por tipo de exposición no es significativo debido al pequeño número de muertes por cáncer pulmonar, por planta y por clasificación de exposición.

Kano *et al.* llevó a cabo un estudio de cinco manufactureros japoneses que produjeron cromatos de plomo, cromato de zinc y/o cromato de estroncio para avaluar si hubo un riesgo excesivo de cáncer pulmonar (Ex. 7-118). La cohorte consistió de 666 trabajadores empleados durante un mínimo de un año entre 1950 y 1975. Al final de 1989, 604 sujetos estaban vivos, cinco se perdieron en el seguimiento y 57 habían muerto. Tres muertes por cáncer pulmonar se observaron en la cohorte con 2.95 esperadas (SMR=102; 95% CI: 0.21-2.98). Ocho casos de muertes por cáncer estomacal fueron informados con un SMR significativo no estadístico de 120.

Luego de la publicación de la regla propuesta, la Asociación de fabricantes de pigmentos de color solicitó que OSHA reconsiderara sus conclusiones preliminares con respecto a los efectos en la salud de los pigmentos de color de cromato de plomo (Ex. 38-205). Se basaron en los estudios epimediológicos de Davies (Ex. 7-43), Cooper [Equitable Environmental Health, Inc] (Ex. 2-D-1) y Kano (Ex. 14-1-B) como los únicos datos disponibles sobre cohortes de trabajadores expuestos a cromato de plomo en ausencia de otros cromatos encontrados comúnmente en la producción de pigmentos (e.g., cromato de zinc). Los comentarios de CPMA concernientes a los estudios de Davies, Cooper y Kano y la respuesta de OSHA a los mismos se discuten en la sección V.B.9.a.

3. Evidencia de trabajadores en enchapado de cromo

El enchapado de cromo es el proceso de depositar metal de cromo sobre la superficie de un artículo, utilizando una solución de ácido crómico. Los artículos que se enchaparán se suspenden en un baño de ácido crómico diluido. Una niebla fina de ácido crómico se produce cuando

burbujas de gas, liberadas por la disociación del agua, ascienden hacia la superficie del baño de enchapado y estallan. Hay dos tipos de enchapado galvanizado de cromo. El decorativo o "brillante" involucra el depósito de una capa delgada (0.5-1 µm) de cromo sobre revestimientos de níquel o de tipo níquel para proveer superficies de terminación protectoras, duraderas, no manchables. El enchapado de cromo decorativo se utiliza en piezas de automóviles y bicicletas. El enchapado de cromo duro produce un revestimiento más grueso (que sobrepasa 5 µm) que lo hace resistente y sólido donde la fricción usualmente es mayor, como en propulsores de trituración y en ejes de distribución para motores de navíos. La monitoría de aire limitado indica que los niveles de Cr(VI) son de cinco a diez veces más altos durante el enchapado de cromo duro que en el enchapado decorativo (Ex. 35-116).

Hay menor cantidad de estudios que han examinado la mortalidad por cáncer pulmonar de los enchapadores de cromo comparados con los trabajadores de producción de cromato solubles y producción de pigmentos de cromatos. Los estudios de cohortes más grandes y mejor descritos investigaron las cohortes de enchapado de cromo en el Reino Unido (Exs. 7-49; 7-57; 271; 35-62). Generalmente encontraron una mortandad elevada por cáncer pulmonar entre los enchapadores de cromo, especialmente aquellos que realizan trabajos de baños de cromo, al compararse con varias poblaciones de referencia. Los estudios de enchapadores de cromo británicos se resumen en la Tabla V-3.

BILLING CODE 4510-26-P

Tabla V-3: RESUMEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS SELECTOS SOBRE CANCER PULMONAR EN TRABAJADORES EXPUESTOS A CROMO HEXAVALENTE

Enchapado de cromo

Número de Referencia/Exhibit	Población de estudio	Población de referencia	Exposición a cromo (VI)	Riesgo de cáncer pulmonar
Sorahan & Harrington (2000, Ex. 35-62) Royle (1975, Ex. 7-49)	920 enchapadores varones empleados en 54 plantas en Yorkshire, Reino Unido por un mínimo de tres meses entre 1969 y 1972; seguimiento hasta 1997	-Indices de mortandad para la población general de Inglaterra y Gales -Grupo de comparación comparados por edad y género no expuesto a Cr(VI)	-niebla de ácido crómico con alguna co-exposición a níquel y cadmio -Niveles de Cr(VI) en 1970 se informaron que variaban de menos de 30 µg/m^3 a más de 100 µg/m^3	-O/E de 1.85 (p=0.001) a base de 60 muertes y la población general -O/E de 1.39 (p=0.06) a base de grupo de comparación no expuesto -no hay tendencia alcista con la duración de la exposición
Sorahan *et al.* (1998, Ex. 35-271) Sorahan *et al.* (1987, Ex. 7-57)	1,762 enchapadores empleados por un mínimo de seis meses entre 1946 y 1975 en una planta en Midlands, Reino Unido; seguimiento hasta 1995	Índices de mortandad para la población general de Inglaterra y Gales	-niebla de ácido crómico con co-exposición a níquel -no se informaron niveles de exposición a Cr(VI)	-O/E de 1.6 (p<0.01) para trabajadores varones de baños de cromo a base de 40 muertes -O/E de 0.66 (NS) para otros trabajadores de cromo a base de 9 muertes -tendencia alcista (p<0.05) con duración del trabajo en baños de cromo

Observados/esperados (O/E) No es estadísticamente significativo (NS)
Riesgo relativo (RR) Razón de probabilidad u oportunidad relativa (Odd Ratio)

BILLING CODE 4510-26-C

Los estudios de cohorte de enchapadores de cromo en Italia, Estados Unidos y Japón también se discuten en esta subsección. La co-exposición al níquel, otro carcinógeno sospechoso, durante las operaciones de enchapado pueden complicar la evaluación de una asociación entre Cr(VI) y un mayor riesgo de cáncer pulmonar en los enchapadores de cromo. A pesar de esto, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer concluyó que los estudios epidemiológicos proveen suficiente evidencia de carcinogenicidad de Cr(VI), según se encuentra en la industria de enchapado de cromo; se llegó a la misma conclusión para la producción de cromatos y la producción de pigmentos de cromatos (Exs. 18-1; 35-43). Los hallazgos implican el ácido crómico altamente soluble en agua como un carcinogeno ocupacional. Esto se añade al peso de la evidencia de que las formas solubles (e.g., cromatos de sodio, ácido crómico) y formas insolubles en agua (e.g., cromatos de plomo y zinc) de Cr(VI) son capaces de causar cáncer del tracto respiratorio inferior.

Royle informó en un estudio de mortandad de una cohorte de 1,238 enchapadores de cromo empleados durante un mínimo de tres meses consecutivos entre el 20 de febrero de 1969 y el 31 de mayo de 1972 en 54 plantas de enchapado en West Riding, Yorkshire, Inglaterra (Ex. 7-49). Se enumeró una población de control de otros departamentos de compañías más grandes donde el enchapado de cromo solamente era una porción de las actividades de las compañías, y de empleados actuales y anteriores de dos compañías industriales en York donde la información sobre anteriores trabajadores estaba disponible. Los controles se compararon según género, edad (dentro de dos años) y la última fecha de vida conocida. Además, 229 trabajadores actuales se compararon por hábitos de fumar.

Para mayo de 1974, hubo 142 muertes entre los enchapadores (130 varones y 12 féminas) y 104 muertes entre los controles (96 varones y 8 féminas). Entre los enchapadores varones, hubo 24 muertes por cáncer pulmonar y pleural en comparación con 13 muertes en el grupo de control. La diferencia no era estadísticamente significativa. Hubo ocho muertes por cáncer gastrointestinal entre los enchapadores varones en contraparte con cuatro muertes en el grupo de control. El hallazgo no era estadísticamente significativo.

La cohorte de Royle fue actualizada por Sorahan y Harrington (Ex. 35-62). El enchapado de cromo era la actividad primaria en todas las 54 plantas, 49 de las plantas utilizaron níquel y 18 utilizaron cadmio. También se utilizó, pero en menores cantidades de acuerdo a los autores, zinc, estaño, cobre, plata, oro, latón o rodio. El plomo no fue utilizado en ninguna de las plantas. Cuatro plantas, incluyendo una de las más grandes, solamente utilizaron cromo. Treinta y seis enchapadores de cromo informaron una exposición de asbesto en comparación con 93 trabajadores comparados.

Se llevaron a cabo encuestas de higiene industrial en 42 plantas durante 1969-1970. Las muestras de aire de área se realizaron a la altura de la zona de respiración. Con la excepción de dos plantas, los niveles de ácido crómico en aire fueron ≤ 30 $\mu g/m^3$. Las dos excepciones eran plantas grandes, y en ambas, los niveles de ácido crómico sobrepasaron los 100 $\mu g/m^3$.

La cohorte redefinida consistió de 1087 enchapadores (920 hombres y 167 mujeres) de 54 plantas empleados por un mínimo de tres meses entre febrero 1969 y el 31 de mayo de 1972, que estaban vivos el 31 de mayo de 1972. Los datos sobre mortandad también estuvieron disponibles para un grupo de comparación de 1,163 trabajadores (989 hombres y 174 mujeres) sin ninguna exposición a cromo. Ambos grupos recibieron seguimiento para estatus vital hasta 1997.

El SMR para cáncer pulmonar de los enchapadores varones era estadísticamente significativo (O=60; E=32.5; SMR=185; 95% CI: 141-238). El SMR de cáncer pulmonar para el grupo de comparación, aunque era elevado, no era estadísticamente significativo (O=47; E=36.9; SMR=127; 95% CI: 94-169). El único SMR estadísticamente significativo en el grupo de comparación fue para cáncer de la pleura (O=7; E=0.57; SMR=1235; 95% CI: 497-2545).

Los análisis de regresión interna se realizaron, comparando los índices de mortandad de enchapadores directamente con aquellos de los trabajadores de comparación. Para estos análisis, los casos de cáncer pulmonar mencionados en cualquier lugar en el certificado de defunción se consideraron como casos. La redefinición resultó en cuatro casos adicionales de cáncer pulmonar en los análisis internos. Hubo un riesgo relativo estadísticamente significativo de 1.44 ($p< 0.05$) para mortandad de cáncer pulmonar entre los enchapadores de cromo, que se redujo ligeramente hasta 1.39 luego del ajuste para hábitos de fumar y estatus de empleo. No hubo una tendencia clara entre la mortandad por cáncer pulmonar y la duración de la exposición a Cr(VI). Sin embargo, cualquier tendencia positiva puede haberse opacado por la falta de información sobre el empleo de trabajadores después de 1972 y la gran variación en niveles de ácido crómico entre las diferentes plantas.

Sorahan informó la experiencia de una cohorte de 2,689 enchapadores de níquel/cromo de Midlands, Reino Unido, empleados por un mínimo de seis meses entre 1946 y 1975 y que recibieron seguimiento hasta diciembre de 1983 (Ex. 7-57). Hubo un SMR para cáncer pulmonar estadísticamente significativo para los varones (O=63; E=40; SMR=158; $p< 0.001$). El SMR para cáncer pulmonar en las mujeres, aunque elevado (O=9; E=8.1; SMR=111), no fue estadísticamente significativo. Otros SMRs de cáncer estadísticamente significativos para varones incluyeron: estómago (O=21; E=11.3; SMR=186; $p< 0.05$); hígado (O=4; E=0.6; SMR=667; $p< 0.01$); y cavidades nasales (O=2; E=0.2; SMR=1000; $p< 0.05$). Mientras que hubo varios SMRs elevados para mujeres, ninguno fue estadísticamente significativo. Hubo nueve casos de cáncer pulmonar y uno de cáncer nasal entre las mujeres.

El análisis por tipo de primer empleo (i.e., trabajadores de baños de cromo vs. otros trabajos de cromo) resultaron en un SMR estadísticamente significativo para cáncer pulmonar de 199 (O=46; E=23.1; $p< 0.001$) trabajadores de baños de cromo y un SMR de 101 para otros trabajos de cromo. El SMR de cáncer del estómago para trabajadores varones de baños de cromo también fue significativamente elevado en términos estadísticos (O=13; E=6.3; SMR=206; $p< 0.05$); para cáncer estomacal en varones realizando otros trabajos de cromo, el SMR fue de 160 con 8 casos observados y 5 esperados. Tanto los casos de cáncer nasal en los varones y el caso de cáncer nasal en las mujeres fueron entre trabajadores de baños de cromo. El SMR de cáncer nasal para varones fue significativamente elevado en términos estadísticos (O=2; E=0.1; SMR=2000; $p< 0.05$).

El análisis de regresión se utilizó para examinar la evidencia de la asociación de varios tipos de cáncer y la duración de la exposición a Cr(VI) entre la cohorte. Hubo una asociación positiva significativa entre la mortandad por cáncer pulmonar y la duración de exposición como trabajador de baños de cromo controlando el género, así como el año y edad al comienzo del empleo. No hubo evidencia de una asociación entre otros tipos de cáncer y la duración de la exposición a Cr(VI). No hubo una asociación positiva entre la duración de la exposición a trabajos de baños de níquel y cáncer pulmonar. Los dos SMRs más grandes informados fueron para trabajadores de baños de cromo de 10-14 años (O=13; E=3.8; SMR=342; $p< 0.001$) y

15-19 años (O=12; E=4.9; SMR=245; p< 0.01) luego de comenzar a trabajar. Las asociaciones positivas entre la mortandad por cáncer pulmonar y la duración de los trabajos de baños de cromo sugiere que la exposición a Cr(VI) puede ser responsable del riesgo excesivo de cáncer.

Sorahan *et al.* informó los resultados de un seguimiento del estudio de enchapadores de níquel/cromo discutido anteriormente (Ex. 271). La cohorte fue redefinida y excluyó a los empleados cuyos expedientes de personal no pudieron localizarse (650); aquellos que comenzaron los trabajos de cromo antes de 1946 (31) y aquellos que no tenían exposición a cromo (236). El historial de estatus vital de 1,762 trabajadores (812 hombres y 950 mujeres) recibió seguimiento hasta 1995. El número esperado de muertes se basó en la mortandad de la población general de Inglaterra y Gales.

Hubo 421 muertes entre los hombres y 269 muertes entre las mujeres, incluyendo 52 casos de cáncer pulmonar entre los hombres y 17 entre las mujeres. Los SMRs se calcularon para diferentes categorías de trabajos de cromo: período desde el primer trabajo de cromo; año de comienzo del trabajo de cromo y duración acumulativa de las categorías de trabajos de cromo. El modelo de regresión de veneno se empleó para investigar el cáncer pulmonar en relación al tipo de trabajo de cromo y duración acumulativa del trabajo.

Se observó un SMR de cáncer pulmonar significativamente elevado para trabajadores varones con cierto período de trabajo en baños de cromo (O=40; E=25.4; SMR=157; 95% CI: 113-214, p< 0.01). El cáncer pulmonar no fue elevado entre los trabajadores varones que se desempeñaron en otros trabajos de cromo fuera del baño de ácido crómico (O=9; E=13.7; SMR=66; 95% CI: 30-125). Se encontraron resultados similares de mortandad por cáncer pulmonar para trabajadoras de baños de cromo (O=15; E=8.6; SMR=175; 95% CI: 98-285; p< 0.06). Luego de ajustar por género, edad, año calendario, año de comienzo del trabajo de cromo, período desde el primer trabajo de cromo, y estatus de empleo; el modelo de regresión indicó una tendencia positiva estadísticamente significativa (p< 0.05) entre la duración de los trabajos de baño de cromo y el riesgo de mortandad por cáncer pulmonar. El riesgo relativo de cáncer pulmonar de los trabajadores de baños de cromo con más de cinco años de exposición a Cr(VI) (i.e., en relación al riesgo de aquellos sin ningún trabajo de baños de cromo) fue de 4.25 (95% CI: 1.83-9.37).

Dado que la cohorte de Sorahan consiste de trabajadores de níquel/cromo, surge la pregunta del potencial de confusión del níquel. En el estudio anterior, 144 de los 564 empleados con cierto período de trabajos de baño de cromo tuvieron períodos separados o simultáneos de empleo en baños de níquel. De acuerdo a los autores, no hay una asociación clara entre las muertes por cáncer de estómago, hígado, sistema respiratorio, nariz y laringe, y pulmones y bronquios y la duración del empleo en baños de níquel. En el informe de seguimiento, los autores reiteraron este resultado, indicando que "los hallazgos de cáncer pulmonar en una cohorte de enchapadores de níquel (sin ninguna exposición a enchapados de cromo) en la misma fábrica no son excepcionales" (Ex. 35-271, p. 241).

Silverstein *et al.* informaron los resultados de un estudio de cohorte de jornaleros y pensionados con al menos 10 años de pensión acreditada en una planta de manufactura de componentes de maquinaria y molduras del Medio Oeste para uso primordialmente en la industria automotriz (Ex. 7-55). Doscientos treinta y ocho muertes ocurrieron entre el 1 de enero de 1974 y el 31 de diciembre de 1978. Se realizó un análisis del índice proporcional de mortandad (PMR) ajustado

por raza, género, edad y año de muerte. Para varones blancos, el PMR para cáncer del pulmón y pleura fue 1.91 ($p< 0.001$) a base de 28 muertes. Para féminas blancas, el PMR para cáncer del pulmón y pleura fue 3.70 ($p< 0.001$) a base de 10 muertes.

Los varones blancos que trabajaron en la planta durante menos de 15 años tuvieron un PMR de cáncer pulmonar de 1.65. Aquellos con 15 ó más años en la planta tuvieron un PMR de cáncer pulmonar de 2.09 ($p< 0.001$). Para varones blancos con menos de 22.5 años entre el reclutamiento y la muerte (latencia) el PMR de cáncer pulmonar fue 1.78 ($p< 0.05$) y para aquellos con 22.5 años o más, el PMR fue 2.11($p< 0.01$).

Se llevó a cabo un análisis de control de caso en la cohorte de Silverstein para examinar la asociación del riesgo de cáncer pulmonar con la experiencia de trabajo. Los controles se obtuvieron de muertes por enfermedades cardiovasculares (ICD 390-458, 8va revisión). Las 38 muertes por cáncer pulmonar se compararon con controles por raza y género. Las razones de probabilidad (Odd Ratio's) se calcularon por departamento, dependiendo de la cantidad de tiempo que se pasa en el departamento (ocasionalmente/nunca; más vs. menos de un año; y más vs. menos de cinco años). Tres departamentos indicaron mayores razones de probabilidad (OR) con la duración del trabajo; sin embargo, el único resultado estadísticamente significativo fue para aquellos que trabajaron más de cinco años en el departamento 5 ($OR=9.17$, $p=0.04$, prueba exacta de Fisher). El Departamento 5 fue una de las áreas principales vaciado en matriz o de moldeo en troquel (die-casting) y enchapado de la planta antes de 1971.

Franchini *et al*. llevó a cabo un estudio de mortandad de empleados y pensionados de nueve plantas de enchapado de cromo en Parma, Italia (Ex. 7-56). Tres plantas produjeron enchapado de cromo duro. Las restantes seis plantas produjeron enchapados decorativos de cromo. Estaba disponible un número limitado de medidas de cromo en aire. De un total de 10 mediciones en las plantas de enchapado de cromo duro, las concentraciones en aire de cromo promediaron 7 $\mu g/m^3$ (escala de 1-50 $\mu g/m^3$) como ácido crómico cerca de los baños y de 3 $\mu g/m^3$ (escala de 0-12 $\mu g/m^3$) en el centro del cuarto.

La cohorte consistió de 178 varones (116 hubiesen de las plantas de enchapado de cromo duro y 62 de las plantas de enchapado de cromo brillante) que hubiesen trabajado por al menos un año entre el 1 de enero de 1951 y el 31 de diciembre de 1981. Para permitir un período de latencia de 10 años, sólo aquellos empleados antes de enero de 1972 se incluyeron en un análisis posterior. Hubo tres muertes observadas por cáncer pulmonar entre los trabajadores en las plantas de enchapado de cromo duro, lo que fue significativamente mayor de lo esperado ($O=3$; $E=0.6$; $p< 0.05$). No hubo muertes por cáncer pulmonar entre los enchapadores de cromo decorativo.

Okubo y Tsuchiya llevaron a cabo un estudio sobre compañías de enchapado con cinco o más empleados en Tokio (Exs. 7-51; 7-52). Se enviaron cuestionarios a quinientas ochenta y nueve compañías para verificar información sobre el historial de enchapado de cromo. El índice de respuesta fue de 70.5 por ciento. 5,170 enchapadores (3,395 varones y 1,775 hembras) cumplieron con los criterios de ingreso de la cohorte y recibieron seguimiento desde el 1 de abril de 1970 hasta el 30 de septiembre de 1976. Hubo 186 muertes entre la cohorte; 230 personas se perdieron en el seguimiento luego de su retiro. La cohorte se dividió en dos grupos: Los enchapadores de cromo que trabajaron durante seis meses o más, y un grupo de control sin ninguna exposición a cromo (trabajadores de oficina, no diestros). No hubo muertes por cáncer pulmonar entre los enchapadores de cromo.

La cohorte de Okubo fue actualizada por Takahashi y Okubo (Ex. 265). La cohorte fue redefinida para consistir de 1,193 enchapadores varones empleados durante un mínimo de seis meses entre abril de 1970 y septiembre de 1976 en una de 415 plantas de enchapado de cromo en Tokio y que estaban vivos y mayores de 35 años de edad al 30 de septiembre de 1976. El único SMR estadísticamente significativo para cáncer pulmonar para todos los enchapadores combinados (O=16; E=8.9; SMR=179; 95% CI: 102-290). El SMR de cáncer pulmonar fue la subcohorte de enchapadores de cromo fue de 187 a base de ocho muertes y de 172 para la subcohorte de enchapadores pero no de cromo, también a base de ocho muertes. La cohorte recibió seguimiento hasta 1987. Itoh *et al*. actualizó la cohorte de enchapado de metal de Okubo hasta diciembre de 1992 (Ex. 35-163). Informaron un SMR de cáncer pulmonar de 118 (95% CI: 99-304).

4. Evidencia de soldadores de acero inoxidable

La soldadura es un término utilizado para describir el proceso para unir cualquier material mediante fusión. Las emanaciones y gases asociados con el proceso de soldadura pueden causar una amplia gama de exposiciones respiratorias que puede conducir a un mayor riesgo de cáncer pulmonar. Las clases principales de metales que se soldan más a menudo incluyeron el acero suave, aceros inoxidable de alta aleación y aluminio. Las emanaciones del acero inoxidable, a diferencia de las emanaciones de acero suave, contienen níquel y Cr(VI). Hay varias cohortes y estudios de control de casos, así como dos meta-análisis de soldadores potencialmente expuestos a Cr(VI). En general, los estudios encontraron un número excesivo de muertes por cáncer pulmonar entre los soldadores de acero inoxidable. Sin embargo, pocos de los estudios encontraron tendencias claras con la duración de la exposición a Cr(VI) o Cr(VI) acumulativo. En la mayoría de los estudios, la mortandad excesiva por cáncer pulmonar informada entre los soldadores de acero inoxidable no era mayor de la de los soldadores de acero suave, aún cuando la exposición a Cr(VI) es mucho mayor durante la soldadura de acero inoxidable. Esta débil asociación entre el cáncer pulmonar y los índices de exposición limitan la evidencia suministrada por estos estudios. Otras limitaciones incluyen las co-exposiciones a otros potenciales carcinógenos pulmonares, como níquel, asbesto, y humo de cigarrillo, así como posibles efectos del trabajador saludable y la clasificación errónea de la exposición en algunos estudios, lo cual puede opacar una relación entre Cr(VI) y el riesgo de cáncer pulmonar. Estas limitaciones se discuten más a fondo en las secciones VI.B.5, VI.E.3 y VI.G.4.

No obstante, estos estudios añaden algún apoyo adicional al vínculo mucho más fuerte entre Cr(VI) y cáncer pulmonar encontrado en los trabajadores de producción de cromato solubles, los trabajadores de producción de pigmentos de cromatos y los enchapadores de cromo. Los estudios clave se resumen en la Tabla V-4.

BILLING CODE 4510-26-P

EN TRABAJADORES EXPUESTOS
A CROMO HEXAVALENTE

Soldaduras de acero inoxidable

Número de referencia/exhibit	Población de estudio	Población de referencia	Exposición a cromo (VI)	Riesgo de cáncer pulmonar
Moulin (1997, Ex. 35-285)	Meta análisis de estudios epidemiológicos de riesgo de cáncer pulmonar entre soldadores en cinco categorías, incluyendo soldadura de acero inoxidable y soladura de acero suave.	Estudios de cohorte de soldadura de acero inoxidable: Simonato *et al.*, 1991 Pole.. estudios de control de casos de 1981: Hull *et al.*, 1989; Gerin *et al.*, 1984; Kjuus *et al.* 1986.	Los soldadores de acero inoxidable expuestos a Cr(VI) más alto, que los soldadores de acero suave	-RR de 1.50 ($p<0.05$) para soldadores de acero inoxidable a base de 114 muertes combinadas de cinco estudios. -RR de 1.50 ($p<0.05$) para soldadores de acero suave a base de 137 muertes combinadas de cuatro estudios.
Sjogren *et al.* (1994, Ex. 7-113)	Meta análisis de estudios epidemiológicos de exposición a emanaciones de soldadura de acero inoxidable y cáncer pulmonar.	Estudios de cohorte de soldadura de acero inoxidable: Moulin *et al.*, 1993; Sjogren *et al.*, estudios de control de casos de 1987: Lauritsen *et al.*, 1996; Gerin *et al.*, 1984; Kjuus *et al.* 1986.	Exposición a Cr(VI) no fue parte del análisis.	-RR de 1.94 ($p>0.05$) para soldadores de acero inoxidable a base de 70 muertes combinadas de cinco estudios
Simonato *et al.* (1991, Ex. 7-114) Gerin *et al.* (1993, Ex. 35-220)	Cohorte de 11,092 soldadres varones de 135 compañías en nueve países europeos. Los criterios de ingreso a la cohorte varían por país.	Índices de mortandad específios por edad y género calculados utilizando el banco de datos de mortandad de la Organización Mundial de la Salud.	Exposiciones acumulativas promedio a Cr(VI) estimadas entre 0.05 a 1.5 mg/m^3-año a base de una matriz de proceso de trabajo.	-O/E de 1.23 (NS) para soldadores de predominantemente acero inoxidable a base de 20 muertes. -Tendencia alcista ($p<0.05$) con el paso del tiempo desde la primera exposición -Ninguna tendencia con exposición acumulativa
Moulin *et al.* (1993, Ex. 7-92)	Cohorte de 2,721 soldadores varones franceses de 13 fábricas con un mínimo de un año de empleo de 1975 a 1988.	6,683 trabajadores manuales no expuestos de 13 fábricas con un mínimo de un año de empleo de 1975 a 1988.	-Primordialmente soldadura manual de metal por arco -No se registraron exposiciones a Cr(VI)	-O/E de 1.03 (NS) para soldadores de predominantemente acero inoxidable a base de dos muertes. -Ninguna tendencia con la duración de la exposición.
Hansen *et al.* (1996, Ex. 35-247)	Cohorte de 10,059 soldadores varones y otros trabajadores de acero de 79 compañías danesas empleados por un mínimo de un año entre 1964 y 1984.	Índices nacionales de incidencia de cáncer del Registro Danés de Cáncer.	No se registró exposición a Cr(VI)	-O/E de 2.38 (NS) para soldadores de solamente acero inoxidable a base de 5 muertes. -Ninguna tendencia con la duración de la exposición.
Lauritsen *et al.* (1996, Ex. 35-291)	Estudio de control "anidado"de casos de 94 muertes por cáncer pulmonar del estudio de Hansen.	439 controles elegibles que no eran casos y que no tenían enfermedad respiratoria o malignidad desconocida como causa de muerte.	No se registró exposición a Cr(VI)	-OR de 1.3 (NS) para soldadores de acero inoxidable solamente. -Ninguna tendencia con la duración de la exposición.

Sjogren *et al.* (1987, Ex. 7-95)	Cohorte de 234 soldadores varones de acero inoxidable y 208 soldadores varones de vías ferroviarias. El empleo mínimo fue 5 años entre 1950 y 1965. El seguimiento fue hasta 1984.	Índices de mortandad de los varones suecos.	La mediana del nivel de Cr para soldadura de acero inoxidable fue 57 μg/m^3 y para soldadura con protección de gas [soldadores de vías ferroviarias] fue 5 μg/m^3 en Suecia durante 1975	-O/E de 2.5 (NS) para soldadores de acero inoxidable a base de 5 muertes. -O/E de 0.3 (NS) para soldadores de vías ferroviarias a base de una muerte.
Kjuus *et al.* (1986, Ex. 7-72)	Un estudio de control de casos de base hospitalaria sobre casos de incidencia de cáncer pulmonar en 176 varones ingresados en dos hospitales en Noruega en 1979-1983.	186 controles admitidos a los mismos hospitales en Noruega durante 1979-1983 y comparados con casos por edad de más o menos 5 años.	No se registró exposición a Cr(VI)	-OR de 3.0 ($p<0.05$, ajustado para el fumar) para soldadura de acero inoxidable a base de 16 muertes. -La soldadura no fue significativa en el modelo logístico con el fumar y el asbesto.
Hull, *et al.* (1989, Ex. 35-243)	Estudio de control de casos, sobre 85 casos de soldadores varones blancos identificados a través del registro de tumores del condado de LA (1972-1987).	Los controles eran 74 soldadores con malignidades no pulmonares	No se registró ninguna medición de exposición directa a Cr(VI).	-OR de 0.9 (NS) para soldadura de acero inoxidable a base de 34 casos. -OR de 1.3 (NS) para soldadura manual de metal por arco en acero inoxidable a base de 61 casos.

Observados/esperados (O/E)
Riesgo relativo (RR)
No es estadísticamente significativo (NS)
Razón de probabilidad u oportunidad relativa (Odd Ratio)

BILLING CODE 4510-26-C

Sjogren *et al*. informó sobre el historial de mortandad en dos cohortes de soldadores (Ex. 7-95). La cohorte caracterizada como de "alta exposición" consistió de 234 soldadores varones de acero inoxidable con un mínimo de cinco años de empleo entre 1950 y 1965. Un criterio adicional para inclusión en el estudio fue la garantía por parte del patrono de que no se había utilizado asbesto, o que sólo se ha usado ocasionalmente y nunca de una manera que genere polvo. La cohorte caracterizada como de "baja exposición" consistió de 208 soldadores varones de vías ferroviarias trabajando en "Swedish State Railways" durante al menos cinco años entre 1950 y 1965. En 1975, la contaminación del aire en las soldaduras de acero inoxidable fue estudiada en Suecia. La mediana del valor promedio ponderado por tiempo (TWA) para Cr(VI) fue 110 µg CrO_3/m^3 (57 µg/m^3 medido como CrVI)). La concentración más alta fue 750 µg CrO_3/m^3 (390 µg/m^3 medido como Cr(VI) encontrado en las soldaduras que involucran electrodos revestidos. Para la soldadura con protección de gas, la concentración mediana de Cr(VI) fue 10 µg CrO_3/m^3 (5.2 µg/m^3 medido como CrVI) con la concentración más alta medida en 440 µg CrO_3/m^3 (229 µg/m^3 medido como CrVI). El seguimiento para ambas cohortes fue hasta diciembre de 1984. El número esperado de muertes se basó en los índices de mortandad de varones suecos. De las 32 muertes en el grupo de "alta exposición", cinco fueron cáncer de la tráquea, bronquios y los pulmones (E=2.0; SMR=249; 95% CI: 0.80-5.81). En el grupo de baja exposición, ocurrieron 47 muertes, una por cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones.

Polednak recopiló una cohorte de 1,340 soldadores varones blancos que trabajaron en las fábricas nucleares de Oak Ridge desde 1943 hasta 1977 (Ex. 277). Mil cincuenta y nueve miembros de la cohorte recibieron seguimiento hasta 1974. La cohorte se dividió en dos grupos. El primer grupo incluyó 536 soldadores en una fábrica donde se soldaban tuberías de aleación de níquel; el segundo grupo incluyó 523 soldadores de acero suave, acero inoxidable y materiales de aluminio. Los datos sobre el fumar estuvieron disponibles para 33.6% de la cohorte total. Las expectativas se calcularon a base de los índices de mortandad de Estados Unidos para varones blancos. Hubo 17 muertes por cáncer pulmonar en la cohorte total (E=11.37; SMR=150; 95% CI: 87-240). Siete de las muertes por cáncer pulmonar ocurrieron en el grupo que soldaron rutinariamente materiales de aleación de níquel (E=5.65; SMR=124; 95% CI: 50-255) en contraparte con 10 muertes por cáncer pulmonar en los "otros" soldadores (E=6.12; SMR=163; 95% CI: 78-300).

Becker *et al*. recopiló una cohorte de 1,213 soldadores de acero inoxidable y 1,688 torneros de 25 fábricas alemanas de procesamiento de metal que tenían un mínimo de 6 meses de empleo durante el período de 1950-1970 (Exs. 227; 250; 251). Los datos recopilados incluyeron el tipo primario de soldadura (e.g., soldadura de arco, soldadura con protección de gas, etc.) utilizado por cada persona, las condiciones de trabajo, el período diario promedio de soldadura y el estatus sobre el fumar. El más reciente seguimiento de la cohorte fue hasta 1995. Los números esperados se desarrollaron utilizando datos alemanes de mortandad. Hubo 268 muertes entre los soldadores y 446 muertes entre los torneros. Un SMR de cáncer pulmonar elevado, pero no estadísticamente significativo (O=28; E=23; SMR=121.5; 95% CI: 80.7-175.6) fue observado entre los soldadores. Hubo 38 muertes por cáncer pulmonar entre los torneros con 38.6 esperados, resultando en un SMR ligeramente por debajo de la unidad. Ocurrieron siete muertes por cáncer de la pleura (todos por mesoteliomas) entre los soldadores con solamente 0.6 esperados (SMR=1,179.9; 95% CI: 473.1-2,430.5), en comparación con solamente una muerte por cáncer de pleura entre los torneros, sugiriendo que los soldadores tenían exposición a asbesto. Estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición al asbesto es una causa primaria de mesoteliomas pleurales.

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (WHO) coauspiciaron un estudio sobre soldadores. IARC y WHO recopilaron una cohorte de 11,092 soldadores varones de 135 compañías en nueve países europeos para investigar la relación entre los diferentes tipos de exposición que ocurren en las soldaduras de acero inoxidable, acero suave y astilleros y varios tipos de cáncer, especialmente el cáncer pulmonar (Ex. 7-114). Los criterios de ingreso a la cohorte varían de país en país. El número esperado de muertes fue recopilado utilizando índices de mortandad nacionales del banco de datos de mortandad de WHO.

Los resultados indicaron que las muertes por cáncer pulmonar eran estadísticamente significativas en toda la cohorte (116 casos; E=86.81; SMR=134; 95% CI: 110-160). Los miembros de la cohorte fueron asignados a una de cuatro subcohortes a base del tipo de actividad de soldadura. Mientras que los SMRs de cáncer pulmonar eran elevados para todas las subcohortes, el único SMR estadísticamente significativo fue para los soldadores de solamente acero suave (O=40; E=22.42; SMR=178; 95% CI: 127-243). Los resultados de otros subgrupos fueron: soldadores de astilleros (O=36; E=28.62; SMR=126; 95% CI: 88-174); soldadores de ocasionalmente acero inoxidable (O=39; E=30.52; SMR=128; 95% CI: 91-175); y soldadores de predominantemente acero inoxidable (O=20; E=16.25; SMR=123; 95% CI: 75-190). Al analizarse por subcohorte y tiempo transcurrido desde la primera exposición, los SMRs aumentaron con el paso del tiempo para todos los grupos, excepto los soldadores de astillerors. Para la subcohorte de soldadores de predominantemente acero inoxidable, la tendencia a aumentar con el paso del tiempo fue estadísticamente significativa ($p < .05$).

Se llevó a cabo un análisis de la mortandad por cáncer pulmonar en dos subgrupos de soldadores de acero inoxidable (predominantemente y ocasionalmente) con un mínimo de 5 años de empleo. El Cr(VI) acumulativo fue computado a partir del comienzo de la exposición hasta 20 años antes del deceso. Un SMR de cáncer pulmonar de 170, a base de 14 casos fue observado en el subgrupo de acero inoxidable ocasional para aquellos soldadores con exposición >=0.5 mg-años/m^3 Cr(VI); el SMR de cáncer pulmonar para aquellos en el grupo de exposición < 0.5 mg-años/m^3 Cr(VI) fue 123 (a base de siete casos). Ninguno de los SMR era estadísticamente significativo. Para los soldadores de predominantemente acero inoxidable, que es un subconjunto del subgrupo de acero inoxidable ocasional, los SMRs correspondientes fueron 167 (exposición >=0.5 mg-años/m^3 Cr(VI)) a base de nueve casos y 191 (exposición < 0.5 mg-años/m^3 Cr(VI)) a base de tres casos. Ningún SMR era estadísticamente significativo.

En conjunto con el estudio sobre soldadores de IARC/WHO, Gerin *et al.* informó el desarrollo de una matriz de exposición del proceso de soldadura relacionada con 13 combinaciones de los procesos de soldadura y metales base utilizados para promediar niveles de exposición para emanaciones totales de soldadura, cromo total, Cr(VI) y níquel (Ex. 7-120). Los estimados cuantitativos se derivaron de la literatura complementada con datos limitados de monitoría tomados en los años 70 de solamente 8 de las 135 compañías en el estudio de mortandad de IARC/WHO. Se construyó un historial de exposición que incluyó fechas de reclutamiento y terminación, el metal base soldado (acero inoxidable o acero suave), el proceso de soldadura utilizado y los cambios en la exposición con el paso del tiempo. Cuando un historial detallado de soldadura no estaba disponible para un individuo, se utilizó el perfil de la práctica promedio de soldadura de las compañías. Además, se obtuvieron de las compañías, descripciones de actividades, fuerza laboral, procesos y parámetros de soldadura, los metales base soldados, tipos de electrodos o varillas, tipos de confinamiento y presencia de ventilación de extracción local.

Estimados acumulativos de dosis en mg/m^3-años fueron generados para el perfil de cada soldador (número de años y proporción de tiempo en cada situación de soldadura) mediante la aplicación de una matriz de exposición del proceso de soldadura, asociando las concentraciones promedio de emanaciones de soldadura (mg/m^3) a cada situación de soldadura. El nivel de exposición correspondiente se multiplicó por la duración de empleo y se sumó a través de los varios períodos de empleo que involucran diferentes situaciones de soldadura. No se observó ninguna relación de respuesta de dosis para la exposición a Cr(VI) ni para aquellos que eran "soldadores de ocasionalmente acero inoxidable" ni para aquellos que eran "soldadores de predominantemente acero inoxidable". Los autores indicaron que si sus estimados de exposición eran correctos, el estudio tenía el poder para detectar un resultado significativo en el grupo de alta exposición para Cr(VI). Sin embargo, OSHA cree que es probable que haya una substancial clasificación errónea de la exposición en este estudio, como se discute más a fondo en la sección VI.G.4.

El estudio multicéntrico de IARC/WHO es el único intento de realizar un análisis de exposición semi-cuantificada exposición de potencial a níquel y Cr(VI) de los soldadores de acero inoxidable para exposiciones a Cr(VI) <5 y >=0.5 mg-años/m^3. Los investigadores de IARC/WHO mencionaron que había un aumento más de dos veces mayor en SMRs entre los grupos de observación de largo plazo (>=20 años desde la primera exposición) y de corto plazo (< 20 años desde la primera exposición) para los que son soldadores de predominantemente acero inoxidable "sugiriendo una relación entre la mortandad por cáncer pulmonar y el ambiente ocupacional de este grupo" (Ex. 7-114, p. 152). Los autores concluyen que el aumento en la mortandad por cáncer pulmonar no parece estar relacionado con la duración de la exposición o la exposición acumulativa a emanaciones totales, cromo, Cr(VI) o níquel.

Moulin recopiló una cohorte de 2,721 soldadores varones franceses y un grupo de comparación interna de 6,683 trabajadores manuales empleados en 13 fábricas (incluyendo tres astilleros) con un mínimo de un año de empleo de 1975 a 1988 (Ex. 7-92). Se seleccionaron tres controles al azar para cada soldador. Los datos sobre el fumar se obtuvieron de expedientes médicos para 86.6% de soldadores y 86.5% de los controles. Los datos sobre el fumar se incorporaron en el análisis de mortandad por cáncer pulmonar utilizando métodos sugeridos por Axelson. Se observaron 203 muertes entre los soldadores y 527 en el grupo de comparación. Un aumento significativo, pero no en términos estadísticos, fue observado en el SMR de cáncer pulmonar (O=19; E=15.33; SMR=124; 95% CI: 0.75-1.94) para los soldadores. En el grupo de control, el SMR de cáncer pulmonar estaba en déficit (O=44; E=46.72; SMR=94; 95% CI: 0.68-1.26). El resultante riesgo relativo fue un 1.3 no significativo. Hubo tres muertes por cáncer de pleura en el grupo de comparación y ninguno en los soldadores, sugiriendo una exposición a asbesto en el grupo de comparación. Los soldadores se dividieron en cuatro subgrupos (soldadores de astilleros, soldadores de solamente acero suave, soldadores de ocasionalmente acero inoxidable y soldadores de acero inoxidable Cr(VI) predominantemente). El SMR más alto de cáncer pulmonar fue para los soldadores de acero suave O=9; SMR de 159). Los SMRs de cáncer pulmonar más bajos fueron para soldadores de ocasionalmente acero inoxidable (O=3; SMR= 92) y para soldadores de predominantemente acero inoxidable con Cr(VI) (O=2; SMR= 103). Ninguno de los SMRs fue estadísticamente significativo.

Hansen llevó a cabo un estudio sobre la incidencia de cáncer entre 10,059 soldadores varones, pulverizadores de acero inoxidable y otros trabajadores de metal de 79 compañías danesas (Ex. 9-129). Los criterios de ingreso a la cohorte incluyeron: vivo al 1 de abril de 1968; nacido antes del 1 de enero de 1965; y empleado durante al menos 12 meses entre el 1 de abril de

1964 y el 31 de diciembre de 1984. El seguimiento de estatus vital encontró 9,114 sujetos vivos, 812 difuntos y 133 que emigraron. Se envió un cuestionario a sujetos y representantes de difuntos/emigrantes en un intento por obtener información sobre la exposición ocupacional vitalicia, hábitos de fumar y de bebida. El índice de respuesta en general fue de 83%. Los autores indicaron que no se encontraron diferencias mayores en los hábitos de fumar entre los grupos de exposición con o sin un exceso significativo de cáncer pulmonar.

El número esperado de casos de cáncer se basó en índices nacionales de incidencia de cáncer ajustados por edad del Registro Danés de Cáncer. Hubo proporciones estandarizadas elevadas de incidencia estadísticamente significativas (SIRs) para cáncer pulmonar en el grupo de soldadura (de cualquier tipo) (O=51; E=36.84; SIR=138; 95% CI: 103-181) y en los soldadores de acero suave solamente (O=28; E=17.42; SIR=161; 95% CI: 107-233). El SIR de cáncer pulmonar para soldadores ocasionales de acero suave fue 132 (O=46; E=34.75; 95% CI: 97-176); 119 para soldadores de ocasionalmente acero inoxidable (O=23; E=19.39; 95% CI: 75-179) y 238 para soldadores de acero inoxidable solamente (O=5; E=2.10; 95% CI: 77-555).

Laurtitsen informó los resultados de un control de casos anidado realizado en conjunto con el estudio de incidencia de cáncer de Hansen discutido anteriormente (Exs. 35-291; 9-129). Los casos se definieron como las 94 muertes por cáncer pulmonar. Los controles se definieron como cualquiera que no era un caso, pero excluyeron las muertes por enfermedades respiratorias aparte del cáncer pulmonar (sea como una causa contribuyente o subyaciente de muerte), muertes por "malignidades desconocidas" y difuntos que eran más jóvenes que el caso más joven. Había 439 difuntos elegibles para ser usados como controles.

La razón bruta de probabilidad (Odd Ratio) para soldadura ocasional (sí/no) fue 1.7 (95% CI: 1.0-2.8). El OR bruto para la soldadura de acero suave fue sólo 1.3 (95% CI: 0.8-2.3) y para soldadura de solamente acero inoxidable, el OR bruto fue 1.3 (95% CI: 0.3-4.3). Cuando se analiza por número de años de exposición, la soldadura "ocasional" de acero inoxidable no mostró relación a mayor número de años de exposición. La razón de probabilidad (OR) más alta (2.9) estaba en la categoría más baja (1-5 años) a base de siete muertes; la razón de probabilidad más baja estaba en la categoría más alta (21+ años) a base de tres muertes.

Kjuus *et al.* realizó un estudio de control de casos basado en hospitales de 176 casos de incidentes de cáncer pulmonar en varones y 186 controles (ajustado por edad, +/-5 años) ingresados a dos hospitales de condados en el sureste de Noruega durante 1979-1983 (Ex. 7-72). Los sujetos se clasificaron de acuerdo a un estatus de exposición de la ocupación principal y número de años en cada categoría de exposición y asignados a uno de tres grupos de exposición de acuerdo a la exposición potencial a carcinógenos respiratorios y otros contaminantes. Se observó una proporción de riesgo estadísticamente significativa para cáncer pulmonar (ajustado para el fumar) para el factor de exposición "soldadura, acero inoxidable, a prueba de ácido" de 3.3 ($p < 0.05$) a base de 16 muertes por cáncer pulmonar. La razón de probabilidad (OR) no ajustada no es estadísticamente significativa (OR=2.8). Sin embargo, la adecuación del análisis es cuestionable, ya que los factores de exposición no son discretos (un caso o control puede aparecer en múltiples factores de exposición y por lo tanto se compara consigo mismo). Además, los autores mencionan que varios factores de exposición estaban altamente correlacionados y señalan específicamente que la mitad de los casos "expuestos a emanaciones de soldaduras de acero inoxidable o fertilizantes también informaron una exposición de moderada a intensa al asbesto." Al colocarse en un modelo de regresión logística por pasos, la exposición a emanaciones de acero inoxidable, que inicialmente era

estadísticamente significativo, pierde su significatividad cuando el fumar y el asbesto ingresan primeramente en el modelo.

Hull *et al*. llevó a cabo un estudio de control de caso de cáncer pulmonar en soldadores varones blancos con la edad de 20-65 identificados a través del registro de tumores del condado de Los Angeles (Programa de Vigilancia de Cáncer del Sur de California) para el período de 1972 a 1987 (Ex. 35-243). Los controles eran soldadores de 40 años o más de edad con malignidades no pulmonares. Se llevaron a cabo entrevistas para obtener información sobre datos sociodemográficos, historial de fumar, historial de empleo y exposiciones ocupacionales a procesos específicos de soldura, metales soldados, asbesto y soldaduras en espacios confinados. Las entrevistas fueron completadas para 90 (70%) de los 128 casos de cáncer pulmonar y 116 (66%) de los controles. Se llevó a cabo un análisis utilizando 85 casos difuntos y 74 casos difuntos de control luego de determinar que el estatus vital del sujeto influenció respuestas a preguntas concernientes a exposiciones ocupacionales. La razón bruta de probabilidades (OR) (ocasionalmente vs. nunca expuesto) para soldaduras de acero inoxidable a base de 34 casos, fue 0.9 (95% CI: 0.3-1.4). Para la soldadura manual de metal por arco en acero inoxidable, la razón bruta de probabilidades fue 1.3 (95% CI: 0.6-2.3) a base de 61 casos.

Mientras que los estimados de riesgo relativo en tanto la cohorte como el control de caso de los soldadores de acero inoxidable es elevado, ninguno es estadísticamente significativo. Sin embargo, al combinarse en dos meta-análisis, un pequeño, pero estadísticamente significativo aumento en el riesgo de cáncer pulmonar fue informado. Se han publicado dos meta-análisis de soldadores. Moulin llevó a cabo un meta-análisis de estudios epidemiológicos del riesgo de cáncer pulmonar entre los soldadores, tomando en cuenta el papel del asbesto y el fumar (Ex. 35-285). Se revisaron los estudios publicados entre 1954 y 1994. Los criterios de inclusión estaban claramente definidos: sólo se utilizaron las actualizaciones más recientes de estudios de cohorte y solamente los datos de mortandad de estudios de mortandad/morbilidad fueron incluidos. Los estudios que no suministraron la información requerida por el meta-análisis fue excluida.

Se definieron cinco categorías de soldadura (soldaduras en astilleros, soldaduras fuera de astilleros, soldadura de acero suave, soldadura de acero inoxidable y toda soldadura o no especificada). Los estudios se asignaron a una categoría (o categorías) de soldadura a base de las descripciones provistas en la sección de diseño de estudio de la investigación. Los riesgos relativos combinados (razones de probabilidad (OR), razones estandarizadas de mortandad, razones proporcionales de mortandad y razones estandarizadas de incidencia) se calcularon por separado para los estudios basados en poblaciones, estudios de control de caso; y estudios de cohorte, y para todos los estudios combinados.

Tres estudios de control de caso (Exs. 35-243; 7-120; 7-72) y dos estudios de cohorte (Exs. 7-114; 35-277) se incluyeron en la porción de soldaduras de acero inoxidable del meta-análisis. El riesgo relativo combinado fue 2.00 (O=87; 95% CI: 1.22-3.28) para estudios de control de caso y 1.23 (O=27; 95% CI: 0.82-1.85) para los estudios de cohorte. Cuando se combinaron todos los cinco estudios, el riesgo relativo fue 1.50 (O=114; 95% CI: 1.10-2.05).

En contraste, la razón de riesgo combinada para los estudios de control de caso de soldadores de acero suave fue 1.56 (O=58; 95% CI: 0.82-2.99) (Exs. 7-120; 35-243). Para los estudios de cohorte, la razón de riesgos fue de 1.49 (O=79; 95% CI: 1.15-1.93) (Exs. 35-270; 7-114). Para los cuatro estudios combinados, la razón de riesgo fue de 1.50 (O=137; 95% CI: 1.18-

191). Los resultados para los soldadores de acero inoxidable y los soldadores de acero suave son básicamente los mismos.

El meta-análisis por Sjogren de la exposición a las emanaciones de soldadura de acero inoxidable y cáncer pulmonar incluyó estudios publicados entre 1984 y 1993, que tomó en consideración el fumar y la exposición potencial al asbesto (Ex. 7-113). Cinco estudios cumplieron con los criterios de inclusión del autore y se incluyeron en el meta-análisis: dos estudios de cohorte, Moulin *et al*. (Ex. 35-283) y Sjogren *et al*. (Ex. 7-95); y tres estudios de control de caso, Gerin, *et al*. (Ex. 7-120, Hansen *et al*. (Ex. 9-129) y Kjuus *et al*. (Ex. 7-72). El riesgo relativo combinado calculado para soldadores expuestos a emanaciones de soldadura de acero inoxidable fue 1.94 (95% CI: 1.28-2.93).

5. Evidencia de los trabajadores de ferrocromo

El ferrocromo se produce mediante la reducción electrotermal de mineral de cromita con coque en presencia de hierro en hornos eléctricos. Parte del mineral de cromita se oxida hasta convertirse en Cr(VI) durante el proceso. Sin embargo, gran parte del mineral se reduce hasta convertirse en metal de cromo. La manufactura de aleaciones ferrosas resulta en una compleja mezcla de partículas, emanaciones y químicos, incluyendo níquel, Cr(III) y Cr(VI). Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) se liberan durante el proceso de manufactura. La co-exposición a otros potenciales carcinógenos pulmonares combinados con la falta de una mortandad por cáncer pulmonar elevada estadísticamente significativa entre los trabajadores de ferrocromo fueron limitaciones en los estudios clave. No obstante, el aumento observado en los riesgos relativos de cáncer pulmonar añade cierto apoyo adicional al vínculo mucho más fuerte entre Cr(VI) y el cáncer pulmonar encontrado en los trabajadores de producción de cromato solubles, en los trabajadores de producción de pigmentos de cromatos y en los enchapadores de cromo. Los estudios clave se resumen en la Tabla V-5.

BILLING CODE 4510-26-P

TABLA V-5: RESUMEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS SELECTOS SOBRE ESTUDIOS DE CANCER PULMONAR EN TRABAJADORES EXPUESTOS A CROMO HEXAVALENTE

Producción de ferrocromo

Número de Referencia/Exhibit	Población de estudio	Población de referencia	Exposición a cromo (VI)	Riesgo de cáncer pulmonar
Axelsson *et al.* (1980, Ex. 7-62)	1,932 varones suecos empleados al menos un año en una planta de ferrocromo entre 1930 y 1975	Índices de mortandad e incidencia de un condado sueco	Niveles "recientes" de Cr(VI) especificado por trabajo estimados en 10 a 250 µg/m^3	-O/E de 0.7 (NS) para trabajadores de ferrocromo a base de 5 casos. -Ninguna tendencia con el Cr(VI) especificado por trabajo.
Langard *et al.* (1990, Ex. 7-37)	1235 varones empleados al menos por un año y que comenzaron a trabajar antes de 1965 en una planta de ferrocromo de Noruega. Seguimiento hasta 1985.	-Registro Noruego de Cáncer -Subcohorte de trabajadores de ferrosilicio no expuestos a Cr(VI) en la misma planta	Promedio total de exposición a Cr fue de 50 µg/m^3 en 1975 con Cr(VI) de 11 a 33% soluble.	-O/E de 1.5 (NS) para trabajadores de ferrocromo a base de 10 casos. -O/E de 0.3 para trabajadores de ferrosilicio a base de dos casos.

Observados/esperados (O/E)

Riesgo relativo (RR)

No es estadísticamente significativo (NS)

Razón de probabilidad (Odd Ratio)

BILLING CODE 4510-26-C

Langard *et al.* llevó a cabo un estudio de cohorte de trabajadores varones produciendo ferrosilicio y ferrocromo durante más de un año entre 1928 y 1977 en una planta localizada en la costa occidental de Noruega (Exs. 7-34; 7-37). La cohorte y los hallazgos del estudio se resumen en la Tabla V.5. Excluidos del estudio había trabajadores que murieron antes del 1 de enero de 1953 o que tenían una fecha de nacimiento desconocida. La cohorte se definió en el estudio de 1980 como 976 empleados varones que trabajaron durante un mínimo de un año antes del 1 de enero de 1960. En el estudio de 1990, la definición de cohorte se expandió para incluir aquellos reclutados hasta 1965.

La producción de ferrosilicio en la planta comenzó en 1928 y la producción de ferrocromo comenzó en 1932. Caracterizaciones de trabajo se recopilaron combinando información de listas de personal de la compañía e historiales ocupacionales incluidos en los expedientes médicos y complementados con información obtenida a través de entrevistas con empleados a largo plazo. Se definieron diez categorías ocupacionales. Los trabajadores fueron asignados a una categoría ocupacional a base del período más largo en una categoría dada.

Estudios de higiene industrial de la planta de 1975 indicaron que tanto Cr(III) como Cr(VI) estaban presentes en el ambiente de trabajo. Los operadores de horno de ferrocromo fueron expuestos a mediciones de 0.04-0.29 mg/ m^3 de cromo total. En el área de carga (charge floor) la concentración media de cromo total fue de 0.05 mg/ m^3, 11-33% de lo cual era soluble en agua. Se consideró que el cromo soluble en agua estaba en estado hexavalente.

Tanto los casos de cáncer observados y esperados se obtuvieron a través del Registro Noruego de Cáncer. El período de observación para la incidencia de cáncer fue del 1 de enero de 1953 hasta el 31 de diciembre de 1985. Diecisiete casos de cáncer pulmonar incidentales fueron

informados en el estudio de 1990 (E=19.4; SIR=88). Un déficit de incidencia de cáncer pulmonar se observó en el grupo de ferrosilicio (O=2; E=5.8; SIR=35). En el grupo de ferrocromo hubo un exceso significativo de cáncer pulmonar; 10 casos de cáncer pulmonar observados con 6.5 esperados (SIR=154).

Axelsson *et al*. llevó a cabo un estudio de 1,932 trabajadores de ferrocromo para examinar si la exposición en la industria de ferrocromo podía asociarse con un mayor riesgo de desarrollar tumores, especialmente cáncer pulmonar (Ex. 7-62). La cohorte de estudio y los hallazgos se resumen en la Tabla V.5. La cohorte del estudio se definió como los varones que trabajaron en una planta de ferrocromo en Suecia durante al menos un año, durante el período del 1 de enero de 1930 hasta el 31 de diciembre de 1975.

Los diferentes lugares de trabajo dentro de la industria se clasificaron en cuatro grupos con respecto a la exposición a Cr(VI) y Cr(III). La exposición era primordialmente a cromo metálico y trivalente con niveles estimados que varían de 0-2.5 mg/ m^3. El Cr(VI) también estaba presente en ciertas operaciones con niveles estimados que varían de 0-0.25 mg/ m^3. La exposición más alta a Cr(VI) era en las operaciones de hornos de arco. La exposición a Cr(VI) también ocurrió en un proceso de reducción de cromatos durante la producción de alumbre de cromo entre 1950 a 1956. Se utilizaron en la planta materiales que contienen asbesto. Los miembros de la cohorte fueron clasificados de acuerdo a la duración y lugar del trabajo en la planta.

Los certificados de defunción se obtuvieron y se codificaron según la revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades en vigor al momento del deceso. Los datos sobre la incidencia de cáncer se obtuvieron del Registro Nacional Sueco de Cáncer. Las causas de muerte en la cohorte para el período de 1951-1975 fueron comparadas con las causas de muerte para la población de varones ajustada por edad en el condado donde la planta estaba localizada.

Hubo siete casos de cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones y la pleura con 5.9 esperados (SIR=119) para el período de 1958-1975. Cuatro de los siete casos en el grupo de cáncer pulmonar eran trabajadores de mantenimiento y dos de los cuatro casos eran mesoteliomas pleurales. En el grupo de los hornos de arco, que se pensó que tenía la exposición potencial más alta a Cr(III) y Cr(VI), había dos casos de cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones y pleura. Uno de los casos fue un mesotelioma. De las 380 muertes que ocurrieron durante el período de 1951-1975, cinco fueron por cáncer de la tráquea, bronquios, pulmonar y de la pleura (E=7.2; SMR=70). Para los trabajadores de hornos "altamente" expuestos, hubo una muerte por cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones y pleura.

Moulin *et al*. llevó a cabo un estudio de mortandad de cohorte en una planta francesa de fecrrocromo/acero inoxidable para determinar si la exposición a compuestos de cromo, compuestos de níquel e hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs) resultan en un mayor riesgo de cáncer pulmonar (Ex. 282). La cohorte se definió como hombres empleados durante al menos un año entre el 1 de enero de 1952 y el 31 de diciembre de 1982; 2,269 hombres cumplían con los criterios de ingreso a la cohorte. Ningún dato de exposición cuantitativa estuvo disponible y no se suministró información sobre las cantidades relativas de Cr(VI) y Cr(III). Además, algunos trabajadores también estuvieron expuestos a otros carcinógenos, como el silicio y el asbesto. Los autores estimaron que 75.7% de la cohorte ha sido expuesto a combinaciones de PAH, níquel y compuestos de cromo. De las 137 muertes identificadas, los autores determinaron que 12 se debieron a cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones (E=8.56; SMR=140; 95% CI: 0.72-2.45). Once de los 12 casos de cáncer pulmonar fueron en trabajadores empleados durante al

menos un año en los talleres de producción de ferrocromo o acero inoxidable (E=5.4; SMR=204; 95% CI: 1.02-3.64).

Pokrovskaya y Shabynina llevaron a cabo un estudio de mortandad de cohorte de trabajadores varones y féminas empleados "durante algún tiempo" entre 1955 y 1969 en una planta de producción de aleación ferrosa de cromo en la Unión Soviética (USSR) (Ex. 7-61). Los trabajadores estaban expuestos a Cr(III) y Cr(VI), así como a benzo pireno. Ni el número de trabajadores ni el número de muertes por cáncer por lugar de trabajo fue suministrado. Se obtuvieron los certificados de defunción y se compararon las muertes con los índices de mortandad municipales por género y grupos de edad de 10 años. Los investigadores indican que eran capaces de excluir aquellos en el grupo de comparación que tenían exposiciones de cromo en otras industrias. El SMR de cáncer pulmonar para trabajadores varones de aleaciones ferrosas de cromo fue 440 en el grupo de edad de 30-39 años y 660 en el grupo de edad de 50-59 años (p=0.001). No hubo ninguna muerte por cáncer pulmonar en los grupos de edad de 40-49 y 60-69 años. Los datos sugieren que estos trabajadores de ferrocromo pueden haber estado en un riesgo excesivo de cáncer pulmonar.

La asociación entre la exposición a Cr(VI) en trabajadores de ferrocromo y la incidencia de cáncer del tracto respiratorio es difícil de evaluar debido a las co-exposiciones a otros potenciales carcinógenos (e.g., asbesto, PAHs, níquel, etc.), a la ausencia de una clara relación de exposición-respuesta y a la falta de información sobre el fumar. Hay evidencia que sugiere una mortandad excesiva por cáncer pulmonar entre trabajadores de ferrocromo expuestos a Cr(VI) en la cohorte noruega (Langard) cuando se compara con una cohorte similar no expuesta de trabajadores de ferrosilicio. Sin embargo, hay poca consistencia para este hallazgo en la cohorte sueca (Axelsson) o la cohorte francesa (Moulin).

6. Evidencia de los trabajadores en otros sectores industriales

Existen varios otros estudios epidemiológicos que no encajan en los cinco sectores de la industria previamente revisados. Éstos incluyen cohortes de trabajadores en la industria aeroespacial, manufactura de pinturas y operaciones de curtido de cuero, entre otras. Las dos cohortes de trabajadores de manufactura aeronáutica se resumen en la Tabla V-6. Todas las cohortes tenían alguna exposición a Cr(VI), pero ciertas cohortes pueden haber incluido un número considerable de trabajadores con poca o ninguna exposición a Cr(VI). Esto crea una complejidad adicional al evaluar si los hallazgos del estudio sustentan una etiología de Cr(VI) para cáncer del sistema respiratorio.

BILLING CODE 4510-26-P

TABLA V-6: RESUMEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS SELECTOS SOBRE ESTUDIOS DE CANCER PULMONAR EN TRABAJADORES EXPUESTOS A CROMO HEXAVALENTE

Manufactura de aeronaves

Número de Referencia/Exhibit	Población de estudio	Población de referencia	Exposición a cromo (VI)	Riesgo de cáncer pulmonar
Alexander *et al.* (1996, Ex. 31-16-3)	2,429 trabajadores aeroespaciales con un mínimo de seis meses de empleo en el estado de Washington de 1974 a 1994. La Mediana de Edad al final del estudio fue de 42 años con una mediana de 9 años de seguimiento.	Tasas de incidencia del registro del sistema de vigilancia regional de cáncer	Pintores/lijadores expuestos a estroncio de zinc y a cromatos de zinc y plomo. Encapadores/custodios de tanques expuestos primordialmente a ácido crómico. Exposición acumulativa media a cromato entre 0.01 y 0.18 mg/m^3 – año a base de datos de 1974 a 1994.	-O/E de 0.8 (NS) para la cohorte aeroespacial a base de 15 muertes. -Ninguna tendencia clara con la exposición a cromatos.
Boice *et al.* (1999, Ex. 31-16-4) Marano *et al.* (2000, Ex. 47-19-5)	77,965 trabajadores empleados por un mínimo de un año en planta de manufactura de naves aéreas de California en o después de 1960. Seguimiento hasta 1996.	Índices de mortandad para la población blanca de California y para la población no-blanca de Estados Unidos	Ocho por ciento de la cohorte tenían potencial de exposición rutinaria a Cr(VI) mientras que los niveles de exposición media a Cr(VI) de pintores y enchapadores son de 0.78 µg/m^3 de muestro de aire de 1978-1991.	-O/E de 1.02 (NS) para trabajadores con exposiciones rutinarias a Cr(VI) a base de 87 muertes. -tendencia alcista (NS) con la duración de exposición. -O/E de 0.71 ($p<0.05$) para trabajadores que no son de fábricas

Observados/esperados (O/E) No es estadísticamente significativo (NS)

Riesgo relativo (RR) Razón de probabilidad (Odd Ratio)

BILLING CODE 4510-26-C

Alexander *et al.* llevó a cabo un estudio de cohorte de 2,429 trabajadores aeroespaciales con un mínimo de seis meses de empleo acumulativo en trabajos que involucraban exposición a cromatos durante el período de 1974 a 1994 (Ex. 31-16-3). Los estimados de exposición se basaron en medidas de higiene industrial y expedientes de historial de trabajo. Los trabajos se clasificaron en categorías de "alta" (aplicadores de pintura en aspersión, pintores decorativos), "moderada" (lijadores/aplicadores de recubrimientos, pintores de mantenimiento) y "baja" (enchapadores de cromo, procesadores de superficie, custodios de tanques, pulidores, mezcladores de pintura) exposición. Se asignó una exposición TWA compendiada por cada categoría de exposición a base de TWAs calculados e información de higienistas industriales. El uso de protección respiratoria se tomó en cuenta al establecer la matriz de exposición de trabajo. El índice de exposición acumulativa total a cromo (informado como µg/m^3 cromato TWA-años) se calculó multiplicando los años en cada trabajo por los TWAs compendiados para cada categoría de exposición.

Además de la exposición acumulativa a cromatos, los trabajos con exposición a cromato se clasificaron de acuerdo a las especies de cromato. De acuerdo a los autores, en las operaciones de pintura, la exposición es a pigmentos de cromato con solubilidad de moderada a baja, como el cromato de zinc, cromato de estroncio y cromato de plomo; en operaciones de lijado y pulido

los mismos pigmentos de cromato existen como polvo; mientras que los enchapadores y custodios de tanques están expuestos a trióxido de cromo, que es altamente soluble.

Aproximadamente el 26 por ciento de la cohorte se perdió en el seguimiento. El seguimiento de la cohorte fue breve (promedio de 8.9 años por cada miembro de la cohorte). Los casos fueron identificados a través del Sistema de Vigilancia de Cáncer (CSS por sus siglas en inglés) en el Centro de Investigación de Cáncer Fred Hutchinson, en Seattle, Washington. El CSS registra diagnósticos primarios de cáncer en 13 condados del oeste de Washington. Los números esperados se calcularon utilizando índices específicos por raza, género, edad y calendario de la población de referencia de Puget Sound para 1974 hasta 1994. Se identificaron 15 casos de cáncer pulmonar con una razón estandarizada de incidencia en general (SIR) de 80 (95% CI: 0.4-1.3). Los SIRs para cáncer pulmonar por años acumulativos de empleo en la categoría de trabajo de pintura de "alta exposición" se basaron en solamente tres muertes en cada una de las categorías de años acumulativos (<5 y >=5); los años de empleo estaban inversamente relacionados con el riesgo de cáncer pulmonar. Para aquellos en la categoría de "baja exposición", los SIRs fueron 130 para aquellos que trabajaron menos de cinco años en esa categoría (95% CI: 0.2-4.8) y 190 para quienes trabajaron cinco años o más (95% CI: 0.2-6.9). Sin embargo, sólo hubo dos muertes en cada categoría. El SIR para quienes trabajaron 5 años o más fue 270 (95% CI: 0.5-7.8), pero se basó solamente en tres muertes.

Boice *et al*. llevó a cabo un estudio de mortandad de una cohorte de 77,965 trabajadores empleados durante un mínimo de un año en o después de enero de 1960 en la manufactura de aeronaves (Ex. 31-16-4). Las exposiciones rutinarias a compuestos de Cr(VI) ocurrieron primariamente mientras se opera equipo de proceso de enchapado y revestimiento o cuando se utilizan revestimientos o pinturas a base de cromato. De acuerdo a los autores, 3,634 trabajadores, o el 8% de la cohorte, tenían el potencial de exposición rutinaria a cromatos y 3,809 trabajadores, o el 8.4%, tenían el potencial para una exposición intermitente a los cromatos. Un muestreo limitado de cromato en aire se llevó a cabo entre 1978 y 1991. La medición media de aire de turno completo fue 1.5 µg CrO_3/m^3 (0.78 µg $Cr(VI)/m^3$), indicando relativamente poco Cr(VI) en aire en la planta (Ex. 47-19-5).

El seguimiento de la cohorte fue hasta 1996. Las expectativas se calcularon a base de la población general de California para trabajadores blancos, mientras que los índices para la población general de Estados Unidos se utilizaron para trabajadores no blancos. Para los 3,634 miembros de la cohorte que tenían potencial para exposición rutinaria a cromatos, el SMR para cáncer pulmonar (raza y género combinados) fue de 102 a base de 87 muertes (95% CI: 82-126). Hubo una ligera tendencia positiva no significativa (valor de p >2.0) para cáncer pulmonar con la duración de exposición potencial. El SMR fue 108 (95% CI: 75-157) para trabajadores expuestos a cromato durante 5 años o más. Entre los pintores, hubo 41 muertes por cáncer pulmonar, produciendo un SMR de 111 (95% CI: 80-151). Para aquellos que trabajaron como operadores de proceso o enchapadores, el SMR de cáncer pulmonar fue 103 a base de 38 muertes (95% CI: 73-141).

OSHA cree que los estudios de Alexander (Ex. 31-16-3) y Boice *et al*. (Ex. 31-16-4) tienen varias limitaciones. La cohorte de Alexander tiene pocos casos de cáncer pulmonar (debido en parte a la corta edad de la población) y carece de datos sobre el fumar. Los autores mencionaron que estos factores "[limitan] el poder en general del estudio y la estabilidad de los estimados de riesgo, especialmente en los sub-análisis relacionados con la exposición" (Ex. 31-16-3, p. 1256). Otra limitación del estudio es que el 26.3% de los miembros de la cohorte se perdieron en el seguimiento. Boice *et al*. es un estudio grande de trabajadores en la industria de la manufactura

de aeronaves, pero estuvo limitado por una falta de medidas de la exposición a Cr(VI) durante los años 60 y gran parte de los años 70. También estaba limitado por un significativo efecto de supervivencia del trabajador saludable que puede haber enmascarado evidencia de mortandad excesiva por cáncer pulmonar en trabajadores expuestos a Cr(VI) (Ex. 31-16-4). Estos estudios se discuten más adelante en la sección VI, incluyendo la sección VI.B.6 (cohorte de Alexander) y la sección VI.G.4.a (cohortes de Alexander y Boice).

Dalager *et al.* llevó a cabo un estudio proporcional de mortandad de 977 varones blancos aplicadores de pintura en aspersión, potencialmente expuestos a cromato de zinc en la industria de mantenimiento de aeronaves, que trabajaron al menos tres meses y terminaron el empleo dentro de diez años antes del 31 de julio de 1959 (Ex. 7-64). El seguimiento fue hasta 1977. Los números esperados de muertes se obtuvieron mediante la aplicación de la mortandad proporcional especificada por causa de varones blancos de Estados Unidos a los números totales de muertes en el grupo de estudio por grupos de edad de cinco años e intérvalos de tiempo de cinco años. Se observaron 202 muertes. Hubo 21 muertes por cáncer del sistema respiratorio (PMR=184), el cual fue estadísticamente significativo. El índice proporcional de mortandad por cáncer para cáncer del sistema respiratorio no fue estadísticamente significativo (PCMR= 146). La duración del empleo como pintor con las fuerzas militares, según lo indica el expediente de servicio, se utilizó como un estimado de exposición a pigmentos de cromato de zinc, que se utilizaron como una capa de agarre de metal. Los PMRs aumentaron según aumentó la duración del empleo (< 5 años, O=9, E=6.4, PMR=141; 5-9 años, O=6, E=3, PMR=200; y 10+ años, O=6, E=2, PMR=300) y que fueron estadísticamente significativos para quienes trabajaron 10 años o más.

Bertazzi *et al.* estudió el historial de mortandad de 427 trabajadores empleados durante un mínimo de seis meses entre 1946 y 1977 en una planta de manufactura de pinturas y revestimientos (Ex. 7-65). De acuerdo al autor, los pigmentos de cromato representaron la "mayor exposición" en la planta. El período de seguimiento de mortandad fue de 1954-1978. Hubo ocho muertes por cáncer pulmonar que resultaron en un SMR de 227 en el estándar local (95% CI: 156-633) y un SMR de 334 en el estándar nacional (95% CI: 106-434). Los autores no pudieron diferenciar entre las exposiciones a diferentes pinturas y revestimientos. Además, el asbesto se utilizó en la planta y puede ser una potencial exposición de confusión.

Morgan llevó a cabo un estudio de una cohorte de 16,243 hombres empleados después del 1 de enero de 1946 durante al menos un año en la manufactura de pintura o barniz (Ex. 8-4). El análisis también se llevó a cabo para siete subcohortes, una de las cuales era para el trabajo con pigmentos. Las expectativas se calcularon a base del historial de mortandad de varones blancos de Estados Unidos. El SMR para cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones estaba por debajo de la unidad, a base de 150 muertes. Para la subcohorte de pigmentos, el SMR para cáncer de la tráquea, bronquios y pulmones fue 117 a base de 43 muertes. En un estudio de seguimiento de las subcohortes, los análisis de caso-control se realizaron para varias causas de muerte, incluyendo cáncer pulmonar (Ex. 286). Los detalles de pareo no se suministraron.

Los autores indicaron que no se encontraron excesos significativos del riesgo de cáncer pulmonar por ocupación. No se presentaron razones de probabilidad (Odd Ratios).

Pippard *et al.* realizó un estudio de mortandad en una cohorte de 833 trabajadores varones británicos de curtidoras empleados en 1939 y que recibieron seguimiento hasta 31 de diciembre, 1982 (Ex. 278). Quinientos setenta y tres hombres trabajaron en curtidoras que producían cueros vegetales curtidos y 260 hombres trabajaron en curtidoras que producían cueros curtidos al

cromo. El número esperado de muertes se calculó utilizando los índices de mortandad de Inglaterra y Gales en su totalidad. El SMR para cáncer pulmonar para los trabajadores de cueros vegetales curtidos estuvo en déficit (O=31; E=32.6; 95% CI: 65-135), mientras que el SMR para cáncer pulmonar para los trabajadores de cueros curtidos al cromo estaba ligeramente elevado, pero no fue estadísticamente significativo (O=13; E=12; SMR=108; 95% CI: 58-185).

En un estudio diferente de dos curtidoras de Estados Unidos, Stern *et al.* investigó la mortandad en una cohorte de todos los trabajadores de producción empleados desde el 1 de enero de 1940 al 11 de junio de 1979 en la curtidora A (N=2,807) y del 1 de enero de 1940 al 1 de mayo de 1980 en la curtidora B (N=6,558) (Ex. 7-68). El estatus vital recibió seguimiento hasta el 31 de diciembre de 1982. Hubo 1,582 muertes entre los trabajadores de las dos curtidoras. Los análisis se llevaron a cabo utilizando tanto los índices de mortandad de Estados Unidos como los índices de mortandad para el estado donde la planta está localizada. Hubo 18 muertes por cáncer de pulmón/pleura en la curtidora A, y 42 muertes por cáncer de pulmón/pleura en la curtidora B. Los SMRs de cáncer de pulmón/pleura estaban en déficit tanto en la norma nacional como en la norma estatal para ambas curtidoras. Los autores mencionaron que desde los años 40, la mayoría de las curtidoras de cromo han cambiado al método de baño de curtido en el cual se reduce el Cr(VI) a Cr(III).

Blot *et al.* informó los resultados de un estudio de cohorte de 51,899 trabajadores varones en vida de la Pacific Gas & Electric Company en enero de 1971 y empleados durante al menos seis meses antes del final de 1986 (Ex. 239). Un subconjunto de trabajadores estuvo involucrado en operaciones de generación de gas de plantas donde se utilizaron compuestos de Cr(VI) en sistemas abiertos y cerrados desde los años 50 hasta principios de los años 80. Un uno por ciento de los trabajadores (513 hombres) había trabajado en trabajos de generación de gas, con 372 identificados del listado posterior a 1971 en las tres plantas generatrices de gas y 141 de códigos de trabajo generadores de gas. El seis por ciento de los miembros de la cohorte (3,283) se habían adiestrado en una de las plantas generadoras de gas (Kettleman).

SMRs a base de índices nacionales y de California se computaron. Los resultados en el estudio se basan en los índices de California, dado que los resultados generales, según se informaron, no difirieron susbstancialmente de quienes utilizan los índices nacionales. Los SMRs se computaron para toda la cohorte y para subconjuntos definidos por el potencial para la exposición en la planta de generación de gas. No se observaron excesos significativos de cáncer, y todos, excepto un SMR de cáncer estuvo en déficit. Hubo ocho muertes por cáncer pulmonar en los trabajadores de generación de gas (SMR=81; 95% CI: 0.35-1.60) y tres muertes por cáncer pulmonar entre los aprendices de Kettleman (SMR=57; 95% CI: 0.12-1.67). No hubo muertes por cáncer nasal entre los trabajadores de generación de gas o los aprendices de Kettleman. El riesgo de cáncer pulmonar no aumentó con la duración del empleo o el tiempo transcurrido desde el reclutamiento.

Rafnsson y Johannesdottir llevaron a cabo un estudio de 450 albañiles (rematadores de cemento) licenciados en Islandia nacidos entre 1905 y 1945, que recibieron seguimiento desde 1951 hasta 1982 (Ex. 7-73). Se excluyeron los cortadores de piedra. Las expectativas se basaron en la población de varones de Islandia. El SMR para cáncer pulmonar fue de 314 y es estadísticamente significativo a base de nueve muertes (E=2.87; 95% CI: 1.43-5.95). Cuando una latencia de 20 años llevó a factores en el análisis, el SMR de cáncer pulmonar permaneció estadísticamente significativo (O=8; E=2.19; SMR=365; 95% CI: 1.58-7.20).

Svensson *et al*. llevó a cabo un estudio de mortandad de una cohorte de 1,164 trabajadores varones de molienda de acero inoxidable empleados por tres meses o más durante el período de 1927-1981 (Ex.266). Los trabajadores en la facilidad se informaron que estuvieron expuestos a cromo y níquel en el proceso de pulverización de acero inoxidable. Los expedientes suministrados por la compañía se utilizaron para asignar a cada trabajador a una de tres categorías ocupacionales: aquellos que se considera que tenían una exposición alta a cromo, níquel y polvo total, aquellos con exposición intermedia, y aquellos con baja exposición. Los índices de mortandad para varones en Blekinge County, Suecia, se utilizaron como la población de referencia. El seguimiento de estatus vital fue hasta el 31 de diciembre de 1983. Se observó un total de 194 muertes (SMR=91). No se observó un mayor riesgo de cáncer pulmonar (SMR=92). El SMR para cáncer de colon/rectal fue de 2.47, pero no era estadísticamente significativo.

Cornell y Landis estudiaron el historial de mortandad de 851 hombres que trabajaron en 26 fundiciones de aleaciones níquel/cromo de Estados Unidos entre 1968 y 1979 (Ex. 7-66). Los análisis del Indice Proporcional de Mortandad Estandarizado (SPMR) se realizaron utilizando tanto un grupo interno de comparación (los trabajadores de fundición no están expuestos a níquel/cromo) y el historial de mortandad de los varones en Estados Unidos. El SPMR para cáncer pulmonar fue de 105 (O=60; E=56.9). No se observaron muertes por cáncer nasal.

Brinton *et al*. llevó a cabo un estudio de control de caso de 160 pacientes diagnosticados con malignidades primarias de la cavidad nasal y senos nasales en uno de cuatro hospitales en Carolina del Norte y Virginia entre el 1 de enero de 1970 y el 31 de diciembre de 1980 (Ex. 8-8). Para cada caso que se determinó que estaba vivo al momento de la entrevista, dos controles de hospital fueron seleccionados y comparados por estatus vital, hospital, año de admisión (±2 años), edad (±5 años), raza y área económica por estado o condado o residencia usual. Excluidos de la selección de control estuvieron los neoplasmas malignos de la cavidad bucal y la faringe, del esófago, de la cavidad nasal, del oído medio y de los senos nasales, laringe y neoplasmas secundarios. También se excluyeron los neoplasmas benignos del sistema respiratorio, desórdenes mentales, sinusitis aguda, faringitis crónica y nasofaringitis, sinusitis crónica, tabique nasal torcido o pólipos nasales. Para aquellos casos que al momento de la entrevista habían fallecido, se seleccionaron dos controles diferentes. Una serie de control consistió de controles de hospital como se describió previamente. La segunda serie consistió de difuntos identificados a través de las estadísticas demográficas de las oficinas estatales comparada por edad (±5 años), género, raza, país de residencia habitual y año de muerte. Se identificó un total de 193 casos y se completaron 160 entrevistas de caso. Para los que se han expuesto a cromato, el riesgo relativo no fue significativamente elevado (OR=5.1) a base de cinco casos. De acuerdo con los autores, la exposición a cromato se debió al uso de productos de cromato en la industria de la construcción y en la pintura, en lugar de la manufactura de cromatos.

Hernberg *et al*. informó los resultados de un estudio de control de caso de 167 casos de cáncer nasal o de sinusitis paranasal vivientes diagnosticados en Dinamarca, Finlandia y Suecia entre el 1 de julio de 1977 y el 31 de diciembre de 1980 (Exs. 8-7; 7-71). Los controles eran pacientes vivos diagnosticados con tumores malignos en el colon y el recto comparados por país, género y edad en el diagnóstico (±3 años) con los casos. Tanto los casos como los controles fueron entrevistados por teléfono para obtener sus historiales ocupacionales. Los pacientes con exposiciones relacionadas con el trabajo durante los diez años previos a enfermedad fuera excluida. Dieciséis casos informaron exposición a cromo, primordialmente en las categorías de

“soldadura de acero inoxidable” y “níquel”, en contraparte con seis controles (OR=2.71; 95% CI: 1.1-6.6).

7. Evidencia de estudios experimentales en animales

La mayoría de las pruebas biológicas de cáncer en animales para compuestos de cromo se llevaron a cabo antes de 1988. Estos estudios han sido revisados de manera crítica por IARC en la monografía sobre cromo, níquel y soldaduras (“Monograph Chromium, Nickel, and Welding”) (Ex. 35-43). OSHA revisó las pruebas biológicas clave en animales en el NPRM (69 FR en 59341-59347) y solicitó cualesquiera datos adicionales en animales experimentales que se consideraran importantes para evaluar la carcinogenicidad de Cr(VI). La discusión a continuación describe estos estudios junto con cualquier otra nueva información de estudio recibida durante los períodos de vista pública y comentarios.

En los estudios experimentales, los compuestos de Cr(VI) fueron administrados por varias vías, incluyendo inhalación, echar gota a gota intratraqueal, implantación intrabronquial e inyección intrapleural, así como inyección intramuscular y subcutánea. Para avaluar los efectos en la salud humana por la exposición ocupacional, la ruta más relevante es la inhalación. Sin embargo, como un todo, había muy pocos estudios de inhalación. Además de los estudios de inhalación, OSHA también se está basando en estudios de implantación intrabronquial e instilación intratraqueal para la identificación de riesgos debido a que estos estudios examinan los efectos directamente administrados al tracto respiratorio, el órgano principal de referencia y atención, y profundizan en la potencia relativa de diferentes compuestos de Cr(VI). En comparación con los estudios que examinan inhalación, implantación intrabronquial e instilación intratraqueal, los estudios que utilizan inyección subcutánea y administración intramuscular de compuestos de Cr(VI) eran de menor relevancia, pero aún así fueron considerados para la identificación de riesgos.

En su evaluación, OSHA tomó en consideración el régimen de exposición y las condiciones experimentales bajo las cuales se realizaron los experimentos, incluyendo el nivel y duración de la exposición; la vía de administración; número, especie, cepa, género y edad de los animales experimentales; la inclusión de grupos de control apropiados; y la consistencia en los resultados de la prueba. Algunos estudios no fueron incluidos si no contribuían al peso de la evidencia, si carecían de documentación adecuada, eran de calidad deficiente, o eran de menor relevancia a las condiciones de exposición ocupacional (e.g., algunos estudios de inyección intramuscular).

Los estudios en animales resumidos están organizados por compuesto de Cr(VI) en orden de solubilidad de agua, según se define en la sección IV sobre propiedades químicas (i.e., compuestos de Cr(VI) que son altamente solubles en agua; compuestos de Cr(VI) que son ligeramente solubles en agua, y compuestos de Cr(VI) que son insolubles en agua). La solubilidad es un factor importante al determinar la carcinogenicidad de los compuestos de Cr(VI) (Ex. 35-47).

a. Compuestos de Cr(VI) altamente solubles en agua

Se han llevado a cabo múltiples estudios de carcinogenicidad en animales sobre el dicromato de sodio y ácido crómico altamente soluble en agua. Los estudios clave se resumen en la Tabla V-7.

BILLING CODE 4510-26-P

TABLA V-7: RESUMEN DE ESTUDIOS SELECTOS DE CARCINOGENICIDAD EN ANIMALES EXPERIMENTALES QUE RECIBIERON CROMO HEXAVALENTE

Cromatos altamente solubles en agua

Compuesto	Ruta	Género/especie/cepa (número en grupos expuestos)	Dosis administrada[1] y períodos de observación	Incidencia de tumores	Número de referencia/exhibit
Ácido crómico (trióxido de cromo)	Inhalación	Ratones hembra ICR (50 por grupo expuesto)	3.6 mg Cr(VI) m3 por 30 minutos al día, 2 días por semana hasta por 12 meses. Evaluación histopatológica en períodos de hasta 18 meses	-tumores pulmonares: 7/48 vs 2/20 para control -5 adenomas benignos y 2 adenocarcinomas	Adachi *et al.* (1986, Ex. 35-26-1)
	Inhalación	Ratones hembra C57BL (23 examinados en 12 meses; 20 examinados en 18 meses)	1.8 mg Cr(VI)/m3 por 120 minutos, 2 veces a la semana durante 12 meses. Evaluación histopatológica a los 12 y 18 meses	Papiloma nasal: 6/20 ($p<0.05$) a los 18 meses; Adenoma pulmonar: 1/20 (NS) a los 18 meses	Adachi (1987, Ex. 35-219)
	Intrabronquial	Ratas Porton-Wistar macho/hembra (50 por grupo expuesto)	1.0 mg Cr(VI) como una sola dosis mezclada con colesterol en gránulos de acero y evaluada a los 2 años	Carcinoma bronquial (M/F combinados): 2/100 (N.S.)	Levy *et al.* (1986, Ex. 11-2)
Dicromato de sodio	Inhalación	Ratas Wistar macho (20 por grupo expuesto)	0.025, 0.050 y 0.10 mg Cr(VI)/m^3 22-23 hr/día, 7 días/semana durante 18 meses; evaluada hasta 30 meses.	Tumores pulmonares: 0.025 mg/m3 – 0/18; 0.05 mg/m3 – 0/18; 0.1 mg/m3 – 3/19 (NS)	Glaser *et al.* (1986, Ex. 10-11)
	Intrabronquial	Ratas Porton-Wistar macho/hembra (50 por grupo expuesto)	0.8 mg Cr(VI) como una sola dosis mezclada con colesterol en gránulos de acero y evaluada a los 2 años	Carinoma bronquial (M/F combinados): 1/100 (NS)	Levy *et al.* (1986, Ex. 11-2)
	Intratraqueal	Ratas Sprague Dawley macho/hembra (40 por grupo expuesto)	5 veces a la semana; 0.0034, 0.017, 0.086 mg Cr(VI)/kg bw por 30 meses una vez a la semana: 0.017, 0.086, 0.43 mg Cr(VI)/kg bw por 30 meses	Tumores pulmonares (M/F combinados) 5 veces a la semana: 0/80 en todos los grupos una vez a la semana: 0.017 mg/kg – 0/80; 0.086 mg/kg-1/80; 0.43 mg/kg-14/80 ($p<0.01$)	Steinhoff *et al.* (1986, Ex. 11-7)

[1] Dosis calculadas y registradas como mg de Cr(VI), en lugar de un compuesto de cromato específico, donde sea posible
No es estadísticamente significante (NS)
macho/hembra – M/F

Ácido crómico (trióxido de cromo). En un estudio realizado por Adachi *et al.*, ICR/Jcl, se expusieron ratones a una inhalación de 3.63mg/m3 durante 30 minutos por día, dos días a la semana hasta por 12 meses (Ex. 35-26-1). Se observaron los ratones durante unos seis meses adicionales. Los autores utilizaron un sistema miniaturizado de enchapado galvanizado de cromo para generar ácido crómico para el estudio. Los autores encontraron que existían aumentos en adenomas pulmonares en 10-14 meses (3/14 vs. 0/10) y adenocarcinomas pulmonares en 15-18 meses (2/19 vs. 0/10), pero los resultados no eran estadísticamente significativos. El pequeño número de animales (e.g. 10-20 por grupo) utilizado en este estudio limitó su potencia para detectar todo excepto una incidencia de tumores relativamente alta (e.g. >20%) con precisión estadística. Aumentos estadísticamente significativos en papilomas nasales se observaron en otro estudio por Adachi *et al.*, en donde ratones C57B1 fueron expuestos, por inhalación, a 1.81 mg/m^3 de ácido crómico por 120 min por día, dos días a la semana hasta por 12 meses (Ex. 35-26). A los 18 meses, la incidencia de tumores era 6/20 en los animales expuestos vs. 0/20 en los animales de control ($p < 0.05$).

En estudios separados, pero similares, Levy *et al.*, y Levy y Venitt, utilizando un protocolo de exposición similar, llevaron a cabo experimentos de implantación bronquial en los que 100 ratas Porton-Wistar machos y hembras recibieron dosis con unas únicas implantaciones intrabronquiales de 2 mg de ácido crómico (1.04 mg de Cr(VI)) mezcladas 50:50 con colesterol en gránulos de malla de acero inoxidable (Exs. 11-2; 11-12). Los autores no encontraron aumentos estadísticamente significativos en los tumores pulmonares, aunque Levy *et al.* encontró una incidencia de carcinoma bronquial de 2/100 en ratas expuestas comparadas con 0/100 en ratas de control. Levy y Venitt encontraron una incidencia de carcinoma bronquial de 1/100 acompañada por un aumento estadísticamente significativo en metaplasia escamosa, una lesión que se cree que es capaz de progresar hasta carcinoma. No hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de metaplasia escamosa en ratas de control o ratas tratadas con compuestos de Cr(III) en el mismo estudio. Este hallazgo sugiere que la metaplasia escamosa es específica a Cr(VI) y no es inducida por un estímulo no específico, el proceso de implantación en sí mismo o tratamiento con materiales que contienen Cr(III).

Similar a los estudios de Levy *et al.* y Levy y Venitt, Laskin *et al.* suministró una sóla implantación intrabronquial de 3-5 mg de ácido crómico mezclado 50:50 con colesterol en gránulos de malla de acero inoxidable a 100 ratas Porton Wistar macho y hembra (Ex. 10-1). Las ratas se observaron durante 2 años. No se identificaron tumores en los animales tratados o de control (0/100 vs. 0/24).

Dicromato de sodio. Glaser *et al.* expuso ratas Wistar macho a dicromato de sodio en aerosol por inahalación durante 22-23 horas por día, siete días a la semana durante 18 meses (Exs. 10-10; 10-11). Las ratas se retuvieron durante unos 12 meses adicionales, luego de los cuales el estudio fue finalizado. Las incidencias de tumor pulmonar entre grupos expuestos a 25, 50 y 100 µg Cr(VI)/m^3 fueron 0/18, 0/18 y 3/19, respectivamente, vs. 0/37 para los animales de control. La histopatología reveló un adenocarcinoma y dos adenomas en el grupo más alto. La incidencia de tumores ligeramente elevada en la dosis más alta no era estadísticamente significativa. Un pequeño número de animales (20 por grupo) se utilizaron en este estudio limitando su potencia para detectar todo excepto una incidencia de tumores relativamente alta (e.g. >20%) con precisión estadística. Además, las dosis administradas utilizadas en este estudio eran relativamente bajas, de modo que la máxima dosis tolerada (i.e., el nivel máximo de dosis

no conduce a una reducción moderada en el aumento de peso corporal) puede no haberse alcanzado. Juntos, estos factores limitan la interpretación del estudio.

En un análisis preparado por Exponent, y sometido por la Coalición de Cromo, Exponent indicó que "estudios de inhalación de Glaser *et al*. sustentan la posición de que las exposiciones a Cr(VI) soluble en concentraciones al menos tan altas como las del PEL actual (i.e., 52 $\mu g/m^3$) no causan cáncer pulmonar" (Ex. 31-18-1, página 2). Sin embargo, debe mencionarse que los estudios de Glaser *et al*. encontraron que el 15% (3/19) de las ratas expuestas a una concentración en aire justo sobre el PEL actual desarrollaron tumores pulmonares, y que la elevada incidencia de tumores no era estadísticamente significativa en el grupo de dosis más alta debido a que el estudio utilizó una pequeña cantidad de animales. OSHA cree que el estudio de Glaser carece de la potencia estadística para indicar con suficiente confiabilidad que la exposición a Cr(VI) no causa cáncer pulmonar bajo el PEL actual, especialmente cuando es dada la elevada incidencia de tumores pulmonares en el siguiente nivel de dosis más alto.

Steinhoff *et al*. estudió la carcinogenicidad del dicromato de sodio en ratas Sprague-Dawley (Ex. 11-7). Cuarenta ratas Sprague-Dawley macho y 40 hembras se dividieron en dos conjuntos de grupos de tratamiento. En el primer conjunto, dosis de 0.01, 0.05 ó 0.25 mg/kg de peso corporal en dosis salinas de 0.9% se instilaron intratraquealmente cinco veces a la semana. En el segundo conjunto de grupos de tratamiento, 0.05, 0.25 ó 1.25 mg/kg de peso corporal en dosis salinas de 0.9% se instilaron intratraquealmente una vez por semana. La duración de exposición de ambos grupos de tratamiento fue de 30 meses. La dosis total acumulativa para el grupo de tratamiento más bajo de animales tratados una vez a la semana era la misma que para el grupo de tratamiento más bajo tratado cinco veces a la semana. Similarmente, los grupos de dosis media y alta tratados una vez a la semana tuvieron dosis totales equivalentes a los animales con dosis medias y altas tratados cinco veces a la semana, respectivamente. No se observó aumento en la incidencia de tumores pulmonares en los animales que recibieron dosis cinco veces a la semana. Sin embargo, en los animales que recibieron dosis una vez a la semana, las incidencias de tumores fueron 0/80 en animales de control, 0/80 en el grupo de exposición de 0.05 mg/kg, 1/80 en el grupo de exposición de 0.25 mg/kg, y 14/80 en el grupo de exposición de 1.25 mg/kg ($p < 0.01$). Los tumores fueron malignos en 12 de los 14 animales en el grupo de exposición de 1.25 mg/kg. La instilación tráqueal en el nivel de dosis más alto (i.e. 1.25 mg/kg) causó lesiones enfisematosas y fibrosis pulmonar en los pulmones de ratas tratadas con Cr(VI).

Un grado similar de daño pulmonar ocurrió a niveles de dosis más bajos. Exponent, Inc. comentó que los resultados de Steinhoff y Glaser son evidencia de que el riesgo de cáncer pulmonar por exposición ocupacional no existe por debajo de una concentración umbral de Cr(VI) en aire de aproximadamente 20 $\mu g/m^3$ (Ex. 38-233-4). Este comentario es contemplado en la Sección VI.G.2.c.

En estudios separados, pero similares, Levy *et al*. y Levy y Venitt implantaron gránulos de malla de acero inoxidable llenados con una sola dosis de 2 mg de dicromato de sodio (0.80 mg de Cr(VI)) mezclado 50:50 con colesterol en los bronquios de ratas Porton-Wistar macho y hembra (Exs. 11-2; 11-12). Los grupos de control (varones y féminas) recibieron gránulos vacíos o gránulos con colesterol. Las ratas fueron observadas durante dos años. Levy *et al*. y Levy y Venitt informaron una incidencia de tumor bronquial de 1/100 y 0/89, respectivamente, para ratas expuestas. Sin embargo, el segundo estudio informó un aumento estadísticamente significativo en metaplasia escamosa, una lesión que se cree capaz de progresar hasta carcinoma, entre ratas expuestas, cuando se compara con ratas no expuestas. No hubo tumores

bronquiales o metaplasia escamosa en ninguno de los animales de control, y no se observó ningún aumento significativo en tumores pulmonares en los dos estudios.

b. Compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles en agua

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad en animales sobre el cromato de calcio ligeramente soluble en agua, cromato de estroncio y cromatos de zinc. Los estudios clave se resumen en la Tabla V-8.

BILLING CODE 4510-26-P

TABLA V-8: RESUMEN DE ESTUDIOS SELECTOS DE CARCINOGENICIDAD EN ANIMALES EXPERIMENTALES QUE RECIBIERON CROMO HEXAVALENTE

Cromatos ligeramente solubles en agua

Compuesto	Ruta	Género/especie/cepa (número en grupos expuestos)	Dosis administrada y períodos de observación	Incidencia de tumores	Núm. de Referencia/Exhibit
Cromato de calcio	Inhalación	Ratones C57BL/6 macho/hembra (136 por grupo)	4.3 mg Cr(VI)/m^3, 5 hr/d, 5d/semana durante toda la vida del animal	Adenoma pulmonar (combinación machos/hembras): 14/272 vs 5/272 para controles	Nettesheim *et al.* (1971, Ex. 10-8)
	Intrabronquial	Ratas Porton-Wistar macho/hembra (100 por grupo)	0.67 mg Cr(VI) como una dosis sencilla mezclada con colesterol en gránulos de acero con evaluación a los dos años	Carcinoma bronquial (combinación machos/hembras): 25/100 ($p<0.01$)	Levy *et al.* (1986, Ex. 11-2)
	Intratraqueal	Ratas Sprague Dawley macho/hembra (40 por grupo)	5 veces a la semana: 0.083 mg Cr(VI)/kg bw durante 30 meses, 1 vez por semana: 0.41 mg Cr(VI)/kg bw durante 30 meses	Tumores pulmonares (combinación machos/hembras) – 5 veces por semana: 0.083 mg/kg – 6/80 ($p<0.01$) una vez por semana: 0.41 mg/kg – 13/80 ($p<0.01$)	Steinhoff *et al.* (1986, Ex. 11-7)
	Intratraqueal	Ratas Sprague Dawley macho (50 por grupo expuesto)	0.67 mg Cr(VI)/kg bw por 13 instilaciones durante 20 semanas con evaluación de 2 a 2.5 años	Tumores pulmonares: 1/44 (NS)	Snyder *et al.* (1997, Ex. 31-18-12)
Cromatos de estroncio (dos compuestos diferentes)	Intrabronquial	Ratas Porton-Wistar macho/hembra (50 por grupo expuesto)	0.48 mg Cr(VI) como una dosis simple mezclada con colesterol en gránulos de acero con evaluación a los dos años	Carcinoma bronquial (combinación machos/hembras): 43/99 & 62/99 ($p<0.01$)	Levy *et al.* (1986, Ex. 11-2)
Cromatos de zinc (tres compuestos diferentes)	Intrabronquial	Ratas Porton-Wistar macho/hembra (50 por grupo expuesto)	0.42 a 0.52 mg Cr(VI) como una dosis simple mezclada con colesterol en gránulos de acero con evaluación a los dos años	Carcinoma bronquial (combinación machos/hembras): 3/61 ($p<0.05$), 5/100 ($p<0.05$), 3/100 ($p=0.07$)	Levy *et al.* (1986, Ex. 11-2) Levy and Venitt (1986, Ex. 11-12)
Tetroxicromato de zinc	Intrabronquial	Ratas Porton-Wistar macho/hembra (50 por grupo expuesto)	0.18 mg Cr(VI) como una dosis simple mezclada con colesterol en gránulos de acero con evaluación a los dos años	Carcinoma bronquial (combinación machos/hembras): 1/100 (NS)	Levy *et al.* (1986, Ex. 11-2)

1 Dosis calculadas y registradas como mg de Cr(VI), en lugar de un compuesto de cromato específico, donde sea posible

No es estadísticamente significante (NS)

macho/hembra – M/F

BILLING CODE 4510-26-C

Cromato de calcio. Nettesheim *et al*. llevó a cabo el único estudio de carcinogenicidad por inhalación disponible con cromato de calcio que indica una significancia estadística marginal para mayor cantidad de adenomas pulmonares en ratones C57B1/6 expuestos a 13 mg/m^3 durante 5 horas al día, 5 días a la semana durante el transcurso de la vida de los ratones. Las incidencias de tumores fueron 6/136 en ratones macho expuestos vs. 3/136 en ratones macho de control y 8/136 en ratones hembra expuestos vs. 2/136 en ratones hembra de control (Ex. 10-8).

Steinhoff *et al*. observó un aumento estadísticamente significativo en tumores pulmonares en ratas Sprague-Dawley expuestas por instilación intratraqueal a 0.25 mg/kg de peso corporal de cromato de calcio en dosis salina de 0.9% cinco veces por semana durante 30 meses (Ex. 11-7). Se encontraron tumores en 6/80 en animales expuestos vs. 0/80 en controles no expuestos ($p< 0.01$). La mayor incidencia de tumores pulmonares también fue observada en aquellas ratas expuestas a 1.25 mg/kg de cromato de calcio una vez a la semana (14/80 vs. 0/80 en controles) durante 30 meses. En la dosis más alta, los autores observaron 11 adenomas, un adenocarcinoma y dos carcinomas escamosos. Las dosis totales administradas para ambos grupos de animales que recibieron dosis (1 x 1.25 mg/kg y 5 x 0.25 mg/kg) eran iguales, pero la incidencia de tumores en las ratas expuestas una vez a la semana aproximadamente duplica la incidencia en ratas expuestas a la misma dosis semanal dividida en cinco dosis más pequeñas. Los autores sugirieron que la dosis-índice de dosis para compuestos de cromato de calcio puede ser importante al determinar la potencia carcinogénica, y que limitar las exposiciones únicas más altas puede ofrecer una mayor protección contra la carcinogenicidad que si solamente se reduce la exposición promedio.

Snyder *et al*. administró tierra contaminada con Cr(VI) de diámetro aerodinámico definido (2.9 a 3.64 micrones) intratraquealmente a ratas Sprague-Dawley macho (Ex. 31-18-12). Durante las primeras seis semanas de tratamiento, las ratas fueron instiladas con suspensiones semanales de 1.25 mg de material por kilogramo de peso corporal, proseguido por 2.5 mg/kg cada otra semana, hasta que terminaron los tratamientos después de 44 semanas. La investigación incluyó cuatro grupos de exposición: animales de control (50 ratas), ratas a las que se administró tierra contaminada con Cr(VI) (50 ratas), ratas a las que se administró tierra contaminada con Cr(VI) complementada con cromato de calcio (100 ratas), y ratas a las que se administró solamente cromato de calcio (100 ratas). La dosis total de Cr(VI) para cada grupo fue: grupo de control (0.000002 mg Cr(VI)/kg), grupo de suelo solamente (0.324 mg Cr(VI)/kg), suelo, más grupo de cromato de calcio (7.97 mg Cr(VI)/kg), y el grupo de cromato de calcio solamente (8.70 mg Cr(VI)/kg). No se observaron tumores primarios en el grupo de control o el grupo con tierra contaminada de cromo. Cuatro tumores primarios de los pulmones se encontraron en el grupo de tierra con cromato de calcio, y un tumor pulmonar primario se observó en el grupo tratado solamente con cromato de calcio; sin embargo, estas incidencias no alcanzaron ser estadísticamente significativos.

Aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de carcinoma bronquial en ratas expuestas a cromato de calcio a través de instilación intrabronquial fueron informados por Levy *et al*. (Ex. 11-2) y Levy y Venitt (Ex. 11-12). Estos estudios, utilizando un protocolo similar, implantaron una sola dosis de 2 mg de cromato de calcio (0.67 mg Cr(VI)) mezclado 50:50 con colesterol en gránulos de acero inoxidable en los bronquios de ratas Porton-Wistar. Levy *et al*. y Levy y Venitt encontraron incidencias de carcinoma bronquial de 25/100 y 8/84,

respectivamente, luego de una observación de 24 meses. Las mayores incidencias fueron estadísticamente significativas al compararse con el grupo de control. Levy y Venitt también informaron aumentos estadísticamente significativos en metaplasia escamosa en las ratas tratadas con cromato de calcio (Ex. 11-12).

Laskin *et al*. observó tumores en 8 de cada 100 ratas expuestas a una sola dosis de 3-5 mg de cromato de calcio mezclado con colesterol en gránulos de malla de acero inoxidable implantados en los bronquios (Ex. 10-1). Los animales fueron observados durante un total de 136 semanas. No se especificó el género, cepa y especie de las ratas en el estudio. La incidencia de tumores en los animales de control fue 0/24. Aunque la incidencia de tumores no alcanzó significancia estadística en este estudio, OSHA está de acuerdo con la evaluación de IARC de que las incidencias se deben al cromato de calcio, mismo en lugar a la variación de trasfondo.

Cromato de estroncio. El cromato de estroncio se sometió a prueba mediante implantación intrabronquial e inyección intrapleural. En un estudio por Levy *et al*., dos compuestos de cromato de estroncio mezclados 50:50 con colesterol en gránulos de malla de acero inoxidable fueron administrados mediante instilación intrabronquial de una dosis de 2 mg (0.48 mg Cr(VI)) en 100 ratas Porton-Wistar macho y hembra (Ex. 11-2). Se observaron animales hasta por 136 semanas. Los compuestos de cromato de estroncio indujeron carcinomas bronquiales en 43 de 99 ratas (Sr, 42.2%; CrO4, 54.1%) y 62 de 99 ratas (Sr, 43.0%; Cr, 24.3%)], respectivamente, en comparación con 0/100 en el grupo de control. Estos resultados fueron estadísticamente significativos. Los cromatos de estroncio produjeron la más fuerte respuesta carcinogénica de los 20 compuestos de Cr(VI) sometidos a prueba mediante el protocolo de implantación intrabronquial. Boeing Corporation comentó que una evaluación de carcinogenicidad no debe basarse en los resultados de la implantación intrabronquial con cromato de estroncio y que los datos no son consistentes con otros estudios de Cr(VI) (Ex. 38-106-2, p. 26). Este comentario se discutió en la Sección V.B.9 de conclusión sobre los efectos carcinógenos que trata sobre la carcinogenicidad de compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles.

En el estudio por Hueper, se administró cromato de estroncio mediante inyección intrapleural (dosis no especificadas) que duraron 27 meses (Ex. 10-4). Se observaron tumores locales en 17/28 en las ratas tratadas vs. 0/34 en las ratas no tratadas. Aunque los autores no examinaron la significatividad estadística de los tumores, los resultados claramente indican una significatividad estadística.

Compuestos de cromato de zinc. Se han llevado a cabo estudios en animales para examinar varios cromatos de zinc de varias composiciones y solubilidades en agua. En estudios separados, pero similares, Levy *et al*. y Levy y Venitt estudiaron dos polvos de cromato de zinc, cromato de potasio de zinc y tetroxicromato de zinc (Exs. 11-2; 11-12). Dos miligramos de los compuestos fueron administrados mediante implantación intrabronquial a 100 ratas Porton-Wistar macho y hembra. El cromato de potasio de zinc (0.52 mg de Cr(VI)) produjo una incidencia de tumor bronquial de 3/61 que era estadísticamente significativa ($p < 0.05$) al compararse con un grupo de control (Ex. 11-12). También hubo una mayor incidencia de tumores bronquiales (5/100, $p=0.04$; 3/100, $p=0.068$) en ratas que recibieron los polvos de cromato de zinc (0.44 mg Cr(VI)). El tetroxicromato de zinc (0.18 mg de Cr(VI)) no produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores (1/100) al compararse con un grupo de control. Estos estudios muestran que la mayoría de los compuestos de cromato de zinc ligeramente solubles en agua elevaron la incidencia de tumores en ratas.

Se administró cromato de zinc de potasio básico a los ratones, conejillos de Indias y conejos mediante instilación intratraqueal (Ex. 35-46). Sesenta y dos ratones Cepa A recibieron seis inyecciones de 0.03 ml de una suspensión salina de 0.2% de cromato de zinc en intervalos de seis semanas y fueron observados hasta morir. Un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores fue observado en animales expuestos al compararse con los controles (31/62 vs. 7/18). No se observaron efectos estadísticamente significativos entre los conejillos de Indias o los conejos. Veintiun conejillos de Indias (no se suministraron género y cepa) recibieron seis inyecciones de 0.3 ml de una suspensión de 1% de cromato de zinc en intervalos de tres meses y se observaron hasta morir. Los resultados mostraron adenomas pulmonares en solamente 1/21 de los animales expuestos vs. 0/18 en los de control. Siete conejos (no se suministraron género y cepa) no mostraron aumento en tumores pulmonares al recibir 3-5 inyecciones de 1 ml de una suspension salina de 10 mg de cromato de zin en intervalos de tres meses. Sin embargo, como indicó IARC, los pequeños números de animales utilizados en los experimentos en conejillos de Indias y conejos (tan pocos como 13 conejillos de Indias y 7 conejos por grupo) limitan el poder del estudio para detectar aumentos en la incidencia de cáncer.

Hueper encontró que la inyección intrapleural de zinc amarillo ligeramente soluble en agua (dosis no especificadas) resultaron en aumentos estadísticamente significativos de tumores locales en ratas (no se especificó dosis, género, cepa y edad de las ratas). La incidencia de tumores en ratas expuestas fue 22/33 vs. 0/34 en las de control (Ex. 10-4).

Maltoni *et al*. observó aumentos en la incidencia de tumores locales luego de la inyección subcutánea de zinc amarillo ligeramente soluble en agua en 20 ratas Sprague-Dawley macho y 20 ratas Sprague-Dawley hembra (no se evaluó la significatividad estadística) (Ex. 8-37). Las incidencias de tumores eran 6/40 en el 20 por ciento de animales a las 110 semanas de haber recibido dosis de CrO_3 y 17/40 en el 40% de los animales a las 137 semanas de haber recibido dosis de CrO_3 en comparación con 0/40 en los animales de control.

c. Compuestos de Cr(VI) insolubles en agua

Ha existido un número de estudios de carcinogenicidad en animales que involucran la implementación o inyección de principalmente cromatos de zinc, plomo y bario insolubles en agua. Los estudios clave se resumen en la Tabla V-9.

BILLING CODE 4510-26-P

TABLA V-9 RESUMEN DE ESTUDIOS SELECTOS DE CARCINOGENICIDAD EN ANIMALES EXPERIMENTALES QUE RECIBIERON CROMO HEXAVALENTE

Cromatos insolubles en agua

Compuesto	Ruta	Género/especie/cepa (# en grupos expuestos)	Dosis administrada[1] y períodos de observación	Incidencia de tumores	Número de referencia/exhibit
Cromatos de plomo (siete compuestos diferentes)	Intrabronquial	Ratas Porton-Wistar macho/hembra (50 por grupo expuesto)	0.25 a 0.32 mg Cr(VI) como una sola dosis mezclada con colesterol en gránulos de acero y evaluada a los dos años	Carcinoma bronquial (M/F combinados): 0-1/100 (N.S.)	Levy *et al.* (1986, Ex. 11-2)
Cromatos de plomo (tres compuestos diferentes)	Subcutánea	Ratas Sprague Dawley macho/hembra (20 por grupo expuesto)	1.5 a 4.8 mg Cr(VI) como una sola dosis en agua y evaluada luego de 2 años	Sarcomas en el lugar de la inyección (M/F combinados): 26-36/40 VS 0/40 para los controles	Maltoni *et al.* (1974, Ex. 8-25) Maltoni (1976, Ex. 5-2)
Cromato de plomo	Intramuscular	344 ratas Fischer macho/hembra (25 por grupo expuesto)	1.29 mg Cr(VI) en trioctanoin una vez al mes por 4 meses y evaluada hasta por 2 años	Sarcomas en el lugar de la inyección (M/F combinados): 31/47 vs 0/44 para controles	Furst *et al.* (1976, Ex. 10-2)
		Ratones NIH-suizos hembra (25 por grupo expuesto)	0.72 mg Cr(VI) en trioctanoin una vez al mes por 4 meses y evaluada hasta por 2 años	Sarcomas en el lugar de la inyección: 0/22 (NS)	
Cromato de bario	Intrabronquial	Ratas Porton-Wistar macho/hembra (50 por grupo expuesto)	0.37 mg Cr(VI) como una sola dosis mezclada con colesterol en gránulos de acero y evaluada a los 2 años	Carcinoma bronquial (M/F combinados): 0/100 (NS)	Levy *et al.* (1986, Ex. 11-2)

1 Dosis calculadas y registradas como mg de Cr(VI), en lugar de un compuesto de cromato específico, donde sea posible

No es estadísticamente significativo (NS)

macho/hembra – M/F

BILLING CODE 4510-26-C

El cromato de plomo y los pigmentos de cromato de plomo. Levy *et al.* examinaron la carcinogenicidad del cromato de plomo y varios pigmentos derivados del cromato de plomo en 100 ratas Porton-Wistar macho y hembra luego de una única implantación intrabronquial proseguida por un período de observación de dos años (Ex. 11-12). Las ratas recibieron una dosis de dos mg de un compuesto de cromato de plomo y pigmentos de cromato de plomo, que se mezclaron 50:50 con colesterol en gránulos de malla de acero inoxidable que sei mplantaron en los bronquios de animales experimentales. El cromato de plomo y las composiciones de pigmentos de cromato de plomo consistieron de lo siguiente: cromato de plomo (35.8% CrO_4;

0.32 mg Cr(VI)), amarillo cromo primavera (12.6% Cr; 0.25 mg Cr(VI)), naranja cromo de molibdato (12.9% Cr; 0.26 mg Cr(VI)), amarillo cromo claro (12.5% Cr; 0.25 mg Cr(VI)), cromo amarillo supra LD (26.9% CrO3; 0.28 mg Cr(VI)), amarillo cromo intermedio (16.3% Cr; 0.33 mg Cr(VI)) y amarillo cromo intermedio encapsulado en silicio (10.5% Cr; 0.21 mg Cr(VI)). No se observó ningún tumor estadísticamente significativo en el grupo de cromato de plomo en comparación con los controles (1/98 vs. 0/100), grupo amarillo cromo primavera (1/100 vs. 0/100), y el grupo cromo amarillo supra LD (1/100 vs. 0/100). Los autores tampoco notaron ningún tumor en el grupo naranja cromo de molibdato, grupo amarillo cromo claro y grupo amarillo cromo intermedio encapsulado en silicio.

Maltoni (Ex. 8-25), Maltoni (Ex. 5-2) y Maltoni *et al.* (Ex. 8-37) examinó la carcinogenicidad del cromato de plomo, cromato de plomo básico (cromo naranja) y naranja de molibdeno en 20 ratas Sprague-Dawley macho y 20 hembras por una única administración subcutánea del compuesto de cromato de plomo en agua. Los animales fueron observados durante 117 a 150 semanas. Después de la inyección de 30 mg de cromato de plomo, sarcomas localizados en el lugar de la inyección fueron observados en 26/40 animales expuestos vs. 0/60 y 1/80 en los de control. Aunque los autores no examinaron la significatividad estadística de los sarcomas, los resultados claramente indican una significatividad estadística. Se encontró que los animales inyectados con 30 mg de cromato de plomo básico (cromo naranja) tuvieron una mayor incidencia de sarcomas localizados en el lugar de la inyección (27/40 vs. 0/60 y 1/80 en controles). Los animales que recibieron 30 mg de naranja de molibdeno en 1 ml de solución salina también se encontró que tenían una mayor incidencia de sarcomas localizados en el lugar de la inyección (36/40 vs. 0/60 controles).

La carcinogénesis fue observada luego de la inyección intramuscular en un estudio por Furst *et al.* (Ex. 10-2). Cincuenta ratas Fischer 344 macho y hembra recibieron inyecciones intramusculares de 8 mg de cromato de plomo en trioctanoin cada mes durante nueve meses y fueron observadas hasta por 24 meses. Se observó un aumento en tumores locales en el lugar de la inyección (fibrosarcomas y rabdomiosarcomas) (31/47 en animales tratados vs. 0/22 en los controles). Estas ratas también tuvieron una mayor incidencia de carcinomas renales (3/23 vs. 0/22 en controles), pero IARC indicó que los tumores renales pueden estar relacionados con el contenido de plomo del compuesto. En el mismo estudio, se administró 3 mg de cromato de plomo a 25 ratones destetados NISH Swiss hembra mediante inyección intramuscular cada 4 meses hasta por 24 meses. En el grupo expuesto, los autores observaron tres carcinomas alveologénicos pulmonares luego de 24 meses de observación y dos linfomas después de 16 meses de observación. Se utilizaron dos grupos de control: un grupo de control no tratado (22 ratas) y un grupo de control inyectado con el medio (22 ratas). Los autores indicaron que un carcinoma alveologénico y un linfoma fueron observados en cada grupo de control. La Asociación de fabricantes de pigmentos de color (CPMA) comentó que la falta de incidencia elevada de tumores en los estudios de implantación intrabronquial confirmaron que el cromato de plomo no era carcinogénico y que los estudios de inyección positiva por rutas subcutáneas, intrapleurales e intramusculares eran de relevancia cuestionable (Ex. 38-205, p. 93). Este comentario se discute más adelante en la Sección V.B.9 de conclusión sobre efectos carcinogénicos que trata sobre la carcinogenicidad del cromato de plomo.

Cromo de bario. El cromato de bario se sometió a prueba en ratas por la vía intrabronquial, intrapleural y por administración intramuscular. No se observaron tumores locales o pulmonares excesivos (Ex. 11-2; Ex. 10-4; Ex. 10-6).

d. Resumen. Varios compuestos de Cr(VI) produjeron tumores en animales de laboratorio bajo una variedad de condiciones experimentales utilizando diferentes rutas de administración. A los animales generalmente se le administraron los materiales de prueba a través de rutas aparte de la inhalación (e.g., administración intratraqueal, inyección intramuscular, implantación intrabronquial e inyección subcutánea). Aunque la ruta de administración puede haber diferido de la encontrada en un escenario ocupacional, estos estudios tienen valor en la identificación de riesgos potenciales a la salud relacionados con Cr(VI) y en evaluar las potencias relativas de varios compuestos de Cr(VI).

OSHA cree que los resultados de los estudios de Adachi *et al*. (Ex. 35-26-1), Adachi *et al*. (Ex. 35-26), Glaser *et al*. (Ex. 10-4), Glaser *et al*. (Ex. 10-10), Levy *et al*. (Ex. 11-2) y Steinhoff *et al*. (Ex. 11-7) provee un discernimiento valioso sobre el potencial carcinogénico de los compuestos de Cr(VI) en animales de laboratorio. La dosis total administrada, el índice de dosis, cantidad de dosis, dosis por administración, número de veces administrada, duración de la exposición y el tipo de compuesto de Cr(VI) son influencias mayores sobre la incidencia de tumores observada en animales. Se encontró que los cromatos de calcio, estroncio y zinc ligeramente solubles en agua mostraron la mayor incidencia de tumores pulmonares, como lo indican los resultados de los estudios de Steinhoff y Levy, aún cuando se comparan a dosis similares de los cromatos de sodio y compuestos de ácido crómico, que son más solubles en agua. Los cromatos de plomo altamente insolubles no produjeron tumores pulmonares mediante el procedimiento de implantación intrabronquial, pero produjeron tumores por inyección subcutánea e inyección intramuscular.

8. Consideraciones mecánicas

La información mecanística puede proveer mayor profundidad en la(s) forma(s) biológicamente activa(s) de cromo, su interacción con objetivos moleculares cruciales y las resultantes respuestas celulares que activan la transformación neoplásica. Ha habido considerables estudios científicos en años recientes de eventos moleculares y celulares iniciados por Cr(VI) que se cree impactan el desarrollo de la carcinogénesis respiratoria. Gran parte de la investigación se ha generado utilizando técnicas in vitro, sistemas de cultivo celular y administraciones en animales. Los datos mecanísticos tempranos fueron revisados por IARC en 1990 (Ex. 35-43). Investigación experimental reciente ha identificado pasos biológicos cruciales para el modo de acción mediante el cual el Cr(VI) transforma las células pulmonares normales en un fenotipo neoplásico. Éstos son: (a) captación celular de Cr(VI) y su reducción extracelular, (b) reducción intracelular de Cr(VI) para producir productos biológicamente activos, (c) daños al ADN y (d) activación de vías de señales en respuesta a la tensión celular. Cada paso será descrito en detalle a continuación.

a. Captación celular y reducción extracelular. La habilidad de diferentes formas de particulado de Cr(VI) de ser capturados las células broncoalveolares de los pulmones es un paso temprano esencial en el proceso carcinogénico. El tamaño de partícula y la solubilidad son factores físicos clave que influencian la captación hacia estas células. Los particulados grandes (>10μm) generalmente se depositan en la región superior nasofaringeal del tracto respiratorio y no alcanzan la región broncoalveolar de los pulmones. Las partículas de Cr(VI) más pequeñas alcanzarán cada vez más estas regiones más bajas y entrarán en contacto con las células blanco.

Una vez se depositan en el tracto respiratorio inferior, la solubilidad de los partículas de Cr(VI) se convierte en una mayor influencia en la disposición. El Cr(VI) altamente soluble en agua, como el cromato de sodio y el ácido crómico se disuelve rápidamente en los fluidos que forran el epitelio pulmonar y puede ser captado por las células pulmonares a través de difusión facilitada

mediante canales de transporte de aniones de sulfato/fosfato (Ex. 35-148). Esto es debido a que Cr(VI) existe en una configuración tetrahédrica como un oxianión de cromato similar a los aniones fisiológicos, sulfato y fosfato (Ex. 35-231). Utilizando cultivos de células epiteliales humanas, Liu *et al*. mostró que la captación de Cr(VI) soluble dependió del tiempo y la dosis en una escala de 1 a 300 µm en el medio con 30 por ciento de Cr(VI) transportado hacia las células dentro de dos horas y 67 por ciento durante 16 horas en la concentración más baja (Ex. 31-22-18).

Los partículas de Cr(VI) insolubles en agua no se disuelven rápidamente en los fluidos del revestimiento epitelial de la región broncoalveolar. Esto ha conducido a reclamaciones de que los cromatos insolubles, como los pigmentos de cromato de plomo, no están biodisponibles y por lo tanto no son capaces de causar carcinogénesis (Ex. 31-15). Sin embargo, varios estudios científicos indican que las partículas insolubles de Cr(VI) pueden entrar en contacto cercano con la superficie celular epitelial broncoalveolar, permitiendo una mejor captación hacia las células. Wise *et al*. mostró que las partículas respirables de cromato de plomo se adhieren a la superficie de las células de roedores en cultivos, causando la disolución del ion de cromato ayudado por la célula, así como la fagocitosis de partículas de cromato de plomo (Exs. 35-68; 35-67). La acumulación intracelular es dependiente del tiempo y de la dosis. La captación celular resultó en daños al ADN, apoptosis (i.e., una forma de muerte celular programada) y transformación neoplástica (Ex. 35-119). Singh *et al*. mostró que el tratamiento de células epiteliales normales de pulmones humanos, con particulados de cromato de plomo insoluble 0.4 a 2.0 $\mu g/cm^2$) o cromato de sodio soluble (10 µM) por 24 horas causó la captación de Cr(VI), la formación de uniones de Cr y ADN y apoptosis (Ex. 35-66). El agente genotóxico aproximado en estos sistemas celulares se determinó que fue el cromato en lugar de los iones de plomo (Ex. 35-327). Elias *et al*. informó que la disolución de partículas ayudada por la célula y la captación también era responsable por la citotoxicidad y transformación neoplástica en células embriónicas de hamster) causadas por pigmentos de Cr(VI), incluyendo varios pigmentos industriales complejos como amarillo cromo y anaranjado de molibdato (Ex. 125). Estos estudios son evidencia experimental clave en la determinación de que los compuestos de Cr(VI) insolubles en agua, así como los compuestos de Cr(VI) solubles en agua deben considerarse como agentes carcinogénicos. Esta determinación se discute más adelante en la siguiente sección (ver V.B.9).

La reducción al deficientemente permeable Cr(III) en el revestimiento del fluido epitelial, limita la captación celular de Cr(VI). Se cree que el ácido ascórbico y la glutationa (GSH, por sus siglas en inglés) son las moléculas clave responsables por la reducción extracelular. Cantin *et al*. informó niveles altos de GSH en el fluido del revestimiento epitelial de los alveolos humanos y Susuki *et al*. informó niveles significativos de ácido ascórbico en los fluidos de lavado pulmonar de ratas (Exs. 35-147; 35-143). Susuki y Fukuda estudiaron la cinética de la reducción de Cr(VI) soluble con ácido ascórbico y GSH in vitro y luego de la instilación intratraqueal (Ex. 35-90). Informaron que el índice de reducción fue proporcional a la concentración de Cr(VI) con una vida media justo bajo un minuto hasta de varias horas. Encontraron los mayores índices de reducción con niveles más altos de reductores. El ácido ascórbico era más activo que el GSH. La reducción de Cr(VI) era más lenta in vivo que lo predicho para in vitro, e involucraba principalmente ácido ascórbico y no GSH. Esta investigación indica que la reducción extracelular de Cr(VI) a Cr(III) es variable, dependiendo de la concentración y naturaleza del reductor en las regiones forradas con fluido epitelial del tracto respiratorio. De Flora *et al*. determinó la cantidad de Cr(VI) soluble reducido in vitro mediante fluido bronquiol alveolar humano y fracciones macrófagas alveolares pulmonares durante un corto período y utilizó estas actividades específicas para estimar una

"capacidad reductora general" de 0.9-1.8 mg de Cr(VI) y 136 mg de Cr(VI) por día por individuo, respectivamente (Ex. 35-140).

De Flora, Jones y otros han interpretado los datos de reducción extracelular para proponer que niveles muy altos de Cr(VI) son requeridos para "sobrecargar" el mecanismo de defensa reductivo, antes de que pueda ocurrir la captación de la célula de referencia y, de tal modo, le imparte un carácter "umbral" a la exposición-respuesta (Exs. 35-139; 31-22-7). Sin embargo, el concepto de capacidad de umbral no toma en consideración que la captación facilitada de las células pulmonares y la reducción extracelular son procesos dinámicos y paralelos que ocurren concurrentemente. Si sus índices son comparables, entonces, se esperaría cierta captación celular de Cr(VI), aún en niveles que no "sobrecarguen" la capacidad reductora. A base de los datos cinéticos in vitro, parecería que tales situaciones son posibles, especialmente cuando las concentraciones de ácido ascórbico son bajas. Desafortunadamente, ha habido muy pocos estudios sistemáticos de la dependencia de la dosis de captación de Cr(VI) en presencia de niveles fisiológicos de ascorbato y GSH, utilizando sistemas experimentales que poseen capacidad activa de transporte de aniones. Las implicaciones de la reducción extracelular en la forma de una curva de respuesta de dosis de Cr(VI) de cáncer pulmonar- se discuten más adelante en la Sección VI.G.2.c.

Wise *et al*. sí estudió la captación de una única concentración de partículas insolubles de cromato de plomo (0.8 $\mu g/cm^2$) y cromato de sodio soluble (1.3 μM) en células de ovarios de hamsters o cricetos chinos co-tratadas con una concentración fisiológica (1mM) de ascorbato (Ex. 35-68). Encontraron que el ascorbato redujo significativamente, pero no eliminó, la captación de iones de cromato a través de un período de 24 horas. Interesantemente, el ascorbato no afectó la captación fagocítica de partículas de cromato de plomo, aunque eliminó la clastogénesis inducida por Cr(VI) (e.g., roturas en las hebras de ADN e intercambio cromatídico) según se midió bajo sus condiciones experimentales.

Singh *et al*. sugirió que las interacciones de la superficie celular con partículas de cromato de plomo crearon un microambiente concentrado de iones de cromato, resultando en niveles intracelulares más altos de cromo de los que ocurrirían por el Cr(VI) soluble (Ex. 35-149). La captación celular de Cr(VI) con la ayuda de la membrana celular es consistente con los estudios de instilación intratraqueal e intrabronquial en roedores que muestran una mayor carcinogenicidad con cromatos ligeramente solubles (e.g., cromato de calcio y cromato de estroncio) que con los cromatos altamente solubles en agua (e.g., cromato de sodio y ácido crómico) (Ex. 11-2).

Finalmente, el Cr(VI) depositado en las regiones traqueobronquiales y alveolares del tracto respiratorio se despeja a través del movimiento escalonado mucociliar (Cr(VI) soluble y en partículas) y la fagocitosis de macrófagos (partículas de Cr(VI) solamente). En la mayoría de los casos, estos procesos de despejamiento toman de horas a días para despejar el Cr(VI) completamente de los pulmones, pero puede tomar considerablemente mucho más tiempo para partículas depositadas en ciertos lugares. Por ejemplo, Ishikawa *et al*. mostró que algunos trabajadores tenían cantidades significativas de partículas de cromo en las bifurcaciones de los bronquios grandes durante más de dos décadas luego del cese de la exposición (Ex. 35-81). Mancuso informó cromo en los pulmones de seis trabajadores de producción de cromato que murieron por cáncer pulmonar (según citado en Ex. 35-47). El intervalo entre la última exposición a Cr(VI) y la autopsia varió desde 15 meses hasta 16 años. Utilizando moldes huecos del árbol traqueobronquial humano y comparando el depósito de partículas con la ocurrencia reportada

de tumores broncogénicos, Schlesinger y Lippman pudieron mostrar buenas correlaciones entre los lugares de mayor acumulación y mayor incidencia de tumores bronquiales (Ex. 35-102).

b. Reducción intracelular de Cr(VI). Una vez dentro de la célula, el ión de cromo hexavalente se reduce rápidamente a estados intermedios de oxidación, Cr(V) y Cr(IV), y el más estable químicamente Cr(III). A diferencia del Cr(VI), estas otras formas de cromo son capaces de reaccionar con el ADN y proteínas para generar una variedad de uniones y complejos. Además, especies reactivas al oxígeno (ROS por sus siglás en inglés) se producen durante la reducción intracelular de Cr(VI) que también son capaces de dañar el ADN. Estos intermediarios reactivos, y no el Cr(VI), por sí mismo, son considerados como los agentes genotóxicos finales que inician el proceso carcinogénico.

Luego de atravesar la membrana celular, los compuestos de Cr(VI) pueden convertirse de manera no enzimática a Cr(III) mediante varios factores de reducción intracelular (Ex. 35-184). Los donantes de electrones más abundantes en la célula son GSH y otros tioles, como la cisteina y el ascorbato. Connett y Wetterhahn mostró que un tioéter de Cr(VI) se forma inicialmente en presencia de GSH (Ex. 35-206). Ocurre entonces una reducción de dos fases con una rápida conversión de Cr(V) y glutationa radical proseguida por una reducción relativamente más lenta hasta Cr(III) que requiere moléculas adicionales de GSH. El agotamiento del GSH celular y otros tioles se cree que retarda la reducción completa de Cr(VI) a Cr(III), permitiendo la acumulación de intermediarios de Cr(V) y Cr(IV). La cinética molecular de la reducción de Cr(VI) a Cr(III) con ascorbato es menos entendida, pero también puede involucrar la formación intermedia de Cr(V) y radicales libres (Ex. 35-184).

Otra clase importante de reducciones intracelulares de Cr(VI) se catalizan a través de flavoenzimas, como GSH reductasa, dihidrolipoamida-deshidrogenasa y ferredoxina-NADP oxidoreductasa. La más prominente entre éstas es la reductasa de GSH que utiliza NADPH como co-factor en la presencia de oxígeno molecular (O2) para formar complejos de complejos de Cr(V)-NADPH. Durante la reacción, O2 experimenta la reducción de un electrón al radical superoxidante (O2-) que produce peróxido de hidrógeno (H2O2) a través de la acción de la enzima superóxida dimutasa. El Cr(V)-NADPH puede entonces reaccionar con H202 para regenerar Cr(VI), produciendo radicales de hidroxilo, que son una especie altamente reactiva al oxígeno, mediante una reacción parecida a la de Fenton. Por lo tanto, es posible que una sóla molécula de Cr(VI) produzca muchas moléculas de ROS potencialmente dañino al ADN a través de un repetido proceso cíclico de reducción/oxidación. Shi y Dalal utilizaron resonancia giratoria de electrones (ESR por sus siglas en inglés) para establecer la formación de Cr(V)-NADPH y radical de hidroxilo en un sistema in vitro (Ex. 35-169; 35-171). Sugiyama *et al*. informó la formación de Cr(V) en células de cultivo de hamsters o cricetos chinos tratadas con Cr(VI) soluble (Ex.35-133). Utilizando un ESR de baja frecuencia, Liu *et al*. suministró evidencia de formación de Cr(V) in vivo en ratones inyectados con Cr(VI) soluble (Ex. 35-141-28).

Varios estudios han documentando que Cr(VI) puede generar Cr(V) y ROS en cultivos de células epiteliales del pulmón humano y que esta vía de reducción/oxidación conduce a daños en el ADN, activación del factor NF-[kappa]B de transcripción inducida por tensión y supresión genética por tumor p53, interrupción del crecimiento celular y apoptosis (Exs. 35-125; 35-142; 31-22-18; 35-135). Leonard *et al*. utilizó una trampa giratoria de ESR, catalasa, quelatos de metal, depuradores de radicales libres y atmósferas libres de O2 para mostrar que la generación de radical de hidroxilo involucra una reacción parecida a la de Fenton con dicromato de potasio soluble (Ex. 31-22-17) y cromato de plomo insoluble (Ex.35-137) in vitro. Liu *et al*.

indicó que los compuestos de Cr(IV)/Cr(V) también son capaces de generar ROS con H2O2 en un ciclo Fenton de reducción/oxidación in vitro (Ex. 35-183).

Aunque se cree que la mayoría de la reducción intracelular de Cr(VI) ocurre en el citoplasma, la reducción de Cr(VI) también puede ocurrir en la mitocondrias y en el retículo endoplásmico. La reducción de Cr(VI) puede ocurrir en la mitocondria a través de la acción del complejo de transporte de electrones (Ex. 35-230). El sistema P-450 microsómico citocrómico en el retículo endoplásmico también reduce enzimáticamente el Cr(VI) a Cr(V), produciendo ROS a través del ciclo de reducción/oxidación, como se describe anteriormente (Ex. 35-171).

c. Genotoxicidad y daños al ADN. Un número grande de estudios han examinado múltiples tipos de genotoxicidad en una amplia gama de sistemas de pruebas experimentales. Muchas de las investigaciones específicas han sido revisadas previamente por IARC (Ex. 35-43), Klein (Ex. 35-134), ATSDR (Ex. 35-41) y el Grupo K.S. Crump (Ex. 35-47) y sólo se resumirán brevemente aquí. El cuerpo de la evidencia establece que tanto las formas solubles e insolubles de Cr(VI) causan daños estructurales en el ADN que pueden conducir a eventos genotóxicos como mutagénesis, clastogénesis, inhibición de replicación y transcripción de ADN y genes con expresión genética alterada, todas las cuales probablemente juegan un papel en la transformación neoplástica. Los intermediarios y productos reactivos que ocurren por la reducción intracelular de Cr(VI) causan una amplia variedad de lesiones al ADN. El (los) tipo(s) de daño(s) al ADN más cruciales para el proceso carcinogénico es un área de investigación activa.

Muchos compuestos de Cr(VI) son mutagénicos en sistemas de prueba en bacterias y mamíferos (Ex. 35-118). En las cepas bacterianas de Salmonella typhimurium, el Cr(VI) soluble causó sustituciones de pares de base en los lugares A-T, así como mutaciones con desplazamiento de marco (Ex. 35-161). Nestmann *et al.* también informó mutaciones delanteras y con desplazamiento de marco en Salmonella typhimurium con cromato de plomo pre-solubilizado (Ex. 35-162). Varios compuestos de Cr(VI) han producido respuestas mutagénicas en varios lugares genéticos de las células mamarias (Ex. 12-7). El daño clastogénico, como el intercambio de cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas, también ha sido informado para Cr(VI) insoluble y Cr(VI) soluble (Exs. 35-132; 35-115). Las células mamarias experimentan una transformación neoplástica luego del tratamiento con Cr(VI) soluble o Cr(VI) insoluble, incluyendo un número de pigmentos de cromato de zinc ligeramente soluble y de cromato de plomo insoluble (Exs. 12-5; 35-186).

Se ha informado genotoxicidad durante la administración in vivo de Cr(VI) animales. El Cr(VI) soluble indujo los aeritrocitos micronucleados en ratones, luego de su administración intraperitoneal (IP) (Ex. 35-150). También aumentó la frecuencia de la mutación en el hígado y la médula ósea luego de la administración IP a ratones transgénicos lacZ (Exs. 35-168; 35-163). Izzotti *et al.* informó daños al ADN en los pulmones de ratas expuestas a Cr(VI) soluble mediante instilación intratraqueal (Ex. 35-170). La instilación intratraqueal de Cr(VI) soluble produjo una elevación dependiente del tiempo y la dosis en la frecuencia de mutación en los pulmones de ratones transgénicos Big Blue (Ex. 35-174). La administración oral de Cr(VI) soluble en animales no produjo genotoxicidad en varios estudios, probablemente debido a las diferencias en la absorción por las diferencias en la ruta de entrada, especificadas. OSHA no está al tanto de estudios de genotoxicidad por administración in vivo de Cr(VI) insoluble. Los estudios de daños cromosómicos y al ADN en trabajadores expuestos a Cr(VI) varían en sus hallazgos. Algunos estudios informaron niveles más altos de aberraciones cromosómicas, intercambios de cromátidas hermanas o roturas en las hebras de ADN en linfocitos periferales de soldadores de acero

inoxidable (Exs. 35-265; 35-160) y electroenchapadores (Ex. 35-164). Otros estudios no fueron capaces de encontrar daños excesivos en el ADN según los linfocitos sanguíneos de trabajadores expuestos a Cr(VI) (Exs. 35-185; 35-167). Estos informes son difíciles de interpretar, ya que la co-exposición a otros agentes genotóxicos (e.g., otros metales, humo de cigarrillo) probablemente existió y la extensión de las exposiciones a Cr(VI) se desconocía.

Debido a la respuestas positivas consistentes a través de múltiples pruebas en una amplia gama de sistemas experimentales desde organismos procariotas (e.g., bacteria) hasta células humanas in vitro y animales in vivo, OSHA considera el Cr(VI) como un agente capaz de inducir carcinogénesis a través de un modo genotóxico de acción. Tanto las formas solubles e insolubles de Cr(VI) se informó que causan genotoxicidad y transformación neoplástica. Por otra parte, los compuestos de Cr(III) no causan genotoxicidad fácilmente en sistemas celulares intactos, presumiblemente debido a la inhabilidad del Cr(III) para penetrar las membranas de las células (Exs. 12-7; 35-186).

Ha habido una gran cantidad de investigación para identificar los tipos de daños al ADN causados por Cr(VI), los intermediarios reactivos que son responsables por los daños, y las lesiones genéticas específicas cruciales para la carcinogénesis. Se ha demostrado que el Cr(VI) estuvo inactivo en pruebas de enlazamientos de ADN con núcleos aislados o ADN purificado (Ex. 35-47). Sin embargo, Cr(III) fue capaz de producir entrecruzamientos de ADN y proteínas, intercambios de cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas en un sistema acelular. Zhitkovich *et al*. indicó que la incubación de células de ovarios de cricetos chinos o hamsters con Cr(VI) soluble produjo complejos ternarios de Cr(III) entrecruzado con cisteína, otros aminoácidos, o glutationa y la columna de fosfato de ADN (Ex. 312). Utilizando el plásmido vector de lanzamiento PSP 189, se demostró que estos entrecruzamientos entre ADN, Cr(III) y aminoácidos eran mutagénicos cuando se introducían a fibroblastos humanos (Ex. 35-131).

Otro grupo de investigación mostró que ADN plásmido tratado con Cr(III) produjo entrecruzamientos de hebras y la producción de estas lesiones correlacionó con la interrupción de la polimerasa de ADN (Ex. 35-126). Los mismos entrecruzamientos de hebras e interrupción de la polimerasa de ADN también podía inducirse mediante Cr(VI) en presencia de ascorbato como un agente reductor para formar Cr(III) (Ex. 35-263). Estos resultados fueron confirmados en un sistema celular, tratando fibroblastos pulmonares humanos con Cr(VI) soluble, aislando ADN genómico, y demostrando interrupción específica de la guanina dependiente de la dosis en una prueba de polimerasa de ADN (Ex. 35-188). El Cr(V) también puede formar entrecruzamientos de hebras dado que el Cr(V) interactúa in vitro con ADN (Ex. 35-178). Los entrecruzamientos entre Cr(V) y ADN probablemente se reducen rápidamente a Cr(III) en sistemas celulares. Los entrecruzamientos de hebras también han sido implicados en la inhibición de polimerasa de RNA y topoisomerasa de ADN, resultando en interrupción del ciclo celular, apoptosis y posiblemente otros disturbios en el crecimiento celular que contribuyen a la vía carcinogénica (Ex. 35-149).

Las roturas en las hebras de ADN y los daños oxidativos resultan del ciclo de reducción/oxidación de un electrón de Cr(VI), Cr(V) y Cr(IV). Shi *et al*. indicó que el Cr(VI) soluble en presencia de ascorbato y H202 causó roturas de doble cadena en el ADN y 8-hidroxi-deoxiguanina (8-OHdG, un marcador para daños oxidativos al ADN) in vitro (Ex. 35-129). Leonard *et al*. mostró que las roturas en las hebras de ADN se redujeron por varias condiciones experimentales, incluyendo una atmósfera libre de O2, catabolismo de H202 mediante catalasa, agotamiento de ROS por depuradores de radicales libres, y la quelación de Cr(V). Ellos concluyeron que las roturas en hebras y 8-OhdG, resultaron de daños a ADN causados por

radicales de hidroxilo del ciclo de reducción/oxidación de Cr(VI) (Ex. 31-22-17). La generación de daños al ADN generados por ROS también podía mostrarse con Cr(VI) insoluble (Ex. 35-137). Roturas en las hebras de ADN y daños relacionados causados por Cr(VI) soluble han sido informados en células de cricetos chinos o hamsters. (Ex. 35-128), fibroplastos humanos (Ex. 311), y células de próstata humana (Ex. 35-255). El pre-tratamiento de células de cricetos chinos o hamsters con un quelato de metal suprimió la formación de Cr(V) a partir de Cr(VI) y disminuyó las roturas en las hebras de ADN (Ex. 35-197). Las células de cricetos chinos que desarrollaron resistencia a daños por H202 también habían reducido las roturas en las hebras de ADN por tratamiento de Cr(VI) en comparación con el fenotipo normal (Ex. 35-176).

Varios investigadores han sido capaces de modular daños al ADN inducidos por Cr(VI) utilizando reductores celulares como ascorbato, GSH y el depurador de radicales libres tocoferol (vitamina E). Esto ha arrojado más luz sobre las relaciones entre los daños al ADN, formas reducidas de cromo y ROS. Sugiyama *et al*. indicaron que las células de hamsters o cricetos chinos pretratadas con ascorbato disminuyeron los daños a las hebras de ADN inducidos por Cr(VI) soluble (e.g., sitios alcalinos inestables), pero mejoró los entrecruzamientos de ADN y aminoácidos (Ex. 35-133). Standeven y Wetterhahn informaron que la eliminación de ascorbato del citosol de los pulmones de ratas antes de la incubación in vitro con Cr(VI) soluble inhibió por completo el enlazamiento de Cr-ADN (Ex. 35-180). Sin embargo, no todos los tipos de enlazamiento de Cr-ADN son realzados con ascorbato. Bridgewater *et al*. encontró que altas proporciones de ascorbato en relación al Cr(VI) realmente disminuyeron entrecruzamientos de hebras in vitro, mientras que bajas proporciones indujeron su formación (Ex. 35-263). Este hallazgo es consistente con la investigación de Stearns y Watterhahn, quienes demostraron que el exceso de ascorbato en relación a Cr(VI) conduce a la reducción de dos electrones de Cr(III) y a la formación de uniones sencillas de Cr(III) y ADN y entrecruzamientos de ADN, Cr(III) y aminoácidos (Ex. 35-166). Bajas cantidades de ascorbato causan principalmente una reducción de un electrón a intermediarios de Cr(V) y Cr(IV) que forman entrecruzamientos con el ADN y ROS, responsables por las roturas en las hebras de ADN, sitios alcalinos inestables y daños clastogénicos. Esto explica la aparente paradoja de que la reducción extracelular de Cr(VI) hasta Cr(III) mediante ascorbato reduce el enlazamiento de ADN inducido por Cr(VI), pero la reducción intracelular de Cr(VI) a Cr(III) mediante ascorbato mejora el enlazamiento de Cr-ADN. Los estudios antes mencionados utilizaron formas solubles de Cr(VI), pero Blankenship *et al*. demostró que el pre-tratamiento con ascorbato inhibió aberraciones en células de ovarios de cricetos chinos, causado por partículas insolubles de cromato de plomo, así como de Cr(VI) soluble (Ex. 35-115). El pretratamiento con el depurador de radicales libres
tocoferol también inhibe las aberraciones cromosómicas y sitios alcalinos inestables en células tratadas con Cr(VI) (Exs. 35-115; 35-128).

Estudios de los diferentes tipos de daños al ADN causados por Cr(VI) y la modulación de ese daño dentro de la célula demuestra que el Cr(VI) por sí mismo no es biológicamente activo. El Cr(VI) debe manifestar una reducción intracelular hasta Cr(V), Cr(IV) y Cr(III) antes de que ocurra el daño al ADN. La evidencia sugiere que el Cr(III) puede causar entrecruzamientos de ADN-Cr-ADN y uniones sencillas de Cr y ADN. El Cr(V) y posiblemente el Cr(IV), contribuye a entrecruzamientos de hebras y tal vez otros enlazamientos de Cr-ADN. El ROS generado durante la reducción intracelular de Cr(VI) conduce a lesiones, como aberraciones cromosómicas, roturas en las hebras de ADN y daño oxidativo al ADN. Las lesiones específicas de ADN responsables por la transformación neoplástica aún estar por ser firmemente establecidas de modo que todas las formas de daños al ADN deben, en estos momentos, considerarse como potenciales contribuyentes de carcinogenicidad.

d. Los disturbios inducidos por Cr(VI) en la regulación de la replicación de la célula

Recientes investigaciones han comenzado a dilucidar cómo la tensión oxidativa inducida por Cr(VI) y las lesiones al ADN activan las vías de señales celulares que reglamentan el ciclo de crecimiento celular. La regulación compleja del ciclo de crecimiento de la célula por Cr(VI) involucra la activación de la proteína p53 y otros factores de transcripción que responden a tensión oxidativa y daños al ADN. La respuesta celular varía desde una pausa temporera en el ciclo celular hasta la interrupción terminal del crecimiento (i.e., células viables que han perdido la habilidad para replicarse) y una forma programada de muerte celular conocida como apoptosis. La apoptosis involucra alteraciones en la permeabilidad mitocondrial, liberación de citocromo c y la acción de varias cinasas y caspasas. Se conoce menos sobre la base molecular de la interrupción terminal del crecimiento. La interrupción terminal del crecimiento y la apoptosis sirven para eliminar crecimiento adicional de células con daño genético no reparado inducido por Cr(VI). Sin embargo, se cree que las células que escapan de estos mecanismos de protección y vuelven a ganar capacidad replicativa eventualmente se hacen resistentes a la regulación normal del crecimiento y pueden transformarse en un fenotipo neoplástico (Exs. 35-121; 35-122; 35-120).

Blankenship *et al*. describió primeramente la apoptosis como el modo primario de muerte celular luego de un tratamiento de dos horas a células de ovarios de hamster o cricetos chinos con altas concentraciones (>150 μM) de Cr(VI) soluble (Ex. 35-144). La apoptosis también ocurre en las células pulmonares humanas luego de un tratamiento a corto plazo con Cr(VI) soluble (Ex. 35-125), así como un tratamiento a más largo plazo (e.g., 24 horas) con concentraciones menores de Cr(VI) soluble (e.g., 10 μM) y Cr(VI) insoluble en forma de cromato de plomo (Ex. 35-166). Ye *et al*. encontró que el tratamiento con Cr(VI) que causó apoptosis también activó la expresión de proteína la p53 (Ex. 35-125). Esta respuesta apoptótica se redujo significativamente en una línea celular con deficiencia de p53, tratada con Cr(VI), sugiriendo que la activación de p53 fue requerida para la apoptosis. Otros estudios que utilizan células nulas p53 de ratones y humanos confirmaron que la apoptosis inducida por Cr(VI) es dependiente de p53 (Ex. 35-225).

La proteína p53 es un factor de transcripción que se conoce que es activado por daños al ADN, resulta en interrupción del ciclo celular y regula los genes responsables por las reparaciones a ADN o apoptosis. Por lo tanto, es probable que la activación de p53 es una respuesta a los daños al ADN inducidos por Cr(VI). La apoptosis (i.e., muerte celular programada) se activa una vez que el daño al ADN inducido por Cr(VI) se torna demasiado generalizado para que pueda repararse exitosamente. De esta manera, la apoptosis funciona para prevenir la replicación de células genéticamente dañadas.

Varios investigadores han proseguido para dilucidar aún más las rutas moleculares involucradas en la apoptosis inducida por Cr(VI). Especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) producidas por un ciclo intracelular de reducción/oxidación de Cr(VI), se han implicado en la activación de p53 y apoptosis (Exs. 35-255; 35-122). Utilizando inhibidores específicos, Pritchard *et al*. demostró que la liberación mitocondrial de citocromo c es crucial para la muerte apoptótica por Cr(VI) (Ex. 35-159). La liberación de citrocromo c de la mitocondria podía resultar potencialmente del daño directo a la membrana causado por las especies reactivas de oxígeno (ROS) inducido por Cr(VI) o indirectamente por expresión realzada de las proteínas apoptóticas dependientes de p53, Bax y Nova, que se conoce que aumentan la permeabilidad de la membrana mitocondrial.

Cr(VI) causa interrupción del ciclo celular y reduce el potencial clonogénico (i.e., crecimiento celular normal) en concentraciones muy bajas (e.g., 1 μM) donde la apoptosis significativa no es evidente. Xu *et al*. indicó que los fibroblastos pulmonares en humanos tratados con dosis bajas de Cr(VI) causaron entrecruzamientos de hebras de guanina-guanina, interrupción de polimerasa específica a la guanina e inhibieron el crecimiento celular en la fase G_1/S del ciclo de la célula (Ex. 35-188). Zhang *et al*. describió un aumento dependiente de dosis en la interrupción del crecimiento en la fase de G_2/M del ciclo celular en una línea de células epiteliales del pulmón humano luego del tratamiento de Cr(VI) de 24 horas a través de una escala de concentración de 1 a 10 [μ]M (Ex. 35-135). La interrupción del ciclo celular puede eliminarse parcialmente, reduciendo la producción de ROS inducido por Cr(VI). No se detectó apoptosis en estas células hasta que se alcanzó una concentración de 25 μM de Cr(VI). Estos datos sugieren que bajos niveles celulares de Cr(VI) son capaces de causar daños al ADN y entorpecer el ciclo normal de crecimiento celular.

Pritchard *et al*. estudió durante dos semanas la clonogenicidad de fibroblastos humanos tratados 24 horas con concentraciones de Cr(VI) soluble de 1 a 10 μM (Ex. 35-120). Informaron una reducción progresiva en el crecimiento celular con una creciente concentración de Cr(VI). La interrupción terminal del crecimiento (i.e., células viables que han perdido la habilidad para replicarse) era la principal responsable del descenso en la supervivencia clonogénica por debajo de 4 μM de Cr(VI). En concentraciones más altas de Cr(VI), la apoptosis era cada vez más responsable por la pérdida de clonogénesis. Pritchard *et al*. y otros grupos de investigación han sugerido que un subconjunto de células que continúa replicándose luego de la exposición a Cr(VI) podría contener daños genéticos sin reparar o podría tornarse intrínsecamente resistente a procesos (e.g., apoptosis, interrupción terminal del crecimiento) que normalmente controlan su crecimiento (Exs. 35-121; 35-122; 35-120). Estas células sobrevivientes estarían entonces más susceptibles a progresión neoplástica y tienen mayor potencial carcinógeno.

e. Resumen. Los particulados respirables de cromatos son captados por las células de referencia ("target cells") en la región broncoalveolar de los pulmones, se reducen intracelularmente a varias especies genotóxicas reactivas capaces de dañar el ADN, interrumpe la regulación normal de la división celular y causa transformación neoplástica. Los estudios científicos indican que tanto el Cr(VI) soluble e insoluble en agua puede transportarse hacia adentro de la célula. De hecho, las interacciones de la superficie celular con cromatos ligeramente solubles e insolubles pueden crear un microambiente concentrado de iones de cromatos, especialmente en el caso de compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles que se disocian más rápidamente. Una mayor concentración de ión de cromato en cercana proximidad a las células pulmonares resultará probablemente en más Cr(VI) intracelular de lo que ocurriría con cromatos altamente solubles en agua. Esto es consistente con los estudios de carcinogénesis del tracto respiratorio en los animales, que indican que la mayoría de los cromatos tumoríúgenos tenían de una baja a moderada solubilidad en agua. Una vez dentro de la célula, el Cr(VI) se convierte en varias formas menores de oxidación capaces de enlazarse y entrecruzarse con el ADN. Especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) son producidas durante la reducción/oxidación intracelular de Cr(VI) que daña aún más el ADN. Estas lesiones estructurales se traducen funcionalmente en una replicación de ADN menoscabada, mutagénesis y expresión genética alterada que conduce en última instancia a una transformación neoplástica.

9. Conclusión

En la notificación de propuesta de reglamentación (NRPM, por sus siglas en inglés) OSHA concluyó preliminarmente que el peso de la evidencia sustenta la determinación de que todos los compuestos de Cr(VI) deben considerarse como carcinógenos a los trabajadores (69 FR at 59351). Esta conclusión incluyó los cromatos altamente solubles en agua, como el cromato de sodio, dicromato de sodio, y el ácido crómico; los cromatos de ligera o intermedia solubilidad en agua, como el cromato de calcio, cromatos de estroncio y muchos cromatos de zinc (e.g. zinc amarillo); y los cromatos que tienen solubilidad muy baja en agua y que generalmente se consideran como insolubles en agua, como el cromato de bario y los cromatos de plomo. La evidencia más fuerte que sustenta esta conclusión se deriva de los muchos estudios de cohorte que informan la mortandad excesiva por cáncer pulmonar entre los trabajadores que se desempeñan en la producción de cromatos solubles (Exs. 7-14; 31-22-11; 23; 31-18-4), pigmentos de cromato (Exs. 7-36; 7-42; 7-46), y enchapado de cromo (Exs. 35-62; 35-271). Los trabajadores de la producción de cromatos estaban principalmente expuestos a los altamente solubles cromato y dicromato de sodio (Ex. 35-61) aunque es probable que una menor exposición a otros cromatos, como el ácido crómico altamente soluble y el cromato de calcio ligeramente soluble haya ocurrido. Los trabajadores de producción de pigmentos estaban expuestos principalmente a Cr(VI) en forma de cromatos de plomo y zinc. Se encontró una mortandad por cáncer pulmonar significativamente elevada en dos cohortes británicas de enchapado galvánico de cromo (Exs. 35-62; 35-271). Estos trabajadores estaban expuestos a Cr(VI) en la forma de niebla de ácido crómico. Por lo tanto, índices de cáncer pulmonar significativamente elevados se han observado en poblaciones de trabajadores expuestas a una amplia gama de compuestos de Cr(VI).

La investigación celular ha mostrado que tanto el Cr(VI) altamente soluble en agua (e.g. cromato de sodio) como el Cr(VI) insoluble en agua (e.g. cromato de plomo) entran a las células pulmonares (ver Sección V.8.a) y sobrellevan reducción intracelular a varias formas menores de oxidación capaces de enlazarse y entrecruzarse con el ADN, así como generar especies reactivas de oxígeno que puedan dañar aún más el ADN (ver Sección V.8.b). Se ha informado que los compuestos de Cr(VI) solubles e insolubles causan mutagénesis, clastogénesis y transformación neoplástica a través de múltiples pruebas en una amplia gama de sistemas experimentales desde organismos procariotas a células humanas in vitro y animales in vivo (ver Sección V.8.c).

La carcinogenicidad de varios compuestos de Cr(VI) fue examinada luego de la instilación en el tracto respiratorio de los roedores. Los compuestos de Cr(VI) poco solubles en agua, como el cromato de estroncio, el cromato de calcio y algunos cromatos de zinc produjeron una mayor incidencia de tumores en el tracto respiratorio comparado con los compuestos de Cr(VI) altamente solubles en agua (e.g. dicromato de sodio y ácido crómico) y compuestos de Cr(VI) insolubles en agua (e.g. cromato de bario y cromatos de plomo) bajo protocolos y condiciones experimentales similares (ver Sección V.7). Esto probablemente refleja la mayor tendencia de los cromatos de solubilidad intermedia en agua de proveer una concentración local alta persistente de Cr(VI) solubilizado en proximidad cercana a la célula de referencia. Los cromatos altamente solubles rápidamente se disuelven y se esparcen en el fluido acuoso que forra el epitelio de los pulmones. Por lo tanto, estos cromatos tienen una menor capacidad de lograr las concentraciones locales más altas en proximidad cercana a la superficie de la célula pulmonar que los cromatos ligeramente solubles en agua. Sin embargo, se ha demostrado que el Cr(VI) soluble en agua puede aún entrar a las células pulmonares, dañar el ADN y causar efectos celulares consistentes con la carcinogénesis (Ex. 31-22-18; 35-125; 35-135; 35-142). Al igual que los cromatos

ligeramente solubles en agua, los partículas de Cr(VI) insolubles en agua son capaces de entrar en contacto cercano con la superficie de las células pulmonares y disolverse lentamente en iones de cromato de ión de rápida absorción. Por ejemplo, se ha demostrado que el cromato de plomo insoluble en agua entra a las células de las vías respiratorias humanas por medio de la disolución extracelular en iónes de cromato (Exs. 35-66; 35-327; 47-12-3), así como por la internalización de las partículas insolubles (Exs. 35-66; 47-19-7). Sin embargo, se espera que el índice de disolución y captación de Cr(VI) insoluble en agua sea más limitado que los cromatos con solubilidad moderada. Una vez que el ión de cromato está dentro de las células pulmonares, los estudios han indicado que eventos celulares similares a los que se cree son cruciales para iniciar la transformación neoplástica, ocurren irrespectivamente de que la fuente sea un compuesto de Cr(VI) altamente soluble o insoluble (Ex. 35-327).

a. Comentarios públicos sobre la carcinogenicidad de los compuestos de Cr(VI)

En la notificación de propuesta de reglamentación (NRPM, por sus siglas en inglés) OSHA solicitó comentarios para determinar si los estudios epimediológicos y experimentales actualmente disponibles sustentan la determinación de que todos los compuestos de Cr(VI) poseen potencial carcinogénico y solicitó información adicional que debería tomarse en consideración al evaluar la potencia carcinogénica relativa de los diferentes compuestos de Cr(VI) (69 FR 59307). Varios comentarios sustentaron la perspectiva de que existe suficiente evidencia científica para considerar todos los compuestos de Cr(VI) como potenciales carcinogénicos ocupacionales (Exs. 38-106-2; 38-222; 39-73-2; 40-10-2; 42-2). La AFL-CIO indicó que "* * * la agencia ha demostrado totalmente que el Cr(VI) es un carcinogénico humano y que los trabajadores expuestos están en riesgo de desarrollar cáncer pulmonar" (Ex. 38-222). NIOSH indicó que "los estudios epidemiológicos y experimentales citados por OSHA sustentan el potencial carcinogénico de todos los compuestos de Cr(VI) (i.e., solubles, insolubles y ligeramente solubles en agua)" (Ex. 40-10-2, p. 4). Peter Lurie de Public Citizen testificó:

> Como escuchamos repetidamente en el transcurso de esta vista, expertos científicos, de hecho, están de acuerdo. Concuerdan en que el acercamiento más razonable a la reglamentación es considerar a todos [los compuestos de Cr(VI)] como carcinógenos (Tr. 710).

Varios deponentes estuvieron de acuerdo en que la evidencia sustentaba la determinación cualitativa de que los compuestos de Cr(VI) eran carcinógenos, pero quisieron aclarar que la información era inadecuada para sustentar declaraciones cuantitativas sobre la potencia relativa de los cromatos individuales (Exs. 38-106-2; 40-10-2; 42-2). Por ejemplo, la compañía Boeing, en sus comentarios técnicos, indicó:

> Los datos disponibles sí sustentan la conclusión de que los compuestos de cromo hexavalente de baja solubilidad [e.g. cromato de estroncio] pueden causar cáncer, pero no hay evidencia que sustente una comparación cuantitativa de la potencia carcinógena a base de las diferencias en solubilidad (Ex. 38-106-2, p. 18).

Comentarios de manufactureros de pigmentos sobre la carcinogénesis del cromato de plomo – Un grupo que no consideró todos los compuestos de Cr(VI) como carcinogénicos ocupacionales fueron los manufactureros de pigmentos de color que fabrican y mercadean los pigmentos de cromato de plomo que son utilizados principalmente en revestimientos industriales y artículos plásticos colorizados. Los manufactureros de pigmentos de color sostienen que sus productos de cromato de plomo no son reactivos en sistemas biológicos, no se absorben en la circulación sistémica por cualquier ruta y no pueden entrar a las células pulmonares (Ex. 38-205, p. 14). Su principal razonamiento es que el cromato de plomo es virtualmente insoluble en agua, no puede liberar

iones de cromato en medios acuosos, y por lo tanto, no es capaz de interactuar con sistemas biológicos (Exs. 38-205, p. 95; 38-201-1, p. 9). Los manufactureros de pigmentos de color afirman que sus productos de pigmentos de cromato de plomo están doblemente encapsulados en una matriz de resina/plástico rodeados por un revestimiento de sílice y que el pigmento encapsulado tiene una "biodisponibilidad" aún menor que los cromatos de plomo "de menor estabilización". Ellos entienden que la extrema estabilidad y la naturaleza no bio-disponible de sus productos los convierte en una forma no-carcinógena de Cr(VI) (Ex. 38-205, p. 106).

De acuerdo a la Asociación de Manufactureros de Pigmentos de Color (CPMA por sus siglas en inglés), varias piezas de evidencia científica sustentan su posición, a decir, la falta de un exceso significativo de mortandad por cáncer pulmonar en tres cohortes de trabajadores de pigmentos que se desempeñaron en la producción de cromato de plomo insoluble en agua (Ex. 38-205, pp. 88-91) y la falta de una incidencia de tumores estadísticamente significativa proseguida de una sóla instilación de cromato de plomo en el tracto respiratorio de las ratas (Ex. 38-205, pp. 88-92). Ellos catalogan como irrelevantes otros estudios en animales que produjeron aumentos estadísticamente significativos en tumores cuando el cromato de plomo se inyectó repetidamente mediante otras rutas. Además, CPMA reclama que el cromato de plomo utilizado en estudios celulares que informan genotoxicidad. Tenía el grado de pureza de reactivo, estaba contaminado con cromato soluble, y fue inapropiadamente solubilizado, utilizando ácidos y bases fuertes antes del tratamiento (Exs. 38-205, pp. 93-94; 47-31, pp. 9-13). Son particularmente críticos de estudios realizados por el grupo de toxicología ambiental y genética de la Universidad del Sur de Maine, que indica que las partículas de cromato de plomo son clastogénicas en células pulmonares humanas (Exs. 34-6-1; 38-205, pp. 98-102 & Apéndice D; 47-22). En su lugar, ellos se basan en dos estudios in vitro de pigmentos de cromato de plomo que informan una falta de genotoxicidad en células bacterianas de cultivo y en células de ovarios de hamsters o cricetos de cultivo, respectivamente (Exs. 47-3 Apéndice C; 38-205, p. 94).

OSHA contempla muchos de los reclamos de CPMA en otras secciones del preámbulo. El asunto de biodisponibilidad del cromato de plomo encapsulado se contempla en la Sección V.A.2. La solicitud del CPMA de considerar la falta de mortandad excesiva por cáncer pulmonar entre trabajadores de pigmentos expuestos exclusivamente a cromato de plomo se discute en la Sección V.B.2. Las afirmaciones de CPMA de que los estudios en animales son evidencia de que los cromatos de plomo no son carcinógenos para los trabajadores, se contemplan en la Sección V.B.7. Los estudios que documentan la ingestión de cromato de plomo en las células pulmonares se describe en la Sección V.B.8.a. La Sección V.B.8.c describe evidencia de que el cromato de plomo es genotóxico. Como lo solicitara CPMA, OSHA aglomerará estas respuestas y abundará sobre sus preocupaciones más adelante.

Mortandad por cáncer pulmonar en trabajadores de pigmentos expuestos a cromato de plomo – Comentarios y testimonio de NIOSH y otros, citando evidencia de cáncer pulmonar excesivo entre trabajadores de pigmentos y sustentando los resultados de la evaluación preliminar de riesgos de OSHA para pigmentos de color en general y para cromato de plomo en particular (Tr. 135-146, 316, 337, Ex. 40-18-1, p. 2). Sin embargo, comentarios sometidos por el CPMA y Dominion Colour Corporation (DCC) atribuyeron el riesgo excesivo de cáncer pulmonar, observado en estudios sobre trabajadores de pigmentos, al cromato de zinc (Tr. 1707, 1747, Exs. 38-201-1, p. 13; 38-205, p. 90; 40-7, p. 92). Por ejemplo, CPMA indicó que:

> Cuando ocurren exposiciones simultáneas a cromato de plomo y cromato de zinc, parece haber un riesgo significativo de cáncer. Sin embargo, cuando los pigmentos de cromato de plomo por sí solos son la fuente de la exposición a cromo, una respuesta carcinogénica significativa nunca se ha encontrado (Ex. 40-7, p. 92).

La segunda declaración se refiere al estudio de Davies *et al*. (1984) de trabajadores británicos de pigmentos, el estudio de Cooper *et al*. (1983) de trabajadores de pigmentos de Estados Unidos y el estudio de Kano *et al*. (1993) de trabajadores de pigmentos en Japón, todo los cuales calcularon muertes por cáncer pulmonar observadas y esperadas para los trabajadores expuestos exclusivamente a cromato de plomo (Ex. 38-205, p. 89). DCC y la Oficina de la Procuraduría de la Administración de Pequeños Negocios indicaron de manera similar que el riesgo excesivo de cáncer pulmonar observado entre los trabajadores expuestos a cromato de zinc y cromato de plomo no necesariamente puede atribuirse a cromato de plomo (Exs. 38-201-1, p. 13; 38-7, p. 4).

OSHA concuerda con CPMA y DCC en que tomar solamente el cáncer pulmonar excesivo observado en la mayoría de los estudios de trabajadores de pigmentos no puede considerarse como evidencia conclusiva de que el cromato de plomo es carcinógeno. Dado que los trabajadores estaban expuestos a cromato de zinc y cromato de plomo, no es posible llegar a conclusiones contundentes sobre los efectos de cada compuesto individual utilizando solamente estos estudios. Sin embargo, a base del peso en general de la evidencia disponible, OSHA cree que el cáncer pulmonar excesivo encontrado en estos estudios es lo más probablemente atribuible a la exposición a cromato de plomo y a cromato de zinc. El cromato de plomo es la fuente primaria de Cr(VI) para varias cohortes de trabajadores con cáncer pulmonar excesivo (e.g., Davies *et al*. (1984), Factory A; Hayes *et al*. (1989); y Deschamps *et al*. (1995)) (Exs. 7-42; 7-46; 35-234), y como se discutió previamente, hay evidencia de estudios de mecanismos y en animales que sustentan la carcinogénesis del cromato de zinc y de cromato de plomo. Considerado en este contexto, el elevado riesgo de cáncer pulmonar observado en la mayoría de los trabajadores de pigmentos de cromato es consistente con la determinación de la Agencia de que todos los compuestos de Cr(VI) – incluyendo el cromato de plomo – deben considerarse como carcinógenos.

Más aún, OSHA está en desacuerdo con la interpretación de CPMA y DCC de los datos sobre los trabajadores expuestos exclusivamente a cromato de plomo. En el preámbulo de la regla propuesta, OSHA indicó que "el número de muertes por cáncer pulmonar [en los estudios de Davies, Cooper y Kano] es demasiado pequeño para ser significativo" con respecto a la determinación de la Agencia concerniente a la carcinogenicidad del cromato de plomo (FR 69 en 59332). CPMA argumentó posteriormente que:

> [por] este razonamiento, OSHA nunca podría concluir que un compuesto como el pigmento de cromato de plomo no exhibe un potencial carcinogénico debido a que nunca puede haber suficientes muertes por cáncer pulmonar para producir un resultado "significativo". Esto es una evaluación arbitraria y obviamente parcializada que crea una barrera insuperable. Dado que los pigmentos de cromato de plomo no crean un exceso de cáncer pulmonar, no puede haber una mortandad lo suficientemente significativa por cáncer pulmonar como para que sea significativa (Ex. 38-205, p. 90).

OSHA cree que estos comentarios reflejan un malentendido del sentido en el cual los estudios de Davies, Cooper y Kano son muy pequeños para ser significativos y también un malentendido de la postura de la Agencia.

Contrario al argumento de CPMA, un estudio sin un exceso en la mortandad por cáncer pulmonar puede proveer evidencia de una falta de efecto carcinógeno, si los límites de confiabilidad para la medición del efecto se acercan al valor nulo. En otras palabras, el efecto medido debe estar cerca de lo nulo y el estudio debe tener un alto nivel de precisión. En el caso de los estudios de

Davies, Cooper y Kano, la razón estandarizada de mortandad (SMR) es la medida de interés y el valor nulo es un SMR de 1. La Tabla V.10 de abajo muestra que los SMRs para estas poblaciones de estudio están cerca o por debajo de 1; sin embargo, los intervalos de 95% de confiabilidad para los SMRs son bastante amplios, indicando que los SMRs estimados son imprecisos. Los datos de Kano, por ejemplo, son estadísticamente consistentes con un SMR "verdadero" tan bajo como 0.01 o tan alto como 2.62. Los resultados de estos estudios son demasiado imprecisos para proveer evidencia a favor o en contra de la hipótesis de que el cromato de plomo es carcinógeno.

TABLA V-10: Resumen De Estudios De Cohorte De Cromato De Plomo

Estudio	Número de trabajadores	Años-persona de observación	Muertes por cáncer pulmonar observadas/esperadas	SMR (95% C.I.)
Davies (Planta C, exposición media/alta)	180	3395	4/5.07	0.79 (0.20-2.00)
Davies (Planta C, exposición baja)	34	813	3/1.38	2.17 (0.4-6.3)
Cooper (Planta 1)	246	4768	3/2.31	1.30 (0.27-3.81)
Kano (trabajadores expuestos sólo a Pb Cr(VI)	No informado	No informado	1/2.14	0.47 (0.01-2.62)

Esta falta de precisión puede ser explicada en parte por el pequeño tamaño de los estudios, según lo reflejan los bajos números de casos de cáncer pumonar esperados. Sin embargo, es el asunto de precisión, y no el número de muertes por cáncer pulmonar per se, que llevaron a OSHA a indicar en el preámbulo de la regla propuesta que los estudios de Davies, Cooper y Kano no pueden servir como el fundamento de un análisis significante de la carcinogénesis del cromato de plomo (Exs. 7-42; 2-D-1; 7-118). En contraste, una población de estudio que tiene unos límites de confiabilidad cercanos o por debajo de 1, proveería evidencia para sustentar el reclamo de DCC de que "* * * si los pigmentos de cromato de plomo poseen cualquier potencial alguno de carcinogénesis, debe ser extremadamente pequeño" (Ex. 38-201-1, p. 14) en los niveles de exposición experimentados por esa población. Mientras que este estándar de evidencia no se ha cumplido en la literatura epidemiológica para trabajadores de pigmentos expuestos exclusivamente a cromato de plomo (i.e., los estudios de Davies, Cooper y Kano), es difícilmente una "barrera insuperable" que establece un estándar de evidencia imposible para aquellos que argumentan que el cromato de plomo no es carcinógeno.

Algunos comentarios sugieren que los estudios de Davies, Cooper y Kano deben combinarse para derivar una medida de riesgo compendiada para la exposición al cromato de plomo (ver e.g. Ex. 38-201-1, pp. 13-14). Sin embargo, OSHA cree que estos estudios no proveen una base adecuada de meta-análisis. Hay poca información con la cual evaluar factores reconocidos por los epidemiólogos como clave para el meta-análisis, por ejemplo, fuentes de discriminación o confundimiento en los estudios individuales y la comparación de exposiciones y características de los trabajadores a través de los estudios y para verificar ciertas condiciones requeridas para compatibilidad de SMRs a través de los estudios (ver e.g. Modern Epidemiology, Rothman y Greenland, p. 655). Además, los criterios de inclusión y duración del seguimiento difieren a través de tres estudios. Finalmente, cada uno de los estudios es extremadamente pequeño. Aún si fuese pertinente calcular un SMR 'compendiado' basado en ellos, la precisión de este SMR no se mejoraría mucho en comparación a los de los estudios originales.

En su testimonio escrito, DCC sugirió que OSHA debería aglomerar los datos de los estudios de Davies, Cooper y Kano para determinar si hay una discrepancia entre los resultados de estos tres estudios, tomados juntos y la evaluación preliminar de riesgo de OSHA (Ex. 38-201-1, pp. 13-14). DCC llevó a cabo un cálculo para comparar el modelo de riesgo de OSHA con el cáncer pulmonar observado en las tres cohortes. DCC indicó que:

OSHA estima de uno en cuatro el riesgo de un trabajador de cromatos de morir por cáncer pulmonar debido a una exposición ocupacional * * * [Asumiendo que hay aproximadamente] 200 trabajadores en el estudio de Kano, el total de estos tres estudios sería 600. Un cálculo de un trimestre sería de 150 muertes. Para compensar por una vida de trabajo de menos de 45 años de OSHA [una presunción de 20 años] se provee * * * un estimado refinado de aproximadamente 70 muertes. Un número observado menor que éste puede deberse a exposiciones que ya están en práctica, promediando mucho menos que el PEL actual de 52, o a cromato de plomo con mucho menor potencial (si alguno) para carcinogenicidad que otros cromatos. En cualquier caso, la incidencia real de muerte por cáncer pulmonar parecería ser no más de una décima parte del mejor estimado de OSHA (Ex. 38-201-1, pp. 15-16).

El método sugerido por DCC no es una manera apropiada de evaluar la carcinogenicidad del cromato de plomo para identificar una discrepancia entre los resultados de la cohorte de pigmentos y los estimados de riesgo de OSHA, o para determinar un límite de exposición para cromato de plomo. Entre otros problemas, los cálculos de DCC no realizan una comparación válida entre los estimados de riesgo de OSHA y los resultados de los estudios de Davies, Cooper y Kano. El "mejor estimado" de OSHA del riesgo de cáncer pulmonar para cualquier población expuesta a Cr(VI) depende fuertemente de factores que incluyen niveles de exposición, duración de la exposición, edad de la población y duración del seguimiento. La predicción de "uno en cuatro" citada por DCC aplica a un escenario específico de riesgos (riesgo vitalicio de 45 años de exposición ocupacional bajo el PEL previo de 52 $\mu g/m^3$). El mejor estimado de riesgo de OSHA sería menor para una población con exposiciones menores (como lo indica DCC), una duración de exposición más corta, o menos de una vida de seguimiento. Sin la información adecuada para ajustar cada uno de estos factores, una comparación válida no puede establecerse entre las predicciones de riesgo de OSHA y los resultados de los estudios de cohorte de cromato de plomo.

La importancia de tomar en cuanta la edad de la cohorte y la duración del seguimiento puede ilustrarse utilizando información provista en el estudio de Cooper *et al*. Como se indica en la Tabla V-11 a continuación, aproximadamente tres cuartas partes de los miembros de la cohorte de la Planta 1 de Cooper *et al*. tenían menos de 60 años de edad al final del seguimiento.

Tabla V-11: Seguimiento de los Trabajadores en Cooper *et al.* (Planta 1)

Año de nacimiento	Número de trabajadores	Edad al ifnal del seguimiento*	Por ciento de la cohorte
1950-1954	8	25-29	3.3%
1945-1949	18	30-34	7.3%
1940-1944	19	35-39	7.7%
1935-1939	19	40-44	7.7%
1930-1934	29	45-49	11.8%
1925-1929	53	50-54	21.5%
1920-1924	36	55-59	14.6%
1915-1919	33	60-64	13.4%
1910-1914	17	65-69	6.9%
1905-1909	8	70-74	3.3%
1900-1904	5	75-79	2.0%
1895-1899	1	80-84	0.4%

* Edad de seguimiento a base del año de nacimiento, presumiendo una supervencia y seguimiento hasta 1979; seguimiento real debe ser menor para 14 trabajadores difuntos y 9 perdidos en el seguimiento

Para una población de 600 con aproximadamente la misma distribución del tiempo de seguimiento según se describe en la publicación de Cooper *et al.* (e.g., 0.4% de los trabajadores recibieron seguimiento hasta la edad de 84, 2% hasta la edad de 79, etc.), el modelo de riesgos de OSHA predice cerca de 3-15 casos excesivos de cáncer pulmonar (tomando la premisa de DCC de que los trabajadores están expuestos durante 20 años bajo 52 $\mu g/m^3$), en lugar de las 70 muertes calculadas por DCC. Si los trabajadores estuvieron expuestos típicamente durante menos de 20 años o en niveles menores de 52 $\mu g/m^3$, el modelo de OSHA predeciría un riesgo aún menor. Una comparación precisa entre el modelo de riesgo de OSHA y el riesgo observado de cáncer pulmonar en las cohortes de Davies, Cooper y Kano no es posible sin información demográfica, de historial de trabajo y de exposición sobre los trabajadores de cromato de plomo. (En particular, se indica que los índices de trasfondo de cáncer pulmonar del año 2000 se utilizaron en el cálculo anterior, ya que no era viable reconstruir índices de referencia apropiados sin la información sobre historial de trabamo en las cohortes). Sin embargo, este ejercicio ilustra que la afirmación de DCC de una gran discrepancia entre el modelo de riesgos de OSHA y los datos disponibles sobre los trabajadores expuestos exclusivamente a cromato de plomo no están debidamente fundamentados. Para llevar a cabo una comparación válida entre el modelo de riesgos de OSHA y el cáncer pulmonar observado en las cohortes de cromato de plomo requerirían más información sobre la exposición y el seguimiento de la que está disponible para estas cohortes.

OSHA recibió comentarios y testimonios de NIOSH y otros en sustento de la interpretación de la Agencia sobre la literatura epidemiológica sobre los pigmentos de color de Cr(VI), incluyendo cromato de plomo (Tr. 135-146, 316, 337, Ex. 40-18-1, p. 2). En la vista, el Sr. Robert Park de NIOSH indicó que los estudios disponibles de trabajadores expuestos a pigmentos de cromatos muestra "* * * un patrón general de [cáncer pulmonar] excesivo * * *" e indicó que "en varios de los estudios, el [cromato] de plomo era por mucho el componente mayor de la producción, como 90 por ciento * * * Así que no pienso que hay evidencia epidemiológica alguna en este punto que descarte el plomo" (Tr. 337). En cuanto a la falta de cáncer pulmonar excesivo estadísticamente significativo en varias cohortes de trabajadores de pigmentos, el Sr. Park identificó atributos del estudio que pueden haber opacado un exceso de cáncer pulmonar, como el alto porcentaje de trabajadores perdidos en el suguimiento entre trabajadores inmigrantes en

el estudio de Davies *et al*. (Tr. 337) o un effecto del trabajador saludable en el estudio de Hayes *et al*. (Tr. 316). El Dr. Paul Schulte de NIOSH explicó que

* * * muchos de estos estudios que parecen ser negativos eran de baja potencia o habían tenido [algún] otro tipo de situación conflictiva [de modo] que no podemos realmente considerarlas verdaderamente como estudios negativos (Tr. 338).

Dr. Herman Gibb testificó que los estudios epidemiológicos en los que se ha basado CPMA y DCC para cuestionar la carcinogenicidad del cromato de plomo tienen números esperados bastante bajos de muertes por cáncer pulmonar, así que "* * * realmente no tienen una gran habilidad para ser capaces de detectar un riesgo" (Tr. 135-136). Public Citizen concurrió con la conclusión preliminar de OSHA de que el cromato de plomo es carcinogénico. A base de las cohortes de trabajadores de pigmentos identificadas por OSHA en el preámbulo a la regla propuesta, el grupo de investigación de salud de Public Citizen concluyó que

* * * estudios inadecuadamente impulsados, las proporciones estandarizadas de mortandad para trabajadores expuestos son significativamente elevadas (escala 1.5-4.4) y generalmente surge una relación entre la amplitud de la exposición (sea medida por duración de la exposición o la fábrica); [más aún], [e]stos estudios deben colocarse en el contexto * * * de los estudios de carcinogenicidad en animales * * * y los estudios mecanísticos revisados por OSHA (Ex. 40-18-1, p. 2).

Incidencia de tumores en animales experimentales a los que se ha administrado cromato de plomo –CPMA también reclama que la ausencia de evidencia de carcinogenicidad encontrada entre las tres cohortes citadas de trabajadores de pigmentos de cromatos de plomo" * * * se confirman más adelante por los estudios de implantación en ratas de Levy" (Ex. 38-205, p. 98). Argumentan que estos estudios que involucran la implantación en los pulmones de las ratas" * * * no indican una mayor incidencia de tumores por pigmentos de cromato de plomo, aunque más cromatos solubles mostraron variantes grados de carcinogenicidad" (Ex. 38-205, p. 93). Descartaron otros estudios en animales que involucraban inyección intramuscular y subcutánea de cromato de plomo que no informaron una mayor incidencia de tumores, ya que entieden que estas técnicas.

* * * son de relevancia cuestionable en relación a las condiciones de exposición humana en el lugar de trabajo en la industria, mientras que las pruebas que involucran implantación en los pulmones de las ratas * * * son relevantes a la inhalación en exposiciones industriales (Ex. 38-205, p. 93).

En una radicación más reciente, CPMA indicó que los estudios de inyección intramuscular y subcutánea con cromato de plomo eran contradictorios y "* * * problemáticos en cuanto a que ocurren frecuentemente resultados falsos positivos durante el procedimiento del estudio (Ex. 47-31, p. 13).

Los estudios de Levy de implantación en ratas involucraron la colocación quirúrgica de un gránulo que contiene Cr(VI) en el bronquio izquierdo de una rata anestesiada (Exs. 10-1; 11-12; 11-2). Este procedimiento de gránulos fue un intento de enviar compuestos de Cr(VI) directamente al epitelio bronquial y simular dosis crónica contínua in vivo en el lugar del tejido enfocado para evaluar la habilidad relativa de diferentes compuestos de Cr(VI) para inducir carcinoma broncogénico. La evaluación histopatológica de los pulmones de la rata se llevó a cabo luego de

un período de exposición de dos años. En la mayoría de los casos, aproximadamente en 100 ratas se implantó un solo gránulo por cada compuesto de prueba de Cr(VI). La dosis total vitalicia de Cr(VI) recibida por el animal fue generalmente entre 0.2 y 1.0mg, dependiendo del compuesto. La cantidad de Cr(VI) que realmente lixivió de los gránulos de colesterol y permaneció cerca del tejido pulmonar nunca se determinó. Al menos 20 diferentes compuestos de Cr(VI) de relevancia comercial que varían de insoluble en agua a altamente soluble en agua, se sometieron a prueba utilizando este protocolo de implantación intrabronquial.

Los resultados de estos estudios se describen en la sección de preámbulo V.B.7 y las Tablas V-7, V-8 y V-9. Se sometieron a prueba el cromato de plomo de grado reactivo y seis diferentes pigmentos de cromato de plomo. Los pigmentos de cromato de plomo eran una variedad de diferentes amarillos cromo, incluyendo un amarillo cromo encapsulado en silicio y naranja de molibdeno. La incidencia de cáncer broncogénico en las ratas bajo este conjunto de condiciones experimentales fue un por ciento o menos de todos los cromatos de plomo sometidos a prueba. Esta incidencia no era estadísticamente diferente de los controles negativos (i.e., ratas implantadas con un gránulo de colesterol que no contiene compuestos de prueba) o ratas a las que se administró cromato de bario insoluble en agua o el altamente soluble ácido crómico y dicromato de sodio. El por ciento de incidencia de cáncer broncogénico en las ratas tratadas con cromato de plomo fue substancialmente menor que el de las ratas tratadas con cromatos de estroncio ligeramente solubles (aproximadamente 52 por ciento) y cromato de calcio (24 por ciento). El tipo de cáncer broncogénico inducido en estos experimentos era casi enteramente carcinomas celulares escamosos.

OSHA no está de acuerdo con la postura de CPMA de que la ausencia de una incidencia significativa de tumores en los estudios de implantación intrabronquial confirma que los cromatos de plomo carecen de actividad carcinogénica y, por lo tanto, no deben estar sujetos a la norma de Cr(VI) de OSHA. El protocolo de pruebas biológicas utilizó aproximadamente 100 animales de prueba por grupo experimental. Este pequeño número de animales limita el poder de la prueba biológica para detectar la incidencia de tumores por debajo de tres a cuatro por ciento con un grado aceptable de confiabilidad estadística. Tres de los cromatos de plomo, de hecho, produjeron una incidencia de tumores de aproximadamente un por ciento (e.g., 1 tumor en 100 ratas examinadas), la cual no era estadísticamente significativa. Los investigadores solamente aplicaron una sóla dosis de 2 mg [aproximadamente 0.3 mg Cr(VI)] de cromato de plomo a los bronquios de las ratas. Dado que no se había confirmado experimentalmente que los pigmentos de cromato de plomo eran capaces de lixiviar libremente de los gránulos de colesterol, la cantidad de Cr(VI) que realmente estaba disponible en el tejido pulmonar no estaba del todo clara. Por lo tanto, OSHA cree que una interpretación más apropiada de los hallazgos del estudio es que los cromatos de plomo transmitidos al tracto respiratorio en una dosis de aproximadamente 0.3 mg de Cr(VI) (tal vez una cantidad menor) conduce a una incidencia de tumores de menos de tres por ciento.

Sin embargo, OSHA concuerda con que el protocolo de implantación intrabronquial provee información útil sobre la carcinogenicidad relativa de diferentes compuestos de Cr(VI) una vez que se llevan y se depositan en el tracto respiratorio. Ningún otro estudio examina la carcinogenicidad de tan amplia escala de compuestos de Cr(VI) comerciales bajo las mismas condiciones experimentales en el órgano de referencia relevante en los humanos (i.e. tracto respiratorio) luego de la administración in vitro. OSHA concuerda con CPMA que los resultados de este estudio proveen evidencia creíble de que los cromatos de plomo insolubles en agua son de menor carcinogenicidad que algunos de los cromatos de solubilidad más moderada.

Específicamente, esto incluye los ligeramente solubles cromatos de zinc (e.g. zinc amarillo, cromatos de potasio de zinc, cromatos de zinc básicos), así como el cromato de estroncio y el cromato de calcio. La implantación intrabronquial de ácido crómico y otras sales de Cr(VI) altamente solubles, como cromatos de sodio, no incluyen un número significativo de tumores. Por lo tanto, estos experimentos no indican que el cromato de plomo es de menor carcinogenicidad que los compuestos de Cr(VI) altamente solubles en agua.

Si los datos de histopatología de la implantación intrabronquial se examinan más cercanamente, todos los cromatos de plomo aumentaron la incidencia de metaplasia escamosa en relación a los controles y para algunos cromatos de plomo, ocurrió displasia escamosa del epitelio bronquial (Tabla 2, Ex. 11-2). La metaplasia y displasia escamosa se considera por lo genera que son estados celulares transformados de los cuales puede surgir un neoplasma (e.g. carcinomas) (Ex. 11-12). Una mayor metaplasia escamosa fue común entre todos los compuestos de Cr(VI) sometidos a prueba, pero no entre los materiales que contienen Cr(III) o los controles negativos (Ex. 11-12). La mayor metaplasia inducida por cromatos de plomo no es probable que se deba a inflamación bronquial, dado que el grado de inflamación no fue mayor que el observado en los controles implantados con colesterol (Tabla 2, Ex. 11-2).

La metaplasia y displasia escamosa en el modelo de los pulmones de ratas luego de la administración de una dosis baja de cromato de plomo es consistente con una baja respuesta carcinogénica (e.g. incidencia de un por ciento o menos) que no se puede detectar bajo las condiciones de la prueba biológica en animales. Esta explicación es sustentada por estudios (discutidos más adelante en la sección) que indican que el cromato de plomo puede entrar a las células pulmonares, dañar el ADN y causar eventos genotóxicos que resultan en transformación neoplástica.

La carcinogenicidad del cromato de plomo también es sustentada por los estudios en animales que CPMA consideró como problemáticos y de relevancia cuestionable. Estos estudios administraron cromatos de plomo a roedores a través de rutas subcutáneas (Exs. 8-25, 5-2, 8-37) o rutas intramusculares (Ex. 10-2). Mientras que OSHA está de acuerdo en que estas rutas pueden ser de menor relevancia a la inhalación ocupacional que la implantación en el tracto respiratorio, los estudios expusieron ratas a una mayor dosis de cromato de plomo. Las mayores cantidades de Cr(VI) produjeron una incidencia significativa de tumores en el lugar de la inyección (ver sección V.B.7.c).

Los pigmentos de cromato de plomo, amarillo cromo y naranja cromo, rabdomiosarcomas y fibrosarcomas inducidos en el lugar de la inyección en 65 por ciento de los animales luego de una sola inyección de 30 mg en una suspensión salina (Ex. 8-37). Las ratas recibieron una dosis aproximadamente diez veces mayor de Cr(VI) que en la prueba biológica intrabronquial. Las ratas inyectadas con solución salina solamente no desarrollaron tumores en el lugar de la inyección. Sólo dos por ciento o menos de las ratas que recibían cantidades iguales de los pigmentos inorgánicos amarillo hierro y rojo hierro desarrollaron estos tumores. Los óxidos de hierro no se consideran como carcinogénicos y no proveen una respuesta neoplástica significativa en esta prueba biológica. OSHA no tiene razón para creer que el procedimiento experimental era problemático o debido a frecuentes positivos falsos.

Una incidencia similarmente alta (i.e. 70 por ciento) de los mismos sarcomas localizados en el lugar de la inyección se encontró en un estudio independiente en el cual se inyectó intramuscularmente cromato de plomo de grado reactivo en ratas una vez al mes durante nueve

meses (Ex. 10-2). Cada inyección contenía aproximadamente 1.3 mg de Cr(VI) y la dosis total administrada fue de sobre 30 veces mayor que la implantación intrabronquial. El cromato de plomo fue administrado en un vehículo de glicerina. El vehículo produjo menos de un dos por ciento de incidencia de sarcomas localizados en el lugar de la inyección cuando se administró solo.

Contrario a las declaraciones de Eurocolour (Ex. 44-3D), el cromato de plomo sí produjo una baja incidencia de tumores en el lugar de contacto en las ratas en un estudio anterior al administrarse por implantación intramuscular o intrapleural (Ex. 10-4). No hubo una incidencia de tumores en los animales de control. La dosis de cromato de plomo en esta temprana publicación no se indicó.

A base del aumento en los cambios pre-neoplásticos de la única implantación intrabronquial de baja dosis y la alta incidencia de tumores malignos resultantes de mayores dosis administradas mediante inyección subcutánea e intramuscular, es científicamente razonable esperar que mayores dosis de cromato de plomo pueden haber producido una mayor incidencia de tumores en el procedimiento de implantación intrabronquial más relevante. El dicromato de sodio altamente soluble produjo una pequeña (estadísticamente insignificante) incidencia de carcinomas celulares escamosos (i.e. un uno por ciento) ante una única implantación intrabronquial de baja dosis similar a los cromatos de plomo (Ex. 11-2). En otro estudio, el dicromato de sodio causó un aumento significativo de 17 por ciento en la incidencia de tumores del tracto respiratorio al instilarse una vez a la semana durante 30 meses en la tráqua de las ratas (Ex. 11-7). La dosis administrada semanalmente para esta instilación repetida fue aproximadamente una quinta parte de la dosis utilizada en la prueba de implantación intrabronquial, pero la dosis total administrada luego de 30 meses fue aproximadamente 25 veces más alta. Las ratas que recibieron una dosis total menor de dicromato de sodio o la misma dosis total en instilaciones más numerosas (i.e., índice de dosis más bajo) desarrollaron substancialmente menos tumores que fueron estadísticamente indistinguibles de los controles salinos. Un tercer estudio encontró un aumento de 15 por ciento (estadísticamente no significativo) en la incidencia de tumor pulmonar cuando las ratas inhalan repetidamente dicromato de sodio en aerosol durante 18 meses bajo las concentraciones de aire más altas sometidas a prueba (Ex. 10-11). Estos estudios de dicromato de sodio se describen más adelante en la sección V.B.7.a. Estos hallazgos sugieren que la falta de actividad carcinogénica significativa en el estudio de implantación intrabronquial refleja, en parte, la baja dosis administrada que se utilizó en la prueba biológica. En su testimonio escrito a OSHA, el Dr. Harvey Clewell planteó directamente el asunto de interpretar la ausencia de carcinogenicidad en un en un estudio en animales según se relaciona con riesgos significativos.

Primero, la habilidad para detectar un efecto depende de la potencia del diseño del estudio. Un nivel de efecto adverso no observado con base estadística (NOAEL) en un estudio de toxicidad no significa necesariamente que no hay riesgo de efecto adverso. Por ejemplo, se ha estimado que un NOAEL en un estudio típico en animales puede realmente asociarse a la presencia de un efecto en tanto como el 10% a 30% de los animales. Por lo tanto, el no observar un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores bajo una exposición en particular no descarta la presencia de un efecto carcinogénico substancial en esa exposición * * *. Similarmente, el que Levy *et al.* (1986) no haya detectado un aumento en tumores luego de la instilación intrabronqueal de cromato de plomo no demuestra en sí mismo, una ausencia de actividad carcinogénica para ese compuesto. Sólo demuestra una actividad menor a la de otros compuestos que han mostrado actividad en el mismo diseño experimental.

Presumiblemente, esta menor actividad se debe primordialmente a su baja solubilidad; evidencia de solubilización, captación celular y actividad carcinogénica de este compuesto [i.e. cromato de plomo] se provee en otros estudios (Maltoni *et al*. 1974, Furst *et al*., 1976, Blankenship *et al*., 1997; Singh *et al*., 1999; Wise *et al*., 2004) (Ex. 44.5, p. 13-14).

OSHA concuerda con el Dr. Clewell en cuanto a que la inhabilidad para detectar una incidencia estadísticamente significativa de tumores en un estudio que administra una única dosis baja de cromato de plomo a un número limitado de animales no es evidencia de que este compuesto de Cr(VI) carece de actividad carcinogénica. Esto es especialmente cierto cuando existe un aumento en las lesiones pre-neoplásticas y otros estudios que documentan la incidencia significativa de tumores en animales a los que se administran mayores dosis de cromato de plomo. La captación celular y la genotoxicidad del cromato de plomo—CPMA disputa los muchos estudios que informan que el cromato de plomo es genotóxico o clastogénico en sistemas de pruebas celulares (Exs. 35-162; 12-5; 35-119; 35-188; 35-132; 35-68; 35-67; 35-115; 35-66; 47-22-1; 47-12-3; 35-327; 35-436). Reclaman que los estudios solubilizaron inapropiadamente el cromato de plomo" * * * en condiciones no-biológicas, como un ácido o base fuerte que causa la descomposición química del cristal de cromato de plomo" (Ex. 38-205, p. 94) y el "cromato de plomo se ha disuelto * * * usando substancias agresivas" (Ex. 38-205, p. 99). En una deposición posterior, CPMA indica que algunos de los estudios celulares utilizaron cromato de plomo de grado reactivo que es solamente >=98 por ciento puro y puede contener hasta dos por ciento de cromato soluble (Ex. 47-31, p. 11). Especulan que las interacciones (e.g. captación de iones de cromato, aberraciones cromosómicas, uniones de ADN, etc.) descritas en estudios que utilizan cultivos de células trtadas con cromato de plomo se deben a la presunta contaminación de cromato soluble o alguna otra "naturaleza reactiva" del cromato de plomo. CPMA añade que "* * * los estudios a que hace referencia OSHA [que utilizan cromato de plomo de grado reactivo] no tienen relevancia con las exposiciones ocupacionales a pigmentos comerciales de cromato de plomo" (Ex. 38-205, p. 11-12).

OSHA está de acuerdo en que los estudios que involucran cromato de plomo pre-solubilizado en soluciones de ácido hidroclórico, hidróxido de sodio u otros ácidos y bases fuertes antes del tratamiento con células no son particularmente relevantes a la inhalación de particulados comerciales de cromato de plomo. Sin embargo, varios estudios celulares relevantes han demostrado que los particulados de cromato de plomo suspendido o no en medios biológicos pueden entrar a las células pulmonares, dañar el ADN y causar una expresión genética alterada como se describe a continuación.

Comenzando desde finales de los 80, ha habido un consistente esfuerzo investigativo para caracterizar el potencial genotóxico del particulado de cromato de plomo en células mamarias. El cromato de plomo no fue pre-solubilizado antes del tratamiento de células en cualquiera de estas investigaciones. En la mayoría de los estudios, las partículas de cromato de plomo fueron enjuagadas con agua y luego con acetona. Los enjuagues limpiaron las partículas de contaminantes solubles en agua y acetona antes del tratamiento de las células. Esto sirvió para remover cualquier potencial Cr(VI) soluble en agua presente que pudiera confundir los resultados del estudio. En la mayoría de los casos, las partículas de cromato de plomo fueron filtradas, agitadas o sometidas a ultrasonido en una suspensión para descomponer las partículas aglomeradas en particulados monoméricos de cromato de plomo. Estos particulados de cromato de plomo eran primordialmente menores de 5 [μ]m en diámetro. Esto es consistente con el tamaño de partícula inhalado que se espera que se deposite en las regiones bronquiales y alveolares de los pulmones donde ocurre el cáncer pulmonar. Los particulados de cromato de

plomo secados con aire se introdujeron a los cultivos de células en una suspensión de un medio a base de salina o acetona. El particulado de cromato se considera insoluble en ambos solventes, por lo que no se espera una solubilización significativa durante el proceso de crear una suspensión homogénea.

La investigación incial demostró que el particulado de cromato de plomo morfológicamente transformó las células embriónicas de ratones y cricetos (Exs. 35-119; 12-5). Un estudio sometió a prueba una variedad de pigmentos de cromato de plomo de diferentes tipos (e.g. amarillos de cromo, naranjas de cromo, naranjas de molibdato) así como cromato de plomo de grado reactivo (Ex. 12-5). Las células transformadas exhiben propiedades neoplásticas (e.g. crecimiento en agar blando) y eran tumorigénicas al inyectarse en animales (Ex. 35-119; 12-5). Mientras que el particulado de cromato de plomo transformó las células embriónicas de ratones, es importante observar que el particulado de cromato de plomo no se encontró que era mutagénico en estas células, sugiriendo que otros tipos de lesiones genéticas (e.g. clastogenicidad) pueden estar involucradas (Ex. 35-119).

La investigación de seguimiento estableció que el particulado de cromato de plomo causó entrecruzamientos de ADN y proteínas, roturas en las hebras de ADN y aberraciones cromosómicas (i.e. supresiones cromatídicas y lesiones acromáticas combinadas) en células mamarias en lugar de enlazamientos de nucleótidos de ADN muchas veces asociadas con sustitución de bases y mutaciones con desplazamiento de marco capturadas en una prueba Ames estándar (Exs. 35-132; 35-188). Esto distingue el particulado de cromato de plomo de las altas concentraciones de compuestos de Cr(VI) solubles o cromato de plomo pre-solubilizado que puede causar estas mutaciones.

El particulado de cromato de plomo entra a las células embriónicas en mamíferos mediante dos vías distintas (Ex. 35-68). Se disuelve parcialmente en el medio de cultivo (i.e. solución salina biológica) para formar iones de cromato, que se transportan entonces hacia la célula. El índice de disolución de partículas se demostró que era dependiente del tiempo y la concentración. La concentración medida de ión de cromato fue consistente con la que se predijo de la constante de solubilidad de cromato de plomo en agua. Se mostró que los particulados de cromato de plomo se adhieren a la superficie de células embriónicas, mejorando la solubilización de iones de cromato que condujo a niveles intracelulares sostenidos de cromo y daño cromosómico medible (Ex. 35-67).

Los particulados de cromato de plomo también se internalizan en células embriónicas, sin disolución, mediante un proceso fagocítico (Ex. 35-68). Las partículas de cromato de plomo parecen permanecer disueltos en vacuolas estrechas (i.e. fagosomas) dentro de la célula durante un período de 24 horas. El tratamiento de células embriónicas con particulados de cromato de plomo en la presencia de un agente reductor (i.e. ascorbato) substancialmente reduce la captación celular de iones de cromato disueltos y los daños cromosómicos, pero no impactan la internalización de los particulados de cromato de plomo (Ex. 35-68). Esto sugiere que el daño cromosómico por cromato de plomo fue el resultado de una disolución extracelular de partículas y no una internalización bajo las condiciones experimentales particulares. El tratamiento de células embriónicas con grandes cantidades de glutamato de plomo que produjeron plomo altamente intracelular en ausencia de Cr(VI) no causó daños cromosómicos que implicaran aún más el cromo intracelular como el agente clastogénico putativo (Ex. 35-67).

A medida que en los años 90 mejoró la habilidad para mantener células de tejido humano en cultivos, la disolución e internalización de particulados de cromato de plomo, captación de iones de cromato y el resultante daño cromosómico fueron verificados en células pulmonares humanas (Exs. 35-66; 47-22-1; 47-12-3; 35-327; 35-436). Los particulados de cromato de plomo se internalizan, forman uniones de cromo con el ADN y activan apoptosis dependiente de dosis en células epiteliales de las vías respiratorias humanas pequeñas (Ex. 35-66). También causan aumentos dependientes de dosis en cromo intracelular, particulados internalizados de cromato de plomo y daños cromosómicos en los fibroblastos de los pulmones humanos (Exs. 47-22-1; 47-12-3). Los daños cromosómicos por cromato de plomo en estas células pulmonares humanas dependen de la disolución extracelular y captación celular del cromato, en lugar de plomo, de manera similar a las concentraciones diluidas del cromato de sodio altamente soluble (Ex. 47-12-3; 35-327). Otro compuesto de Cr(VI) insoluble en agua, el particulado de cromato de bario, produce respuestas muy similares en los fibroblastos de los pulmones humanos (Ex. 35-328). Los macrófagos pulmonares humanos pueden fagocitar particulados de cromato de plomo y activar la reducción-oxidación de Cr(VI) para producir especies reactivas al oxígeno capaces de dañar el ADN y alterar la expresión genética (Ex. 35-436).

OSHA encuentra que estos estudios recientes han sido concebidos y ejecutados cuidadosamente por laboratorios académicos reputables. Los hallazgos científicos han sido publicados en revistas de cáncer molecular y toxicología de gran renombre revisadas por colegas, como "Carcinogenesis" (Exs. 12-5, 35-68), "Cancer Research" (Ex. 35-119), "Toxicology and Applied Pharmacology" (Exs. 35-66; 25-115) y "Mutation Research" (Exs. 35-132; 47-22-1; 35-327). Contrario a las declaraciones por CPMA, los resultados indican que los particulados de cromato de plomo son capaces de disasociarse ante la presencia de medios biológicos sin la ayuda de substancias agresivas. El resultante ión de cromato está bio-disponible para entrar a las células pulmonares, dañar el material genético e iniciar eventos cruciales para la carcinogénesis. Estos efectos no pueden atribuirse a pequeñas cantidades de contaminantes solubles de cromato dado que estas substancias usualmente se remueven como parte de la preparación de compuestos de prueba antes del tratamiento de células.

Como indicó uno de los autores del estudio, el Dr. John Wise, de la Universidad del Sur de Main ("University of Southern Maine") en sus comentarios posteriores a las vistas:

En ningún momento disolvemos partículas de cromato de plomo antes de la administración. Al comienzo de la administración de partículas de cromato de plomo en nuestros estudios, las células se encontraron con partículas intactas de cromato de plomo. Cualquier disolución que ocurrió fue el resultado natural del destino de las partículas de cromato de plomo en un ambiente biológico (Ex. 47-12, p. 3).

Otros científicos concurrieron en que los métodos y hallazgos de la investigación celular con cromato de plomo eran razonables. La Dra. Kathleen MacMahon, una bióloga de NIOSH declaró:

NIOSH cree que los métodos que se utilizaron en los estudios [de cromato de plomo] eran creíbles y apoyamos los resultados y conclusiones de esos estudios (Tr. 342).

El Dr. Clewell indicó:

Según recuerdo, las [partículas de cromato de plomo] fueron suspendidas en acetona y agitadas ultrasónicamente para reducirlas a partículas submicrónicas, que parece ser una cosa razonablemente buena de hacer. En realidad hay unos cuantos estudios además de los estudios de Wise que han dado un vistazo a la interrogante de la captación de cromato de plomo. He ojeado esos estudios y realmente no veo ninguna falla básica en lo que hicieron. Obviamente es un reto reproducir la exposición por inhalación in vitro (Tr. 180-181).

Aberraciones cromosómicas y cromatos de plomo – Varias deposiciones contenían el testimonio de otro investigador, el Dr. Earle Nestmann de CANTOX Health Sciences International, que criticó la metodología y hallazgos de un estudio publicado por el grupo de investigación en la Universidad del Sur de Maine ("University of Southern Maine") (Exs. 34-6-1; 38-205D; 47-12-1; 47-22). Dr. Nestmann vió como inapropiada la práctica de combinar las supresiones cromatídicas y las lesiones acromáticas como aberraciones cromosómicas. Indicó que la práctica estándar fue clasificar estos dos tipos de lesiones por separado y que sólo las supresiones tenían relevancia biológica. De acuerdo al Dr. Nestmann, las lesiones acromáticas son huecos en las cromátidas (i.e. una lesión menor del ancho de una cromátida) que no tienen significancia clastogénica y sirven para inflar el porcentaje de células con aberraciones cromosómicas (i.e. supresiones o roturas cromatídicas). El Dr. Nestmann criticó los estudios por no incluir un grupo de control positivo que indique que el sistema experimental responde a un 'verdadero' efecto clastogénico (i.e. un compuesto que claramente aumenta las supresiones cromosómicas sin contribución de huecos en las cromátidas).

El Dr. John Wise, director del laboratorio de investigación de la Universidad del Sur de Maine ("University of Southern Maine"), respondió que distinguir los huecos en las cromátidas de las roturas es una distinción subjetiva (e.g. requiriendo un juicio en cuanto a la anchura de una lesión en relación con la anchura de una cromátida) y combinar estas lesiones simplemente reduce esta potencial parcialidad (Ex. 47-12; 47-12-1). Indicó que no hay un consenso de que si los huecos deben o no deben clasificarse como una aberración cromosómica y que los huecos se han incluido como aberraciones cromosómicas en otras publicaciones. El Dr. Wise también indica que no se ha demostrado que las lesiones acromáticas carezcan de significancia biológica y que la investigación más reciente indica que pueden estar relacionadas con roturas en las hebras de ADN, un extremo genotóxico de aceptación científica. El Dr. Wise también entiende que un control positivo era innecesario en sus experimentos dado que el propósito no era determinar si el cromato de plomo era un agente clastogénico, que ya había sido establecida por otra investigación. Más bien, el propósito de sus estudios fue evaluar la captación de Cr(VI) y los daños cromosómicos causados por cromato de plomo insoluble en agua en comparación con la de cromato de sodio altamente soluble en agua, utilizando un modelo celular in vitro relevante (i.e., células pulmonares humanas).

OSHA no está en la posición de juzgar si las lesiones acromáticas deben clasificarse como una aberración cromosómica. Sin embargo, OSHA está de acuerdo con el Dr. Nestmann de que combinar huecos y roturas serviría para aumentar el índice de respuesta experimental en los estudios. Dada la falta de consenso sobre el asunto, habría sido de valor registrar estos extremos por separado. OSHA no está al tanto de los datos que muestran que los huecos no-cromátidos no tienen relevancia biológica. Los datos experimentales citados anteriormente indican que los compuestos de Cr(VI) solubles e insolubles claramente aumentan los huecos no-cromátidos en una manera que dependa de la concentración. Las lesiones cromátidas (huecos y roturas) pueden ser biomarcadores cromosómicos indicativos de daño genético que es crucial para la transformación neoplástica. Más aún, OSHA concuerda con el Dr. Wise de que otra

evidencia establece el cromato de plomo como un agente capaz de causar daños al ADN y transformar las células. La Agencia considera el uso de células tratadas con cromato de sodio en el conjunto de experimentos anterior como el grupo de comparación apropiado y no encuentra que la ausenci de un grupo de control positivo adicional sea una deficiencia técnica de los estudios. OSHA considera que la investigación realizada en la Universidad del Sur de Maine ("University of Southern Maine"), documentando daños cromosómicos en las células pulmonares humanas luego del tratamiento con particulados de cromato de plomo que son constistentes con los resultados de otros estudios (ver Sección V.B.8) y, por lo tanto, contribuye a la evidencia de que el cromato de plomo insoluble en agua, al igual que otros cromatos, es capaz de entrar a las células pulmonares y dañar el ADN.

En comentarios posteriores a las vistas, CPMA suministró un informe de laboratorio de investigación canadiense que sometió a prueba el pigmento Amarillo 34 de cromato de plomo para aberraciones cromosómicas en el sistema de células embriónicas de un criceto (Ex. 47-3, apéndice C). La investigación fue patrocinada por DCC y su representante Dr. Nestmann. Se informó que las partículas de cromato de plomo sobre la escala de concentración de 0.1 [μ]/cm^2 a 10 [μ]/cm^2 no incluyeron aberraciones cromosómicas bajo las condiciones experimentales de prueba. Los huecos cromátidos estructurales y terminales no se clasificaron como aberraciones en este estudio, aún cuando el porcentaje de células con estas lesiones aumentaron en una manera dependiente de dosis de dos por ciento en ausencia de cromato de plomo a sobre 13 por ciento en células tratadas con partículas de pigmento de cromato de plomo de 1 [μ]/cm^2.

Este resultado es consistente con otros datos experimentales que muestran que los particulados de cromato de plomo causan lesiones cromosómicas cuando se administran en células embriónicas de mamíferos (Exs. 35-188; 35-132; 35-68; 35-67). La diferencia clave es cómo los varios investigadores interpretaron los datos. El grupo de la Universidad George Washington ("George Washington University") (i.e. Pateirno, Wise, Blankenship *et al.*) consideró a las lesiones acromáticas dependientes de dosis (i.e. huecos cromátidos) como un evento clastogénico y las incluyó como daños cromosómicos. El laboratorio de prueba canadiense (i.e., Nucrotechnics) informó lesiones acromáticas pero no las clasificaron como aberraciones cromosómicas. Informar lesiones acromáticas, pero no clasificarlas como aberraciones cromosómicas es consistente con las guías reglamentadas sobre pruebas como actualmente es recomendado por EPA y OECD. Los datos de Nucrotechnics sugieren que el pigmento de cromato de plomo sometido a prueba causó un grado similar de daño cromosómico (i.e. lesiones acromáticas dependientes de dosis y aberraciones cromosómicas combinadas) en células mamarias. Este resultado fue similar a resultados producidos por cromato de plomo de grado reactivo en estudios previos.

Mutagenicidad y cromato de plomo – CPMA también se basó en un estudio que informó una falta de mutagenicidad para pigmentos de cromato de plomo en una prueba bacteriológica utilizando Salmonella Typhimurium TA 100 (Ex. 11-6). Como se mencionó previamente, esta prueba mide específicamente las mutaciones de ubicación y con desplazamiento de marco usualmente causadas por la formación de uniones de ADN. La prueba no es sensitiva a daños cromosómicos, roturas en las hebras de ADN, o entrecruzamientos de ADN más comúnmente encontrados en concentraciones bajas de compuestos de Cr(VI). Grandes cantidades (50 a 500 μg/placa) de dicromato de sodio altamente soluble y calcio, y cromatos de calcio, estroncio y zinc ligeramente solubles, se encontró que eran mutagénicas en el estudio, pero no los pigmentos de cromato de bario y cromato de plomo insolubles en agua. Sin embargo, la mutagenicidad fue observada cuando el agente quelante acídico, el ácido nitrolotriacético (NTA) se añadió a la prueba para ayudar a solubilizar los compuestos de Cr(VI) insolubles en agua. El agente

quelante no pudo ser capaz de solubilizar suficientes cantidades de pigmentos de cromato de plomo para causar mutagenicidad bacteriana, si estos pigmentos están encapsulados en más de cinco por ciento (peso a peso) con silicio amorfo.

OSHA encuentra que los resultados de este estudio son consistentes con la literatura publicada que indica que la mutagenicidad por Cr(VI) requiere altas concentraciones de iones de cromato solubilizado (Exs. 35-118; 35-161). Grandes cantidades de compuestos de Cr(VI) solubles en agua y liegeramente solubles producen una respuesta mutagénica en la mayoría de los estudios, ya que estos compuestos de Cr(VI) pueden disasociarse para lograr una alta concentración de iones de cromato. El cromato de plomo insoluble usualmente necesita estar pre-solubilizado bajo condiciones acídicas o alcalinas para lograr los iones de cromato suficientes para causar mutagenicidad (Ex. 35-162). El estudio anterior encontró que los cromatos solubles altamente y ligeramente solubles eran mutagénicos, así como los pigmentos de cromatos de plomo insolubles en agua pre-solubilizados con NTA. La falta de mutagenicidad para pigmentos de cromato de plomo encapsulados en silicio bajo estas condiciones experimentales es probablemente el resultado de su mayor resistencia a digestión acídica que al pigmento de cromato de plomo no encapsulado.

Fallar en lograr una respuesta mutagénica en una prueba bacteriológica, con o sin NTA, no es una demostración convincente de que el ión de cromato no puede disasociarse parcialmente del cromato de plomo encapsulado en medios biológicos, entre a las células mamarias y produzca otros tipos de genotoxicidad. Como se describe anteriormente, los daños cromosómicos, que se cree resultan de roturas y entrecruzamientos en las hebras de ADN, parecen ser el extremo genotóxico crucial para bajas concentraciones de compuestos de Cr(VI). La investigación ha demostrado que el cromato de plomo y los particulados de pigmentos de cromato de plomo en medios biológicos puede causar lesiones cromosómicas y transformación celular sin la ayuda de substancias fuertemente acídicas o alcalinas (Exs. 12-5; 35-119; 35-188; 35-132; 35-68; 35-67; 47-12-3; 35-327). Mientras que los pigmentos de cromato de plomo encapsulados en sílice no se han investigado tan exhaustivamente como los pigmentos no encapsulados o cromato de plomo de grado reactivo, un estudio informó que las partículas de silicromato de plomo sí tenían baja solubilidad en el medio de cultivo biológico y transformaron las células embriónicas de conejillos de Indias (Ex. 12-5).

No hay información disponible en el expediente que demuestre adecuadamente la eficiencia y estabilidad del proceso de encapsulación, a pesar de las declaraciones de OSHA de que tal información sería de valor en su evaluación de efectos en la salud y su solicitud de tal información (69 FR 59315-59316, 10/4/2004; Ex. 2A). Ante la ausencia de datos que demuestren lo contrario, OSHA cree que es prudente y plausible que los pigmentos encapsulados de cromato de plomo son capaces de disasociarse parcialmente en iones de cromato disponibles para la captación de las células pulmonares y/o internalizarse de manera similar a otros particulados de cromato de plomo. El resultante Cr(VI) intracelular conduce a daños genotóxicos y eventos celulares cruciales para la carcinogénesis.

Comentarios públicos sobre la carcinogenicidad de compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles en agua – en sus comentarios escritos a la NPRM, Boeing Corporation indicó que "no hay evidencia científica persuasiva de que OSHA afirme repetidamente que los compuestos de cromo hexavalente de baja solubilidad [e.g. cromatos de estroncio y zinc] son carcinogénicos más potentes que los compuestos [de Cr(VI)] [altamente] solubles" (Ex. 38-106, p. 2). Boeing y otros en la industria aeroespacial son usuarios de ciertos compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles,

particularmente cromato de estroncio, que se encuentra en los revestimientos de protección aplicados a las aeronaves comerciales y militares.

Boeing argumenta que OSHA, junto con IARC, ACGIH y otros, se han basado exclusivamente en estudios de implantación intrabronquial se han basado exclusivamente en estudios de implantación intrabronquial en animales que son representativos de exposiciones por inhalación en el lugar de trabajo y no son consistentes con los datos disponibles de inhalación en animales (Ex. 38-106-2, p. 26). Boeing afirma que no hay evidencia de que los cromatos ligeramente solubles se comportan diferentemente, en términos de su cinética de absorción, de los cromatos altamente solubles cuando se instilan en los pulmones de ratas (Ex. 38-106-2, p. 19). Boeing cree que la postura de OSHA es que los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles se retienen en los pulmones, se asocian con las células y causan que un alto insumo o concentraciones locales altas son inconsistentes con otros datos que demuestran que estos compuestos de Cr(VI) rápidamente se dispersan en agua (Ex. 38-106-2, p. 26). Boeing concluye:

No hay base para la conclusión de que los cromatos de baja solubilidad [i.e. ligeramente solubles] podrían ser más potentes que los [altamente] solubles, y hay cierta evidencia de que el caso sea lo opuesto. En el peor de los casos, OSHA podría concluir que hay evidencia inadecuada para concluir que los compuestos [altamente] solubles y de baja solubilidad difieren en potencia carcinogénica. Es crucial que OSHA mantenga una distinción entre los cromatos de baja solubilidad y los cromatos altamente insolubles a base de estos datos. (Ex. 38-106-2, p. 26)

Como se mencionó previamente, OSHA, así como otros deponentes concuerdan con Boeing de que los estudios de instilación intrabronquial e intratraqueal en animales no son apropiados para predecir cuantitativamente el riesgo de cáncer pulmonar en un trabajador que respire polvo y aerosoles de Cr(VI). Sin embargo, muchas partes concernientes estuvieron en desacuerdo con la postura de Boeing y pensaron que se puede recurrir a estos estudios en animales como evidencia cualitativa de potencia carcinogénica relativa. CPMA, que se basa en los resultados de implantación intrabronquial en ratas como evidencia de que el cromato de plomo no es carcinogénico, indica que "las pruebas involucran implantación en los pulmones de ratas, según realizadas por Levy *et al.* en 1986, son relevantes a la inhalación en exposiciones industriales" (Ex. 38-205, p. 93). En su declaración introductoria, NIOSH estuvo de acuerdo con la determinación preliminar de OSHA de que "los compuestos de [Cr(VI)] de menor solubilidad en agua pueden ser más potentes que los compuestos de [Cr(VI)], que son de mayor solubilidad en agua" (Tr. 299). NIOSH identificó los hallazgos de implantación intrabronquial en ratas como la base de su posición de que los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles parecen ser más carcinogénicos que los compuestos de Cr(VI) más solubles e insolubles (Tr. 334). El Dr. Clewell testificó que:

Algunos estudios en animales sugieren que la solubilidad de los compuestos de cromo hexavalente influencia su potencia carcinogénica con compuestos ligeramente solubles con unas potencias más alteas que los compuestos altamente solubles o insolubles. Sin embargo, la evidencia es inadecuada para concluir que compuestos específicos de cromo hexavalente no son carcinogénicos. Más aún, los diseños de los estudios no era suficientes para estimar cuantitativamente potencias comparativas (Ex. 44-5, p. 15).

La infusión en el tracto respiratorio de compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles en ratas – OSHA está de acuerdo en que los estudios de implantación intrabronquial e intratraqueal en

animales proveen evidencia persuasiva de que los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles son más carcinogénicos que los compuestos de Cr(VI) altamente solubles. Como se mencionó previamente, estos estudios proveen información útil relacionados con la carcinogenicidad relativa de diferentes compuestos de Cr(VI) una vez se descargan y se depositan en el tracto respiratorio. Por ejemplo, un estudio examinó la carcinogenicidad de sobre veinte diferentes compuestos de Cr(VI) en ratas, abarcando una amplia gama de solubilidades, bajo las mismas condiciones experimentales en el órgano de referencia relevante en los humanos (i.e. tracto respiratorio) luego de la administración in vivo (Ex. 11-2). Una sola administración de cada compuesto de prueba de Cr(VI) fue instilado en el bronquio izquierdo inferior de aproximadamente 100 ratas. Los resultados fueron dramáticos. Aproximadamente 50 y 25 por ciento de las ratas que reciben los cromatos de estroncio y calcio, respectivamente, que son ligeramente solubles, desarrollaron carcinoma broncogénico. Ningún otro compuesto de Cr(VI) produjo más de un cinco por ciento de incidencia de tumores. El dicromato de sodio altamente soluble bajo las mismas condiciones experimentales causaron carcinoma broncogénico en una sola rata.

La potencia relativamente más alta del cromato de calcio ligeramente soluble en comparación con el altamente soluble dicromato de sodio se confirmó en otro estudio en el cual cada compuesto de prueba se introdujo en un nivel bajo de dosis (i.e., 0.25 mg/kg) en la tráquea de 80 ratas cinco veces a la semana durante 30 meses (Ex. 11-7). Utilizando este protocolo experimental, 7.5 por ciento de los animales tratados con cromato de calcio ligeramente soluble desarrollaron adenomas bronquioalveolares mientras que ninguna de las ratas tratadas con dicromato de sodio altamente soluble desarrolló tumores. La incidencia de tumores en este nivel de dosis más bajo ocurrió en ausencia de patología pulmonar seria y se cree que refleja el potencial tumorigénico de los dos compuestos de Cr(VI) en exposiciones en el lugar de trabajo de interés para OSHA. Por otra parte, un nivel de dosis cinco veces mayor que causó daño severo e inflamación crónica en los pulmones de las ratas, produjo una incidencia de tumores similar de 15 por ciento en ratas tratadas con cromato de calcio y de sodio. OSHA, así como los autores del estudio, cree que la respuesta posterior al tumor con el nivel de dosis más alto no resultó de la interación directa de Cr(VI) con genes celulares, pero, en su lugar, era primordialmente impulsada por la hiperplasia celular de manera secundaria al daño considerable al tejido pulmonar. Boeing también parece atribuir este resultado a daños a los tejidos, indicando que "la mayoría de los tumores se encontraron en áreas de inflamación y cicatrización crónica, sugiriendo un efecto que es secundario al daño en los tejidos" (Ex. 38-106-2, p. 21).

OSHA no está de acuerdo con algunas interpretaciones de estudios realizados por Boeing en apoyo a su postura de que los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles no son más carcinogénicos que el Cr(VI) altamente soluble. Por ejemplo, Boeing reclama que no puede confiarse en los experimentos de implantación intrabronquial debido a que los resultados no corresponden con los hallazgos de estudios de inhalación en animales (Ex. 38-106-2, p. 24-25). El fundamento primario para la comparación de Boeing fueron dos pruebas biológicas en roedores que informaron una incidencia de tumores por la inhalación de diferentes compuestos de Cr(VI) (Exs. 10-8; 10-11). En un estudio, sobre 200 ratones inhalaron polvo de cromato de calcio ligeramente soluble durante cinco horas al día, cinco días a la semana por aproximadamente dos años (Ex. 10-8). En el otro estudio, 19 ratas inhalaron un aerosol líquido de dicromato de sodio acuoso virtualmente en todo momento durante 22 horas al día, siete días a la semana, por dieciocho meses (Ex. 10-11). Los dos estudios informaron una incidencia similar de tumores a pesar de la menor dosis total semanal de Cr(VI) de dicromato de sodio en el segundo estudio. OSHA cree que los protocolos experimentales vastamente diferentes

empleados en estos estudios no permiten una comparación legítima de potencia carcinogénica entre los compuestos de Cr(VI). Primeramente, las cepas de ratones y ratas pueden diferir en su susceptibilidad a tumores pulmonares inducidos por químicos. Segundo, la proporción de Cr(VI) respirable puede diferir entre un aerosol líquido de niebla acuosa de dicromato de sodio y partículas en aerosol de particulas sólidas de cromato de calcio suspendidas en aire. Tercero, la oportunidad de despejar el Cr(VI) indudablemente diferirá entre una dosis de Cr(VI) inhalada casi continuamente (e.g., 22 horas por día, siete días a la semana) e inhaló intermitentemente (e.g., cinco horas al día, cinco días a la semana) durante el transcurso de una semana. Se puede esperar que las variables experimentales tengan una mayor influencia en la respuesta de tumores y, por lo tanto, opacará una verdadera comparación de la potencia carcinogénica. Boeing reconoce que "estos estudios de [inhalación] utilizaron protocolos muy diferentes y no son directamente comparables" (Ex. 38-106-2, p.24). Por otra parte, se encontró que los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles causa una mayor incidencia de tumores pulmonares que los compuestos de Cr(VI) altamente solubles en dos estudios independientes en los cuales los compuestos de prueba se instilaron bajo el mismo régimen de dosis en los mismos roedores modelo en investigación específicamente diseñado para evaluar el potencial relativo de Cr(VI) (Exs. 11-2; 11-7). Por lo tanto, OSHA cree que cualquier falta aparente de correspondencia entre la inhalación animal y los estudios de inhalación se debe a una inhabilidad para comparar datos de inhalación de protocolos experimentales vastamente diferentes y no deben disminuir la relevancia de los hallazgos de instilación.

Estudios epidemiológicos de compuestos de Cr(VI) ligeramente soluble

Boeing también argumentó que la mayor potencia carcinogénica experimentada por ratas a las que se instiló intrabronquialmente con cromatos ligeramente solubles en comparación con ratas a las que se instiló compuestos de Cr(VI) altamente solubles e insolubles en agua "no corresponden cualitativamente con el cáncer pulmonar observado en la exposición ocupacional" (Ex. 38-106-2, p. 21). Varios otras partes concernientes de la industria no concuerdan. Al explicar la mortandad excesiva por cáncer pulmonar entre los trabajadores de producción de pigmentos, CPMA comentó que:

Los pigmentos de cromato de plomo [insolubles en agua] deben diferenciarse de los aditivos inhibidores de corrosión de cromato de zinc [ligeramente solubles], que consistentemente se ha demostrado en varios estudios que son carcinogénicos. Cuando las exposiciones a cromato de plomo [insoluble en agua] y el cromato de zinc [ligeramente soluble] ocurren simultáneamente, parece haber un riesgo de cáncer significativo. Sin embargo, cuando solamente los pigmentos de cromato de plomo son la fuente de exposición a cromo, nunca se ha encontrado una respuesta significativa de cáncer (Ex. 38-205, p. 91).

Al explicar la mortandad excesiva por cáncer pulmonar entre los trabajadores de producción de cromato en las cohortes de Gibb y Luippold, el Instituto de Investigación de Energía Eléctrica ("Electric Power Research Institute") indica que:

Una importante distinción es que los trabajadores de la histórica industria de la producción de cromatos estuvieron expuestos a formas escasamente solubles de cromato de calcio en la mezcla del tostado, que se reconoce que tienen mayor potencial carcinogénico en comparación a formas solubles de Cr(VI) a base de estudios de implantación en animales (Ex. 38-8, p. 12).

Deborah Proctor de Exponent también testificó:

Varios estudios de cohortes de trabajadores de producción de cromato han demostrado que el riesgo de cáncer excesivo se reduce cuando se añade menos cal a la mezcla del tostado, reduciendo la exposición del trabajador a los compuestos escasamente solubles de cromato de calcio" (Ex. 40-12-5).

OSHA entiende que no hay mérito en los comentarios anteriores de que la exposición en el lugar de trabajo a compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles pueden haber contribuido a una mayor mortandad por cáncer pulmonar tanto en lo trabajadores de pigmentos que producen pigmentos mezclados de pigmentos de cromato de zinc y de plomo, así como trabajadores de producción de cromato expuestos a cromato de calcio de procesos de producción altos en cal en los años 30 y 40. Otros factores, como una mayor exposición a Cr(VI), probablemente también contribuirían a una mayor mortandad por cáncer pulmonar observada en estas cohortes. En cualquier caso, estos hallazgos epidemiológicos sustentan el argumento de Boeing de que los hallazgos epidemiológicos son inconsistentes con los resultados de estudios de implantación intrabronquial en animales (Ex. 38-106-2, p. 26).

Despejamiento, retención y disolución de compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles en los pulmones—Boeing argumenta que los experimentos en animales que examinaron la absorción, distribución y excreción de compuestos de Cr(VI) después de la instilación intratraqueal de compuestos de Cr(VI) en ratas no muestra que el Cr(VI) altamente soluble se despeja más rápidamente o se retiene en los pulmones por períodos más cortos que los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles (Ex. 38-106-2, p. 18-19). Los resultados de un estudio encontraron que mayores cantidades de cromato de plomo insoluble en agua se retuvieron en los pulmones de las ratas durante 30 minutos y a los 50 días después de la instilación que para el cromato de sodio altamente soluble o cromato de zinc ligeramente soluble (Ex. 35-56). Aunque los autores concluyeron que el cromato de zinc ligeramente soluble se absorbía más lentamente en los pulmones que el cromato de sodio, que es altamente soluble, la secreción y distribución del cromo que se absorbe de las instilaciones de cromato de zinc y de sodio fue similar. Más aún, hubo poca diferencia en las cantidades de zinc y cromato de sodio retenidas por los pulmones en los dos extremos del período (e.g., 30 minutos y 50 días) que se miden en el estudio. OSHA concuerda con Boeing en que estos hallazgos indican un despejamiento más lento y mayor retención de cromato de plomo insoluble en agua relativo a cromato de sodio altamente soluble, pero no en el caso del cromato de zinc ligeramente soluble. Un despejamiento más lento y un mayor tiempo de estadía en los pulmones generalmente mejorará el potencial carcinogénico, presumiendo otras variables dosimétricas, como la acumulación en los pulmones, la concentración de Cr(VI) en la superficie de las células pulmonares y la disociación en iones de cromato no tienen cambios.

Boeing afirma que un estudio de disociación de cromato de estroncio de la capa de agarre de pintura contradice la noción de que los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles tienen mayor probabilidad que los altamente solubles de concentrarse y disasociarse en la superficie de las células pulmonares (Ex. 38-106-2, p. 25). Esta investigación experimental encontró que aproximadamente un 75 y 85 por ciento de cromato de estroncio contenido en las partículas de revestimientos de capas de agarre para superficies de metal fue solubilizado en agua luego de una y 24 horas, respectivamente (Ex. 31-2-1). Las partículas de las capas de agarre se generaron utilizando una pistola rociadora de alto volumen y baja presión de acuerdo con las especificaciones del manufacturero, y se recopilaron en tubos captores de agua. Los autores concluyen que sus estudios demostraron que la disociación de cromato de las partículas de las

capas de agarre en el fluido acuoso que forra las células pulmonares estaría modestamente obstruida en relación con los aerosoles de Cr(VI) altamente solubles en agua.

La disociación más lenta del compuesto de Cr(VI) ligeramente soluble, cromato de estroncio, explica posiblemente su mayor carcinogenicidad en estudios de implantación en animales. La 'modesta obstrucción' permite el cromato no disociado para lograr concentraciones más altas en la superficie de las células pulmonares, facilitando el transporte de cromatos hacia la célula. La dispersión no obstruida e instantánea de cromatos altamente solubles en agua en el fluido acuoso que forra el tracto respiratorio es menos probable que logre una concentración alta de cromatos en la membrana de las células pulmonares. OSHA cree que los resultados del estudio anterior sustentan, pero no contradicen que el Cr(VI) ligeramente soluble puede llevar a una mayor captación de cromo en las células pulmonares que la de compuestos de Cr(VI) altamente solubles.

En resumen, compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles han causado consistentemente una mayor incidencia de tumor pulmonar en estudios de instilación en animales específicamente diseñados para examinar la potencia carcinogénica comparativa en el tracto respiratorio. La mayor actividad carcinogénica de Cr(VI) ligeramente soluble es consistente con estudios celulares que indican que una disociación de cromato en cercana proximidad a la superficie de las células pulmonares puede ser un aspecto crucial para la captación eficiente de iones de cromato. Esto se logra mejor probablemente mediante compuestos de Cr(VI) que tienen una solubilidad en agua intermedia que con Cr(VI) altamente soluble en agua, que se disuelve y difunde rápidamente en las capas acuosas de fluido que revisten el tracto respiratorio. La mayor carcinogenicidad de Cr(VI) ligeramente soluble puede contribuir, junto con exposiciones elevadas de Cr(VI) en el lugar de trabajo, a una mayor mortandad por cáncer pulmonar en ciertas cohortes ocupacionales expuestas a formas ligeramene solubles de Cr(VI) y otras formas de Cr(VI). Los protocolos de estudio vastamente diferentes empleados en los pocas pruebas biológicas de inhalación en animales no permiten una comparación válida de la incidencia de tumores pulmonares entre compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles y altamente solubles.

b. Resumen de carcinogenicidad de Cr(VI)

Luego de considerar cuidadosamente toda la evidencia epidemiológica, mecanística y en animales presentada en los expedientes de reglamentación, OSHA considera todos los compuestos de Cr(VI) como agentes capaces de inducir carcinogénesis a través de un modo genotóxico de acción. Esta postura es consistente con los hallazgos de IARC, EPA y ACGIH que clasifican los compuestos de Cr(VI) como carcinogénicos humanos conocidos o confirmados. A base de la anterior evidencia experimental y en animales, OSHA cree que los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles es probable que muestren un mayor grado de carcinogenicidad que el Cr(VI) altamente soluble o insoluble en agua cuando la misma dosis se lleva a células de referencia cruciales en el tracto respiratorio del trabajador expuesto. En su evaluación de diferentes compuestos de Cr(VI), ACGIH recomendó límites de exposición ocupacional más bajos para el cromato de estroncio ligeramente soluble (TLV de 0.5 $\mu g/m^3$) y cromato de calcio (TLV de 1 $\mu g/m^3$) que para las formas insolubles (TLV de 10 $\mu g/m^3$) o formas solubles (TLV de 50 $\mu g/m^3$) en agua de Cr(VI) a base de estudios de instilación en animales, citados anteriormente. Mientras que estos estudios de instilación en animales son útiles para la identificación de riesgos y las determinaciones cualitativas de potencia relativa, no pueden utilizarse para determinar un estimado cuantitativo confiable de riesgo para trabajadores humanos que respiran estos cromatos durante exposición ocupacional. Esto era debido al uso de un número inadecuado de

niveles de dosis (e.g., nivel de una sola dosis) o una ruta de administración menos apropiada (e.g., instilación traqueal).

No está claro en los estudios celulares o en animales si el potencial carcinogénico de los compuestos de Cr(VI) insolubles en agua se esperaría que fuera mayor o menor que el de Cr(VI) altamente soluble en agua. Sin embargo, se encontró que un mayor porcentaje de cromato de plomo insoluble en agua permanece en los pulmones de ratas por períodos mayores que el cromato de sodio soluble en agua al administrarse intratraquealmente en dosis similares (Ex. 35-56). Dado que el cromato de plomo insoluble en agua puede persistir durante largos períodos en los pulmones y aumentar los niveles intracelulares de Cr y dañar el ADN en las células pulmonares humanas en dosis bajas (e.g., 0.1 $\mu g/cm^2$), OSHA cree que a base de la evidencia científica discutida anteriormente es razonable considerar el Cr(VI) insoluble en agua como de similar potencial carcinogénico que los compuestos de Cr(VI) altamente solubles. No se incluyó evidencia científica convincente en los expedientes que mostrara que el cromato de plomo es de menor carcinogenicidad que los compuestos de cromato altamente solubles.

C. Efectos respiratorios no relacionados con cáncer

Las siguientes secciones describen la evidencia de la literatura sobre irritación nasal, ulceraciones nasales, perforaciones nasales, asma y bronquitis luego de la exposición por inhalación a compuestos de Cr(VI) solubles en agua. La evidencia claramente demuestra que los trabajadores pueden desarrollar desmejoramientos del sistema respiratorio (irritación nasal, ulceraciones nasales, perforación nasal y asma) luego de exposición en el lugar de trabajo a compuestos de Cr(VI) por debajo del PEL previo.

Resulta muy claro por la evidencia de que los trabajadores pueden desarrollar irritación nasal, ulceraciones de tejidos nasales y perforaciones del tabique nasal en niveles de exposicioens ocupacionales en o por debajo del PEL actual de 52 $\mu g/m^3$. Sin embargo, no está claro cuáles son los niveles de exposición que conducirían al desarrollo de asma o bronquitis ocupacional.

1. Irritación nasal, ulceraciones en tejidos nasales y perforaciones del tabique nasal

La exposición ocupacional a Cr(VI) puede resultar en ulceraciones en tejidos nasales y perforaciones del tabique nasal. El tabique nasal separa los orificios de la nariz y está compuesto de una delgada banda de cartílago. El tejido de la nariz consiste de una membrana mucosa superyacente conocida como la mucosa. La lesión inicial luego de la exposición a Cr(VI) se caracteriza por inflamación local o un enrojecimiento de la mucosa afectada, que puede más adelante conducir a una atrofia. Esto puede progresar hasta una ulceración de la capa de mucosa ante una exposición prolongada (Ex. 35-1; Ex. 7-3). Si la exposición no continúa, se detendrá la progresión de la úlcera y puede formarse una cicatriz. Si el daño al tejido es suficientemente severo, puede resultar en una perforación del tabique nasal, algunas veces denominada como agujero crómico. Los individuos con perforaciones nasales pueden experimentar una escala de señales y síntomas, como un sonido silbante, sangrado, descarga nasal e infección. Algunos individuos pueden experimentar efectos perceptibles.

Varios estudios de cohorte y transversales han descrito lesiones nasales por exposición en aire a Cr(VI) en varias facilidades de enchapado galvanizado y producción de cromo. La mayoría de estos estudios han sido revisados por el perfil toxicológico para el cromo de la Agencia para el Registro de substancias tóxicas y enfermedades del Centro para el control de enfermedades

("Center for Disease Control's Agency for Toxic Substances and Disease Registry") (ATSDR) (Ex. 35-41). OSHA revisó los estudios resumidos en el perfil, llevó a cabo su propia búsqueda de publicaciones y evaluó estudios y comentarios sometidos a los expedientes de reglamentación. En su evaluación, OSHA tomó en consideración el régimen de exposición y las condiciones experimentales bajo las cuale se lleva a cabo el estudio, incluyendo niveles de exposición, duración de la exposición, número de animales y la inclusión de grupos de control apropiados. Los estudios no se incluyeron si no contribuyeron al peso de la evidencia sea por documentación inadecuada o debido a calidad deficiente. Esta sección solamente cubre algunos de los estudios y revisiones clave. OSHA también ha identificado dos informes de caso que demuestran el desarrollo de irritación nasal y perforaciones del tabique nasal y estos informes de caso también están resumidos. Un informe de caso muestra cómo un trabajador puede desarrollar perforaciones nasales por contacto directo (i.e., tocándose la superficie interior de la nariz con dedos contaminados).

Lindberg y Hedenstierna examinaron los síntomas y efectos respiratorios en 104 electroenchapadores suecos (Ex. 9-126). De los 104 electroenchapadores, 43 fueron expuestos a ácido crómico por inhalación. Los restantes 61 fueron expuestos a una mezcla de ácido crómico y ácido nítrico, ácido hidroclórico, ácido bórico, níquel y sales de cobre. Los trabajadores fueron evaluados por síntomas respiratorios, alteraciones en la condición del tejido nasal y la función pulmonar. Se pidió a todos los trabajadores que llenaran un cuestionario detallado sobre su historial de síntomas y funciones respiratorias. Los médicos llevaron a cabo inspecciones de los pasajes nasales de cada trabajador. Se administró una prueba de función pulmonar a los trabajadores para evaluar la función pulmonar. Para los 43 trabajadores expuestos exclusivamente al ácido crómico, la mediana del período de exposición fue de 2.5 años, variando de 0.2 a 23.6 años. Los trabajadores se dividieron en dos grupos; un grupo de baja exposición (19 trabajadores expuestos a niveles promedio calculados en períodos de ocho horas por debajo de 2 $\mu g/m^3$) y un grupo de alta exposición (24 trabajadores expuestos a niveles promedio calculados en períodos de ocho horas sobre 2 $\mu g/m^3$). El muestreo personal de aire se llevó a cabo en 11 trabajadores durante toda una semana en estaciones cercanas a los baños de cromo para evaluar las exposiciones pico y las variaciones en la exposición en días diferentes durante la semana. Diecinueve empleados de oficina que no estuvieron expuestos a Cr(VI) se utilizaron como controles para síntomas de nariz y garganta y 119 mecánicos automotrices (que no eran pintores o soldadores de autos) cuya función pulmonar había sido evaluada mediante técnicas similares a las usadas en trabajadores expuestos a Cr(VI) se utilizaron como controles para la función pulmonar.

Los investigadores informaron ulceraciones en tejidos nasales y perforaciones del tabique nasal en un grupo de trabajadores expuestos a ácido crómico como Cr(VI) en una exposición pico que variaba de 20 $\mu g/m^3$ a 46 $\mu g/m^3$. La prevalencia de ulceraciones/perforaciones era estadísticamente mayor que en el grupo de control. De los 14 individuos en el grupo de exposición de 20-46 $\mu g/m^3$, 7 desarrollaron ulceraciones nasales. Además de las ulceraciones nasales, 2 de los 7 también tuvieron perforaciones nasales. Tres individuos adicionales en este grupo desarrollaron perforaciones nasales ante la ausencia de ulceraciones. Ninguno de los 14 trabajadores en el grupo de exposición de 20-46 $\mu g/m^3$ se informó que tuvieran atrofia de los tejidos nasales ante la ausencia de ulceración o perforación más seria.

En niveles de exposición promedio de 2 $\mu g/m^3$ a 20 $\mu g/m^3$, la mitad de los trabajadores se quejaron de "nariz constantemente goteando", "nariz congestionada o "con mucho para sacudir". (Los autores no proveen detalles sobre cada querella). Atrofia del tejido nasal, en ausencia de

ulceraciones o perforaciones, se observó en el 66 por ciento de los trabajadores expuestos ocupacionalmente (8 de 12 sujetos) a niveles pico relativamente bajos que varían de 2.5 μg/m^3 a 11 μg/m^3. Nadie expuesto a niveles por debajo de 1 μg/m^3 (promedio calculado en tiempo, TWA) se quejó de síntomas respiratorios o desarrolló lesiones.

Los autores también informaron que en los trabajadores expuestos, tanto la capacidad vital forzada y el volumen expirado forzado en un segundo se redujeron en 0.2 L, al compararse con los controles. El flujo expiratorio forzado medio disminuyó en 0.4 L/segundo del lunes en la mañana a jueves en la tarde en trabajadores expuestos a ácido crómico como Cr(VI) en niveles diarios promedio de TWA de 2 μg/m^3 o más. Los efectos fueron pequeños, no fuera de la escala normal y la transitoria. Los trabajadores se recuperaron de los efectos luego de dos días. No había diferencia entre el grupo de control y el grupo expuestos después del fin de semana. Los trabajadores expuestos a niveles más bajos (2 μg/m^3 o menos, TWA) no mostraron cambios significativos.

Kuo *et al.* evaluaron las ulceraciones y perforaciones del tabique nasal en 189 electroenchapadores en 11 fábricas de enchapado galvanizado (tres fábricas utilizaron ácido crómico, seis fábricas usaron níquel-cromo, y dos fábricas utilizaron zinc) en Taiwan (Ex. 35-10). De los 189 trabajadores, 26 utilizaron Cr(VI), 129 utilizaron níquel-cromo y 34 utilizaron zinc. El grupo de control consistió de electroenchapadores que utilizaron níquel y zinc. Se pidió a todos los trabajadores que llenaran un cuestionario y fueron sometidos a una examinación nasal, incluyendo una prueba de función pulmonar por un otorrinolaringólogo certificado. Los autores determinaron que el 30% de los trabajadores (8/26) que usaron ácido crómico desarrollaron perforaciones y ulceraciones del tabique nasal y 38% (10/26) desarrollaron úlceras en el tabique nasal. Utilizando la prueba de extensión de Mantel para tendencias, los autores también encontraron que los electroenchapadores de cromo tuvieron una mayor probabilidad de desarrollar úlceras y perforaciones en comparación con los trabajadores de enchapado galvanizado que utilizaron níquel-cromo y zinc. Los resultados del muestreo personal de Cr(VI) en aire indica los niveles más altos (32 μg/m^3, 35 μg/m^3, variando de 0.1 μg/m^3-119 μg/m^3) cerca de los tanques de enchapado galvanizado de las fábricas de enchapado galvanizado de Cr(VI) (Ex. 35-11). Niveles de muestreo personal mucho más bajos fueron informados en las "otras zonas del área de manufactura" y en el "área administrativa" (TWA 0.16 0.10 μg/m^3) de la planta de enchapado galvanizado de Cr(VI). La duración del muestreo no se indicó. Las pruebas de funcionamiento pulmonar mostraron que los electroenchapadores de Cr(VI) han disminuido significativamente la capacidad vital forzada y el volumen expiratorio forzado en comparación con otros grupos de exposición.

Cohen *et al.* examinó los síntomas respiratorios de 37 electroenchapadores luego de la exposición por inhalación al ácido crómico (Ex. 9-18). La longitud media de empleo para los 37 electroenchapadores fue 26.9 meses (varía de 0.3 a 132 meses). Quince trabajadores empleados en otras partes de la planta fueron escogidos al azar para el grupo de control (duración media del empleo fue 26.1 meses; varía de 0.1 a 96). Se pidió a todos los trabajadores que completaran un cuestionario sobre su historial respiratorio y para proveer detalles sobre sus síntomas. Se pidió a todos los trabajadores que completaran un cuestionario sobre su historial respiratorio y que suministraran detalles sobre sus síntomas. Un otorinolaringólogo entonces examinó los pasajes nasales de cada individuo e identificó ulceraciones y perforaciones. Las muestras de aire para medir Cr(VI) se recopilaron para los electroenchapadores. Los resultados del muestreo de aire de ácido crómico como concentraciones de Cr(VI) para los electroenchapadores fue una media de 2.9 μg/m^3 (varía de

indetectable a 9.1 μg/m^3). Los autores encontraron que 95% de los electroenchapadores desarrollaron cambios patológicos en la mucosa nasal. Treinta y cinco de los 37 trabajadores que laboraron por más de un año tenían daños a los tejidos nasales. Ninguno de estos trabajadores informó alguna experiencia de trabajo previa que involucrara exposición a Cr(VI). Cuatro trabajadores desarrollaron perforaciones nasales, 12 trabajadores desarrollaron úlceras y escascaramiento de la mucosa septal, 11 trabajadores desarrollaron decoloración de la mucosa septal y ocho trabajadores desarrollaron erosión llana de la mucosa septal. El grupo de control consistió de 15 trabajadores que no estuvieron expuestos a Cr(VI) en la planta. Todos excepto uno tenían una mucosa nasal normal. El único individuo con un hallazgo anómalo se descubrió que había tenido una exposición previa a Cr(VI) mientras trabajaba en una operación de manufactura de prendas como un entintador de telas durante tres años. Además de la exposición en aire, los autores observaron empleados que frecuentemente se limpiaban las caras y se urgaban la nariz con las manos y dedos contaminados. Muchos no utilizaron equipo de protección alguno, como guantes, gafas o trajes de trabajo.

Lucas y Kramkowsi realizó una evaluación de riesgos de salud (HHE) en 11 enchapadores de cromo en una facilidad de enchapado galvanizado industrial (Ex. 3-84). Los electroenchapadores trabajaron por cerca de 7.5 años en promedio. Los médicos evaluaron a cada trabajador para cicatrices por agujeros crómicos, ulceración del tabique nasal, infección de la mucosa nasal, enrojecimiento nasal, tabique nasal perforado y sibilancia.

Diecisiete muestras de aire para exposición de Cr(VI) se recopilaron en el área de cromo. Las concentraciones de Cr(VI) en aire varió de 1 a 20 μg/m^3, con un promedio de 4 μg/m^3. Además de la exposición en aire, los autores observaron a trabajadores que estaban expuestos a Cr(VI) por contacto directo "entre nariz y manos", como tocarse la nariz con las manos contaminadas. Cinco trabajadores tenían mucosa nasal que se había infectado, dos trabajadores tenían ulceraciones en el tabique nasal, dos trabajadores tuvieron cicatrización atrófica (el autor no brindó una explicación), posiblemente indicativo de la presencia de pasadas ulceraciones y cuatro trabajadores tuvieron perforaciones en el tabique nasal.

Gomes evaluó a 303 empleados de 81 operaciones de enchapado galvánico en Sao Paulo, Brasil (Ex. 9-31). Los resultados mostraron que más de dos terceras partes de los trabajadores tuvieron ulceraciones y perforaciones del tabique nasal luego de la exposición a ácido crómico en niveles mayores de 100 μg/m^3, pero menores de 600 μg/m^3 (duración exacta de la exposición no se indicó). Estos efectos se observaron dentro del primer año de empleo.

Lin *et al.* examinó perforaciones y ulceraciones del tabique nasal en 79 trabajadores de enchapado galvanizado de siete diferentes fábricas de enchapado galvanizado de cromo en Taipei, Taiwan (Ex.35-13). Los resultados mostraron seis casos de perforaciones del tabique nasal, cuatro con formación de cicatrices y 38 casos de ulceraciones del tabique nasal luego de la exposición por inhalación al ácido crómico. El muestreo de aire cerca de los tanques de enchapado galvanizado tuvieron la escala más alta de ácido crómico como Cr(VI) (media de 28 μg/m^3; varía de 0.7 a 168.3 μg/m^3). Además de las exposiciones en aire, los autores también observaron contacto directo "entre mano y nariz" donde los trabajadores se colocaron dedos contaminados en la nariz. Los autores atribuyeron el alto número de casos a deficientes prácticas de higiene industrial en las facilidades. Cinco de las siete fábricas no tenían sistemas de ventilación adecuados en funcionamiento. Los trabajadores no utilizaron ningún PPE, incluyendo respiradores.

Bloomfield y Blum evaluó los daños a tejidos nasales y perforaciones del tabique nasal en 23 trabajadores en seis plantas de enchapado galvanizado de cromo (Ex. 9-13). Encontraron que la exposición diaria al ácido crómico como Cr(VI) a niveles de 52 $\mu g/m^3$ o más puede conducir a daños al tejido nasal. Tres trabajadores desarrollaron ulceraciones nasales, dos trabajadores tuvieron perforaciones nasales, nueve trabajadores tuvieron sangrados nasales y nueve trabajadores tuvieron mucosa inflamada.

Kleinfeld y Rosso encontró que siete de nueve electroenchapadores de cromo tenían ulceraciones en el tabique nasal (Ex. 9-41). Los nueve trabajadores fueron expuestos a ácido crómico como Cr(VI) por inhalación en niveles que variaron de 93 $\mu g/m^3$ a 728 $\mu g/m^3$. La duración de la exposición varió de entre dos semanas a un año. Las ulceraciones en el tabique nasal se observaron en algunos trabajadores que habían sido empleados durante solamente un mes.

Royle, utilizando respuestas de un cuestionario de 997 electroenchapadores británicos expuestos a ácido crómico, informaron un aumento significativo en la prevalencia de ulceraciones nasales. La prevalencia aumentó mientras más prolongada era la exposición del trabajador al ácido crómico (e.g., de 14 casos con exposición menor a un año hasta 62 casos con exposición mayor de cinco años) (Ex. 7-50). En todos menos dos casos, las muestras de aire revelaron concentraciones de ácido crómico de 0.03 mg/m^3 (i.e., 30 $\mu g/m^3$).

Gibb *et al.* informó irritaciones nasales, sangrado del tabique nasal, ulceraciones y perforaciones del tabique nasal entre una cohorte de 2,350 trabajadores de producción de cromo en una planta de Baltimore (Ex. 31-22-12). Se provee una descripción en detalle en la sección V.B. sobre efectos del cáncer en la salud de este preámbulo. Los autores encontraron que más del 60 por ciento de la cohorte había experimentado ulceraciones e irritaciones nasales y que los trabajadores desarrollaron estos efectos dentro de los primeros tres meses luego de haber sido reclutados (mediana). Gibb *et al.* encontró que la exposición anual media al Cr(VI) durante el primer diagnóstico de tabique nasal irritado y/o ulcerado fue 10 $\mu g/m^3$. Aproximadamente 17% de la cohorte informó perforaciones nasales. A base de datos históricos, los autores creen que los hallazgos nasales son atribuibles a exposición al Cr(VI).

Gibb *et al.* también utilizó un modelo de riesgo proporcional para evaluar la relación entre la exposición a Cr(VI) y la primera ocurrencia de cada uno de los hallazgos clínicos. Los datos sobre Cr(VI) se entraron al modelo como una variable dependiente del tiempo. Otras variables explicativas eran el año calendario de reclutamiento y la edad de reclutamiento. Los resultados del modelo indicaron que la exposición a Cr(VI) estaba asociada con la ocurrencia de ulceraciones en el tabique nasal ($p = 0.0001$). La falta de una asociación entre la exposición de Cr(VI) en aire y la perforación nasal y sangrado en el tabique nasal puede reflejar el hecho de que las concentraciones de Cr(VI) utilizadas en el modelo representan promedios anuales para el trabajo, en el cual el trabajador estuvo involucrado al momento de los hallazgos, en lugar de un promedio a corto plazo. Los promedios anuales no inciden como factores en fluctuaciones de día a día o en episodios de ocurrencias extremas. También, el autor entendió que unas deficientes prácticas de mantenimiento e higiene pueden haber contribuido a estos efectos en la salud, así como concentraciones en aire de Cr(VI).

A base de su modelo de riesgo, Gibb *et al.* estimó los riesgos relativos para ulceraciones del tabique nasal aumentarían 1.2 por cada 52 μg de aumento de Cr(VI)/m^3 en niveles de Cr(VI) en aire. Encontraron una reducción en la incidencia de hallazgos nasales en los años posteriores. Encontraron que trabajadores de los años anteriores que no utilizaron PPE alguno tenían un

mayor riesgo de desarrollar problemas respiratorios. Ellos creen que la reducción en ulceraciones se debía posiblemente a un uso incrementado de respiradores y de vestimenta de protección y prácticas mejoradas de higiene industrial en la facilidad.

El Servicio de Salud Pública de Estados Unidos llevó a cabo un estudio de 897 trabajadores de producción de cromo en siete plantas de producción de cromatos a principios de los años 50 (Ex. 7-3). Los hallazgos de este estudio se utilizaron en parte como una justificación para el PEL actual de OSHA. Los trabajadores estuvieron expuestos por inhalación a varios cromato y compuestos de bicromato solubles en agua. La exposición media total de los trabajadores fue un TWA de 68 $\mu g/m^3$. De los 897 trabajadores, se encontró que el 57% (o 509 trabajadores) tenían perforaciones del tabique nasal. Se observaron perforaciones en el tabique nasal aún en trabajadores durante su primer año en el trabajo.

Los informes de casos proveen evidencia adicional de que la exposición en aire y el contacto directo "entre mano y nariz" con compuestos de Cr(VI) conducen al desarrollo de irritación nasal y perforaciones del tabique nasal.

Por ejemplo, un hombre de 70 años de edad desarrolló irritación nasal, incrustación y perforación luego de una contínua exposición diaria por inhalación a trióxido de cromo (las dosis no se habían especificado, pero es muy probable que fueran altas dada la naturaleza de sus deberes). Este individuo inhaló trióxido de cromo diariamente, colocando su cara directamente sobre un recipiente de enchapado galvanizado. Trabajó en esta capacidad desde 1934 hasta 1982. Su síntomas continuaron empeorando después de que terminara de trabajar. Para 1991, había desarrollado grandes perforaciones en el tabique nasal y estenosis (o constricción) de ambos orificios nasales por incrustación (Ex. 35-8).

Similarmente, una mujer posicionadora de piezas de 30 años de edad (un trabajador que prepara los artículos antes del enchapado galvanizado uniendo los artículos que se van a enchapar a los portapiezas o marcos) desarrolló una perforación nasal en el tabique de su nariz luego de una contínua exposición (las dosis en este caso no fueron suministradas) a nieblas de ácido crómico. Ella trabajó adyacente al taller de trabajos automatizados de enchapado galvanizado de Cr(VI). También estuvo expuesta a ácido crómico por contacto directo cuando colocó sus dedos contaminados en su nariz. Sus manos se contaminaron mediante el manejo de componentes mojados en los componentes en los procesos de posicionar y desposicionar piezas (Ex. 35-24).

La evidencia de perforaciones del tabique nasal también se ha demostrado en experimentos en animales. Adachi expuso 23 ratones C57BL a ácido crómico por inhalación en concentraciones de 1.81 mg de Cr(VI)/m^3 durante 120 minutos por día, dos veces a la semana y 3.63 mg de Cr(VI)/m^3 por 30 minutos al día, dos días por semana hasta por 12 meses (Ex. 35-26). Tres de los 23 ratones desarrollaron perforaciones en el tabique nasal en el grupo de exposición de doce meses.

Adachi *et al.* también expusieron 50 ratones hembra ICR a ácido crómico por inhalación en concentraciones de 3.18 mg de Cr(VI)/m^3 por 30 minutos al día, dos veces a la semana durante 18 meses (Ex. 35-26-1). Los autores utilizaron un sistema de enchapado galvanizado de cromo miniaturizado para simular procesos de enchapado galvanizado y exposiciones similares al historial de trabajo. Las perforaciones del tabique nasal se encontraron en seis ratons que fueron

sacrificados después de 10 meses de exposición. De los ratones que fueron sacrificados luego de 18 meses de exposición, se encontraron perforaciones del tabique nasal en tres ratones.

2. Asma ocupacional

El asma ocupacional se considera como "una enfermedad caracterizada por limitaciones variables de flujo de aire y/o hiper-respuesta de las vías respiratorias debido a causas y condiciones atribuibles a un ambiente de trabajo en particular y no a estímulos encontrados fuera del lugar de trabajo" (Ex. 35-15). El asma es una enfermedad seria que puede perjudicar los pulmones los pulmones y en algunos casos ser una amenaza para la vida. Los síntomas comunes asociados con el asma incluyen tos fuerte al ejercitarse o al descansar luego de ejercitarse, respiración entrecortada, sibilancia y pecho apretado (Exs. 35-3; 35-6).

Cr(VI) se considera como un sensibilizador de vías respiratorias. Los sensibilizadores de vías respiratorias causan asma a través de una respuesta inmune. El agente sensibilizante inicialmente causa la producción de anticuerpos específicos que se adhieren a las células en las vías respiratorias. La exposición subsiguiente al agente sensibilizante, como Cr(VI), puede provocar un estrechamiento relacionado con la inmunidad en las vías respiratorias y el inicio de inflamación bronquial. Todos los trabajadores expuestos no se tornan sensitivizados a Cr(VI) y el asma solamente ocurre en individuos sensitivizados. No está claro cuáles niveles de exposición ocupacional a compuestos de Cr(VI) conducen a sensitivización de las vías respiratorias o el desarrollo de asma ocupacional.

La evidencia más contundente de asma ocupacional se ha demostrado en cuatro informes de caso. OSHA optó por enfocarse en estos cuatro informes de caso debido a que los datos de otros estudios ocupacionales no implican exclusivamente a Cr(VI). Los cuatro informes de caso tienen en común lo siguiente: (1) El trabajador tiene un historial de exposición ocupacional exclusivamente a Cr(VI); (2) un médico ha confirmado un diagnóstico de que el trabajador tiene síntomas consistentes con asma ocupacional; y (3) el trabajador muestra señales funcionales de restricción de aire (e.g., bajo volumen expiratorio forzado en un segundo o bajo índice pico de flujo expiratorio) ante resistencia bronquial con compuestos de Cr(VI). Estos informes de caso demuestran, a través de pruebas de resistencia, que la exposición a compuestos de Cr(VI) pueden causar respuestas asmáticas. Los otros informes de caso generales a continuación no utilizaron pruebas de resistencia para confirmar que el Cr(VI) es responsable del asma; sin embargo, estos informes provienen de trabajadores similarmente expuestos a Cr(VI) de modo que es probable que el Cr(VI) haya sido un factor contribuyente en el desarrollo de sus síntomas asmáticos.

DaReave informó el caso de un revestidor de pisos de cemento de 48 años de edad que desarrolló asma por inhalar Cr(VI) en aire (Ex. 35-7). Este trabajador había sido expuesto a Cr(VI) como resultado de realizar actividades de revestimiento de pisos de cemento durante más de 20 años. El trabajador se quejó de disnea, respiración entrecortada y sibilancia luego del trabajo, especialmente luego de trabajar en espacios encerrados. El contenido de Cr(VI) en el cemento era de aproximadamente 12 ppm. Una prueba de resistencia bronquial con dicromato de potasio produjo una disminución de 50% en el volumen expiratorio forzado en un segundo. El médico ocupacional concluyó que la condición asmática del trabajador, activada por la exposición a Cr(VI), causó que el trabajador desarrollara constricción bronquial.

LeRoyer informó el caso de un obrero techador de 28 años de edad que desarrolló asma por respirar polvo mientras se corta material fabricado de concreto corrugado de fibra que contiene Cr(VI) durante nueve años (Ex. 35-12). Este trabajador mostró síntomas como sibilancia, respiración entrecortada, tos, rinitis y dolor de cabeza mientras está laborando. Todas las pruebas cutáneas resultaron negativas. Varias pruebas de resistencia de inhalación fueron realizadas por médicos y se observaron reacciones asmáticas inmediatas luego de la nebulización del dicromato de potasio. Se indicó una reducción (de 20 por ciento) en el volumen expiratorio forzado en un segundo después de la exposición a polvo de fibra de cemento.

Novey *et al*. informó el caso de un trabajador de enchapado galvánico de 32 años de edad que desarrolló asma por trabajar con sulfato de cromo y sales de níquel (Ex. 35-16). Comenzó a experimentar tos, sibilancia y disnea dentro de la primera semana de exposición. Pruebas de resistencia de inhalación por separado, administradas por médicos utilizando sulfato de cromo y sales de níquel, resultaron en reacciones positivas. El trabajador inmediatamente tuvo dificultad para respirar y comenzó a sibilar. Las resistencias causaron el volumen expiratorio forzado en un segundo para disminuir en un 22% y la proporción del volumen expiratorio forzado en un segundo y la capacidad vital forzada para disminuir de 74.5% a 60.4%. El autor cree que el asma bronquial del trabajador fue inducida por inhalar sulfato de cromo y sales de níquel. Se informaron hallazgos similares en un individuo diferente por Sastre (Ex.35-20).

Shirakawa y Morimoto informaron el caso de un trabajador de 50 años que desarrolló asma mientras trabajó en una planta de enchapado galvanizado de metal (Ex. 35-21). La resistencia bronquial por médicos produjo resultados positivos al usar bicromato de potasio, proseguido por una rápida recuperación dentro de cinco minutos, cuando no se dieron exposiciones. El volumen expiratorio forzado del trabajador en un segundo se redujo en un 37% luego de la inhalación de bicromato de potasio. El individuo inmediatamente comenzó a sibilar y toser con disnea y se recuperó sin tratamiento dentro de cinco minutos. El autor cree que el trabajador desarrolló su asma por la inhalación de bicromato de potasio.

Además de los informes de caso que confirman que el Cr(VI) es responsable por el desarrollo de asma mediante el uso de pruebas de resistencia de inhalación, hay varios otros informes de caso de trabajadores expuestos a Cr(VI) que tienen síntomas consistentes con asma donde los síntomas nunca fueron confirmados mediante el uso de pruebas de resistencia de inhalación.

Lockman informó el caso de una mujer de 41 años de edad que estuvo expuesta ocupacionalmente a dicromato de potasio durante el curtido de cuero (Ex. 35-14). El trabajador desarrolló una alergia ocupacional al dicromato de potasio. Esta alergia involucraba tanto la dermatitis de contacto y el asma.

Los médicos consideraron otras pruebas de resistencia utilizando dicromato de potasio como el agente de prueba (i.e., índice pico de flujo expiratorio, volumen expiratorio forzado en un segundo y resistencia a metacolina o por broncodilatador), pero el sujeto ha cambiado de trabajo antes de que los médicos pudieran administrar estas pruebas. Una vez que la persona cambió de trabajo, todos sus síntomas desaparecieron. No se confirmó si la exposición ocupacional a Cr(VI) fue la causa del asma.

Williams informó que un trabajador textil de 23 años de edad que estuvo expuesto ocupacionalmente expuesto a ácido crómico. Trabajó cerca de dos tanques de soluciones de ácido crómico (Ex. 35-23) y emanaciones inhalados mientras camina frecuentemente a través del

cuarto con los tanques. Desarrolló dermatitis de contacto y asma. Él cree que el tanque tenía ventilación deficiente y que era la fuente de las emanaciones. Dejó de trabajar en la compañía textil por consejo de su médico. Luego de irse, sus síntomas mejoraron grandemente. No se realizó ninguna prueba de resistencia bronquial de inhalación para confirmar que el ácido crómico estaba causando sus ataques asmáticos. Sin embargo, como se indica anteriormente, se ha demostrado que la exposición al ácido crómico resulta en asma ocupacional y por lo tanto, es probable que el ácido crómico sea un agente causante del desarrollo de asma.

Park *et al*. informó el caso de cuatro trabajadores que laboraron en varias ocupaciones que involucraban exposición a sulfato de cromo o dicromato de potasio (Ex. 35-18). Dos trabajaron en una fábrica de enchapado galvanizado de metales, uno trabajó en una manufacturera de cemento, y el otro trabajó en construcción. Los cuatro desarrollaron asma. Un individuo tuvo una respuesta positiva a la prueba de estimulación bronquial (con el sulfato de cromo como agente de prueba). Este individuo desarrolló una reacción inmediata, consistiendo de estornudos, tos y disnea, al serle administrado sulfato de cromo como el agente de prueba. El índice pico de flujo expiratorio disminuyó en aproximadamente 20%. Su médico determinó que la exposición a sulfato de cromo estaba contribuyendo a su condición de asma. Otros dos individuos tuvieron reacciones positivas en pruebas cutáneas con sulfato de cromo como el agente de prueba. Dos tuvieron respuestas positivas a pruebas de parche utilizando dicromato de potasio como el agente de la prueba de resistencia. Sólo uno de cuatro fue sometido a pruebas de resistencia bronquial de inhalación (con un resultado positivo para sulfato de cromo) en este informe.

3. Bronquitis

Además de las ulceraciones nasales, perforaciones del tabique nasal y asma, hay también evidencia limitada de informes en la literatura de bronquitis asociada con la exposición a Cr(VI). No está claro cuáles niveles de exposición ocupacional a compuestos de Cr(VI) conducirían al desarrollo de bronquitis.

Royle encontró que 28% (104/288) de electroenchapadores británicos desarrollaron bronquitis ante la exposición por inhalación al ácido crómico, en comparación con 23% (90/299) de los controles (Ex. 7-50). Se consideró que los trabajadores tenían bronquitis si tenían síntomas de tos persistente y producción de flema. En todos los casos de bronquitis, excepto dos, las muestras de aire revelaron ácido crómico en niveles de 0.03 mg/m^3. Se pidió a los trabajadores que completaran cuestionarios para evaluar problemas respiratorios. El auto-informe representa un problema en cuanto a que los síntomas y problemas de salud respiratoria identificados no estaban confirmados médicamente por doctores. Los trabajadores en este estudio creen que desarrollaron bronquitis, pero no es claro por este estudio si el desarrollo de bronquitis fue confirmado por los médicos. También es difícil evaluar los efectos de bronquitis en la salud por ácido crómico de este estudio debido a que los resultados del estudio para los grupos expuestos (28%) y los grupos control (23%) fueron similares.

Alderson *et al*. informó 39 muertes de trabajadores de producción de cromato relacionadas con bronquitis crónica en tres fábricas de producción de cromatos (Bolton, Eaglescliffe y Rutherglen) de entre 1947 a 1977 (Ex. 35-2). No se especificó ni el compuesto específico de Cr(VI) o el alcance o frecuencia con la cual estaban expuestos los trabajadores. Sin embargo, los trabajadores en todas las tres fábricas estuvieron expuestos a cromato de sodio, ácido crómico y cromato de calcio en un momento u otro. Los autores no encontraron un número excesivo de muertes relacionadas con bronquitis en las fábricas de Bolton y Eaglescliffe. En Rutherglen, había

un número excesivo de muertes (31) por bronquitis crónica con una proporción de muertes observadas/esperadas de 1.8 ($p < 0.001$). Es difícil evaluar los efectos en la salud respiratoria de los compuestos de Cr(VI) a través de este estudio, debido a que no habían datos de exposición, datos sobre los hábitos de fumar ni está claro el alcance, duración y cantidad del compuesto específico de Cr(VI) al cual estuvieron expuestos los trabajadores durante el estudio.

Mientras que la evidencia sustenta una relación entre la bronquitis y la exposición a Cr(VI) es limitada, estudios en animales experimentales demuestran que los compuestos de Cr(VI) pueden causar irritación pulmonar, inflamación de los pulmones y posiblemente fibrosis pulmonar bajo varios niveles de exposición. Glaser *et al*. examinaron los efectos de la exposición por inhalación al cromo (VI) en la inflamación pulmonar y la función macrófaga alveolar en ratas (Ex. 31-18-9). Veinte ratas macho TNO-W-74 Wistar de cinco semanas fueron expuestas por inhalación a 25-200 µg Cr(VI)/ m^3 como dicromato de sodio por 28 días o 90 días durante 22 horas al día, siete días a la semana en cámaras de inhalación. Las veinte ratas macho TNO-W-74 Wistar de cinco semanas también sirvieron como controles. Todas las ratas fueron sacrificadas al final del período de exposición por inhalación. El autor encontró que un mayor peso pulmonar en los grupos de 50-200 µg/m^3 después del período de exposición de 90 días. También encontraron que una exposición de 28 días a niveles de 25 y 50 µg/ m^3 resultaron en macrófagos alveolares "activados" con actividades fagocíticas estimuladas. Un efecto más pronunciado en la activación de macrófagos alveolares fue visto durante el período de exposición de 90 días a 25 y 50 µg/ m^3.

Glaser *et al*. expuso de manera contínua 150 ratas macho Wistar de ocho semanas (10 ratas por grupo) mediante inhalación a aerosoles de dicromato de sodio en concentraciones de 50, 100, 200 y 400 µg Cr(VI)/m^3 durante 22 horas por día, 7 días a la semana, para una exposición contínua durante 30 días o 90 días en cámaras de inhalación (Ex. 31-18-11). Mayores cambios en peso pulmonar eran perceptibles aún en niveles tan bajos como 50 y 100 µg Cr(VI)/m^3 luego de las exposiciones de 30 y 90 días. Se observó una significativa acumulación de macrófagos alveolares en los pulmones en todos los grupos de exposición. Ocurrió fibrosis pulmonar en ocho ratas expuestas a 100 µg Cr(VI)/ m^3 o más durante 30 días. Gran parte de la fibrosis pulmonar desapareció luego de que terminara el período de exposición. Bajo 50 µg Cr(VI)/m^3 o más durante 30 días, una alta incidencia de hiperplasia se observó en los pulmones y el tracto respiratorio. La proteína total en el fluido del lavado broncoalveolar (BAL), albúminas en el fluido BAL y deshidrogenasa láctica en fluido BAL fueron significativos en niveles elevados de 200 y 400 µg Cr(VI)/m^3 en los grupos de exposición de 30 días y 90 días (en comparación con el grupo de control). Estas respuestas son indicativas de lesión severa en los pulmones de animales expuestos a niveles de dosis de Cr(VI) de 200 µg Cr(VI)/ m^3 y más. En niveles de 50 y 100 µg Cr(VI)/ m^3, las respuestas son indicativas de inflamación moderada en los pulmones. Los autores concluyeron que estos resultados sugieren que la reacción inflamatoria severa puede conducir a lesiones más crónicas y obstructivas en los pulmones.

4. Resumen

En general, hay evidencia convincente que indica que los trabajadores expuestos a Cr(VI) pueden desarrollar irritación nasal, ulceraciones nasales, perforaciones nasales y asma. También hay cierta evidencia limitada de que la bronquitis puede ocurrir cuando los trabajadores están expuestos a compuestos de Cr(VI) en altos niveles. La mayoría de los estudios involucraron la exposición a compuestos de Cr(VI) solubles en agua. Es muy claro que los trabajadores pueden desarrollar irritaciones nasales, ulceraciones nasales y perforaciones nasales en niveles por

debajo del actual PEL de 52 µg/ m^3. Sin embargo, no es claro cuáles niveles de exposición ocupacional conducen a desórdenes como el asma y la bronquitis.

Existen numerosos estudios en la literatura que indican irritaciones nasales, perforaciones nasales y ulceraciones nasales como resultado de exposición a Cr(VI) por inhalación. También pareciera que el contacto directo entre manos y nariz (i.e., tocando las superficies nasales internas con dedos contaminados) puede contribuir a la incidencia de daño nasal. Además, algunos estudios muestran que los trabajadores desarrollaron estos problemas de salud nasal debido a que no utilizaron ningún equipo de protección personal, incluyendo protección respiratoria. Una ventilación de área y condiciones sanitarias inadecuadas (falta de limpieza, ambiente polvoriento) probablemente contribuyó a los efectos nasales adversos.

Hay varios informes de casos bien documentados en la literatura que describen el asma ocupacional activada específicamente por el Cr(VI) en trabajadores sensibilizados. Todos los trabajadores involucrados que frecuentemente sufren síntomas típicos de asma (e.g., disnea, sibilancia, tos, etc.) mientras trabajan en trabajos que involucran exposición en aire a Cr(VI). En algunos de los informes, un médico diagnosticó asma bronquial activada por Cr(VI) luego de una específica resistencia bronquial con un aerosol de Cr(VI) produjo síntomas característicos y respuestas asmáticas en las vías respiratorias. Varias entidades nacionales e internacionales, como el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional, el Programa Internacional de Seguridad Química de la Organización Mundial de la Salud y el Ejecutivo de Salud y Seguridad del Reino Unido han reconocido el Cr(VI) como un sensibilizante de las vías respiratorias que puede causar asma ocupacional. A pesar del generalizado reconocimiento de Cr(VI) como un sensibilizante de las vías respiratorias, OSHA no está al tanto de alguna encuesta ocupacional debidamente controlada o estudio epidemiológico que haya encontrado una prevalencia significativa de asma entre trabajadores expuestos a Cr(VI). El nivel de Cr(VI) en el lugar de trabajo que activa la condición asmática y el número de trabajadores en riesgo no se conoce.

La evidencia de que los trabajadores que respiran Cr(VI) pueden desarrollar enfermedades respiratorias que involucran inflamación, como asma y bronquitis, está sustentada con estudios experimentales en animales. Los estudios de Glaser *et al.* de 1985 y 1990 indican que los animales experimentan irritación e inflamación de los pulmones luego de una exposición repetida por inhalación de Cr(VI) soluble en agua en concentraciones en aire cerca del PEL previo de 52 µg/m^3.

D. Efectos dérmicos

La exposición ocupacional a Cr(VI) es una causa bastante establecida de efectos adversos de la salud en la piel. Estos efectos son el resultado de dos procesos distintos: (1) Reacciones irritantes, como úlceras de la apiel y dermatitis irritante de contacto, y (2) reacciones de hipersensitividad (alérgicas) retrasadas. Hay cierta evidencia que indica que la exposición a compuestos de Cr(VI) puede causar conjuntivitis.

Las reacciones más moderadas en la piel consisten de eritema (enrojecimiento), edema (hinchamiento), pápulas (manchas levantadas), vesículas (bolsitas de líquidos) y escamosidad (Ex. 35-313, p. 295). Las lesiones se encuentran típicamente en áreas expuestas de la piel, usualmente las manos y los antebrazos (Exs. 9-9; 9-25). Estas características son comunes tanto en la dermatitis irritante como la que es alérgica de contacto, y generalmente no es posible determinar la etiología de la condición a base de hallazgos histopatológicos (Ex. 35-314). La

dermatitis alérgica de contacto puede diagnosticarse mediante otros métodos, como pruebas de parche (Ex. 35-321, p. 226). Las pruebas de parche involucran la aplicación de lo que se sospeche sea un alérgeno a la piel, diluído en petrolatum o algún otro vehículo. El parche se remueve luego de 48 horas y la piel se examina en el lugar de la aplicación para determinar si ha ocurrido una reacción.

Los compuestos de Cr(VI) también pueden tener un efecto corrosivo y necrotizante sobre el tejido viviente, formando úlceras o "agujeros crómicos" (Ex. 35-315). Este efecto se debe aparentemente a las propiedades oxidantes de los compuestos de Cr(VI) (Ex. 35-318, p. 623). Al igual que la dermatitis, las úlceras por cromo generalmente ocurren en áreas expuestas del cuerpo, mayormente en las manos y antebrazos (Ex. 35-316). Al principio, las lesiones son indoloras, y usualmente son ignoradas hasta que la superficie cicatriza con una cáscara que de removerse, deja un cráter de dos a cinco milímetros en diámetro con un borde hinchado y endurecido. Las úlceras pueden penetrar profundamente en el tejido y tornarse dolorosas. Las úlceras por cromo pueden penetrar las coyunturas y los cartílagos (Ex. 35-317, p. 138). Las lesiones usualmente pueden sanar en varias semanas si la exposición a Cr(VI) cesa, dejando una cicatriz plana y atrófica (Ex. 35-318, p.623). Si la exposición continúa, las úlceras por cromo pueden persistir durante meses (Ex. 7-3).

Es de creencia general que las úlceras por cromo no ocurren en piel intacta (Exs. 35-317, p. 138; 35-315; 35-25). Más bien, se desarrollan rápidamente en la ubicación de pequeñas cortaduras, abrasiones, picadas de insectos u otras lesiones (Exs. 35-315; 35-318, p. 138). En trabajos experimentales en conejillos de Indias, Samitz y Epstein encontraron que las lesiones nunca se produjeron en piel no afectada (Ex. 35-315). El grado de trauma, así como la frecuencia y concentración de la aplicación de Cr(VI), se encontró que influenciaba la severidad de las úlceras por cromo.

El desarrollo de úlceras por cromo no parece estar relacionado a las propiedades sensibilizantes de Cr(VI). Edmundson suministró pruebas de parche para determinar sensitividad a Cr(VI) en 56 trabajadores que mostraron úlceras o cicatrices por cromo (Ex. 9-23). Se encontró una respuesta positiva a la prueba de parche en sólamente dos de los trabajadores examinados.

Parkhurst identificó por primera vez el Cr(VI) como una causa de dermatitis alérgica de contacto en 1925 (Ex. 9-55). El Cr(VI) desde entonces se ha confirmado como un potente alérgeno. Kligman (1966) utilizó una prueba de maximización (una prueba cutánea para detectar posibles alérgenos de contacto) para evaluar el potencial de sensitivización de la piel a los compuestos de Cr(VI) (Ex. 35-327). Cada uno de los 23 sujetos fue sensitivizado al dicromato de potasio. En una escala de uno a cinco, con el cinco para el alérgeno más potente, el Cr(VI) recibió un grado de cinco (i.e., un sensibilizador extremo). Este hallazgo fue sustentado mediante una prueba de maximización en conejillos de Indias, que asignó un grado de cuatro al cromato de potasio utilizando la misma escala (Ex. 35-328).

1. Prevalencia de efectos dérmicos

Los efectos adversos en la piel por la exposición a Cr(VI) se han conocido desde al menos 1827, cuando Cumin describió úlceras en dos entintadores y un trabajador de producción de cromatos (Ex. 35-317, p. 138). Desde entonces, las condiciones de la piel como resultado de la exposición a Cr(VI) han sido observadas en una amplia gama de empleos. El trabajo con cemento se considera la causa más común de dermatitis inducida por Cr(VI) (Exs. 35-313, p. 295; 35-319;

35-320). Otros tipos de trabajo donde los efectos en la piel relacionados con Cr(VI) han sido informados, incluyendo la producción de cromatos, enchapado de cromo, curtido de cuero, soldaduras, ensamblaje de vehículos de motor, manufactura de televisores y enseres, mantenimiento de locomotoras ferroviarias, producción de naves aéreas e imprenta (Exs. 31-22-12; 7-50; 9-31; 9-100; 9-63; 9-28; 9-95; 9-54; 35-329; 9-97; 9-78; 9-9; 35-330). Algunos de los estudios importantes sobre los efectos dérmicos relacionados con Cr(VI) en los trabajadores se describen a continuación.

a. Dermatitis de cemento

Muchos trabajadores desarrollan dermatitis de cemento, incluyendo albañiles, colocadores de losas y trabajadores del cemento (Ex. 35-318, p. 624). El cemento, ingrediente básico del concreto, puede contener varias posibles fuentes de cromo (Exs. 35-317, p.148; 9-17). La arcilla, yeso y tiza que sirven como ingredientes pueden contener trazas de cromo. Los ingredientes pueden triturarse utilizando pulverizadores de acero cromado que, con el desgaste, contribuyen al contenido de cromo en el concreto. Los ladrillos de refracción en el horno y los residuos de ceniza por el quemado de carbón o aceite para calentar el horno sirven como fuentes adicionales. El cromo trivalente de estas fuentes puede convertirse a Cr(VI) en el horno (Ex. 35-317. p. 148).

La prevalencia de dermatitis de cemento en grupos de trabajadores que tienen contacto con regularidad con cemento mojado se ha informado que es de un 8 a un 45 por ciento, dependiendo de sus países de origen, tipo de industria de construcción y criterios utilizados para diagnosticar la dermatitis (Exs. 46-74, 9-131; 35-317, 9-57, 40-10-10). La dermatitis de cemento puede ser causada por irritación directa de la piel, por sensitivización a Cr(VI) o ambas (Ex. 35-317, p. 147). La proporción informada de dermatitis alérgica y de contacto irritante varía considerablemente dependiendo de la fuente de la información. En una revisión de 16 diferentes conjuntos de datos, Burrows (1983) encontró que, en promedio, 80% de los casos de dermatitis de cemento estaban sensitivizados al Cr(VI) (Ex. 35-317, p. 148). Los estudios se realizaron mayormente antes de 1970 entre trabajadores europeos de la construcción. Estudios ocupacionales más recientes sugieren que la alergia a Cr(VI) puede formar una menor proporción de toda la dermatitis en los trabajadores de la construcción, dependiendo del contenido de Cr(VI) del cemento. Por ejemplo, una examinación de 1,238 trabajadores alemanes y austriacos de la construcción en unidades de dermatitis, encontró que cerca de la mitad de aquellos con dermatitis ocupacional tenían piel sensitivizada al Cr(VI) (Ex. 40-10-10). Varias otras investigaciones epidemiológicas realizadas en los 80 y 90 también informaron que la dermatitis de contacto alérgica puede constituir un 50 por ciento o menos de todos los casos de dermatitis en varios grupos de trabajadores de construcción expuestos a cemento mojado (Ex. 46-74).

El concreto es alcalino, abrasivo e hidroscópico (absorbente de agua) y es probable que el efecto irritante que resulta de estas propiedades interfiere con las defensas de la piel, permitiendo que la penetración y sensitivización ocurran más prontamente (Ex. 35-318, p. 624). El cemento seco se considera relativamente inofensivo debido a que no es tan alcalino como el cemento mojado (Exs. 35-317, p. 147; 9-17). Cuando el agua se mezcla con cemento, el agua libera hidróxido de calcio, causando un aumento en pH (Ex. 35-317, p. 147).

Flyvholm *et al.* (1996) observó una correlación entre la concentración de Cr(VI) en el cemento local y la frecuencia de dermatitis alérgica de contacto (Ex. 35-326, p. 278). Debido a que el contenido de Cr(VI) depende parcialmente de la concentración de cromo en la materia prima,

hay una gran variabilidad en el contenido de Cr(VI) del cemento de diferentes regiones geográficas. En lugares con bajo contenido de Cr(VI), la prevalencia de dermatitis alérgica de contacto inducida por Cr(VI) se informó que era aproximadamente de un por ciento, mientras que en regiones con unas concentraciones más altas de cromatos, se informó que la prevalencia aumentó de entre 9 a 11 por ciento de aquellos expuestos (Ex. 35-326, p. 278). Por ejemplo, sóo uno de 35 trabajadores de la construcción de Estados Unidos con una dermatitis de cemento confirmada se informó que tenía una prueba de parche positiva para Cr(VI) en un estudio de NIOSH de 1970 (Ex. 9-57). Sin embargo, el mismo estudio reveló un bajo contenido de Cr(VI) en 42 muestras representativas de cemento de compañías de Estados Unidos (e.g., 80 por ciento de las muestras con C(VI) < 2 µg/g).

La relación entre el contenido de Cr(VI) en el cemento y la prevalencia de dermatitis alérgica de contacto inducida por Cr(VI) se sustenta mediante los hallazgos de Avnstorp (1989) en un estudio de trabajadores daneses que tenían contacto diario con cemento mojado durante la manufactura de productos de concreto prefabricado (Ex. 9-131). Comenzando en septiembre de 1981, bajas concentraciones de sulfato ferroso se añadieron a todo el cemento vendido en Dinamarca para reducir Cr(VI) a cromo trivalente. Dos cientos veintisiete trabajadores fueron examinados en 1987 para efectos en la piel relacionados con Cr(VI).

Los hallazgos de estas examinaciones se compararon con los resultados de 190 trabajadores en las mimas plantas que fueron examinados en 1981. La prevalencia de eczema en las manos ha mermado de 11.7% a 4.4%, y la prevalencia de sensitivización a Cr(VI) se ha reducido de 10.5% a 2.6%. Mientras que la reducción de dos a cuatro veces mayor en la prevalencia fue estadísticamente significativa, la magnitud de la reducción puede haberse exagerado debido a que la cantidad de duración de exposición fue menor en el grupo de 1987 que en el de 1981. También existe la posibilidad de que otros factores, además del sulfato ferroso, pueden haber conducido a un menor contacto dérmico con Cr(VI), como una mayor automatización o menos trabajos de construcción. Sin embargo, el estudio no encontró cambio significativo en la frecuencia de dermatitis irritante.

Otro estudio también encontró una menor prevalencia de dermatitis alérgica de contacto entre trabajadores finlandeses de la construcción luego de la decisión de 1987 de reducir el contenido de Cr(VI) del cemento usado en Finlandia hasta menos de 2 ppm (Ex. 48-8). El sulfato ferroso se añadió típicamente al cemento para cumplir con este requisito. Hubo un riesgo significativamente menor de dermatitis alérgica de contacto al Cr(VI) informado en el Registro finlandés de enfermedades ocupacionales posterior a 1987 en comparación con el período anterior a 1987 (OR=0.4, 95% CI: 0.2-0.7), indicando que la incidencia de la enfermedad se redujo en una tercera parte luego del uso de cemento con bajo contenido de Cr(VI). Por otra parte, la incidencia de dermatitis irritante se mantuvo estable a través del período del estudio. El tiempo de exposición no era una variable explicativa significativa en el análisis. Sin embargo, los hallazgos pueden haber estado un tanto confusos por cambios en el procedimiento diagnóstico con el pasar del tiempo. El estudio finlandés sometió a prueba nuevamente a los pacientes previamente diagnosticados con protocolos previos de pruebas de parche y encontró varios falsos positivos (i.e. falso diagnóstico de alergia a Cr(VI)).

En 2003, El Instituto Noruego de Salud Ocupacional patrocinó una revisión de colegas expertos de 24 investigaciones epidemiológicas clave que abarcaban: (1) si la exposición a cemento mojado con Cr(VI) soluble en agua causó dermatitis alérgica de contacto y (2) si hubo una asociación causal entre la reducción de Cr(VI) en el cemento y una reducción en la prevalencia de

la enfermedad (Ex. 46-74). El panel de cuatro expertos concluyó que, a pesar de las limitaciones documentadas de cada estudio individual, la evidencia colectiva fue consistente en apoyar "asociaciones relativamente fuertes entre el contenido de Cr(VI) en el cemento y la incidencia de dermatitis alérgica * * * parece improbable que todas estas asociaciones informadas en los estudios revisados se deben solamente a errores sistemáticos" (Ex. 46-74, p. 42).

Aún cuando el panel noruego entendió que la evidencia disponible indicó una relación entre el contenido de Cr(VI) reducido del cemento mojado y una menor ocurrencia de dermatitis alérgica, informaron que la literatura epidemiológica "no fue suficiente para concluir que existe una asociación causal" (Ex. 46-74, p. 42). Esto es un tanto diferente del punto de vista expresado en una opinión escrita de junio de 2002 enviada por el Comité Científico de Toxicidad, Ecotoxidiad y Ambiente (CSTEE) a la Comisión Europea, Directorado de Salud General y Protección del Consumidor (Ex. 40-10-7). Al responder a la pregunta de si es científicamente justificable concluir que el cemento contiene menos de 2 ppm de contenido de Cr(VI) podría reducir significativamente el riesgo de sensitivización de la piel, la CSTEE indicó que "la información disponible claramente demuestra que la reducción de cromo VI en el cemeno hasta menos de 2 ppm * * * reducirá la prevalencia de ecsema alérgica de contacto en los trabajadores" (Ex. 40-10-7, p. 5)

b. Dermatitis asociada con Cr(VI) de fuentes aparte del cemento

En 1953, el Servicio del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos informó sobre los riesgos asociados con la industria productora de cromo en Estados Unidos (Ex. 7-3). Los trabajadores fueron examinados para efectos en la piel por exposición a Cr(VI). También se examinaron los ojos de los trabajadores para posibles efectos por salpicaduras de compuestos que contienen Cr(VI), los cuales habían sido observados en las plantas. De los 897 trabajadores examinados, 451 tenían úlceras en la piel o cicatrices de úlceras. Se informó de diecisiete trabajadores que tenían lesiones en la piel sugestiva de dermatitis de cromo. Los autores indicaron que la mayoría de las plantas suministró facilidades de lavado adecuadas y que tenían facilidades para proveer vestimenta de trabajo limpia. Un aumento estadísticamente significativo en la congestión de la conjuntiva también fue informado en los trabajadores expuestos a Cr(VI) al compararse con trabajadores no expuestos (38.7% vs. 25.8%).

En la planta de producción de cromatos de Baltimore, Maryland examinada por Gibb *et al.* (2000), se informó un número significativo de trabajadores que han experimentado efectos adversos en la piel (Ex. 31-22-12). Los autores identificaron una cohorte de 2,357 trabajadores que se emplearon primeramente en la planta entre 1950 y 1974. Los expedientes clínicos y de primeros auxilios fueron examinados para identificar hallazgos de condiciones de la piel. Estos hallazgos clínicos fueron identificaron por un médico como resultado de exámenes o visitas rutinarias a la clínica médica por miembros de la cohorte. Los porcentajes de la cohorte con varios hallazgos clínicos fueron los siguientes:

Piel irritada: 15.1%
Dermatitis: 18.5%
Piel ulcerada: 31.6%
Conjuntivitis: 20.0%

Una serie de factores hacía difícil interpretar estos resultados. Los hallazgos informados no están relacionados específicamente cno la exposición a Cr(VI). Pueden haber sido el resultado de otras exposiciones en el lugar de trabajo, o factores no relacionados con el lugar de trabajo. El informe también indica el porcentaje de trabajadores que fueron diagnosticados con una condición durante su permanencia en la planta; sin embargo, no se presentó información que indicara la incidencia esperada de estas condiciones en una población que no está expuesta a Cr(VI).

Las mediciones de concentraciones de Cr(VI) en aire por puesto se utilizaron para estimar las exposiciones de los trabajadores. A base de estos estimados, los autores utilizaron un modelo proporcional de riesgos para encontrar una correlación estadísticamente significativa ($p=0.004$) entre la piel ulcerada y la exposición a Cr(VI) en aire. Correlaciones estadísticamente significativas entre el año de reclutamiento y los hallazgos de piel ulcerada y dermatitis también se reportaron. Las exposiciones a Cr(VI) en la planta generalmente se han reducido con el paso del tiempo. La exposición media a Cr(VI) al momento de la incidencia de la mayoría de los hallazgos se dijo que era de cerca de 10 $\mu g/m^3$ de Cr(VI) (informadas como 20 $\mu g/m^3$ de CrO_3). No está claro, sin embargo, qué contribución pueden haber tenido las exposiciones de Cr(VI) en aire en los efectos dérmicos. El contacto dérmico directo con compuestos de Cr(VI) en la planta puede haber sido un factor contribuyente al desarrollo de estas condiciones.

Las medias y medianas de tiempo en el trabajo antes del diagnóstico inicial también se informaron. La media de tiempo antes del diagnóstico de efectos en la piel o los ojos varió de 373 días para piel ulcerada a 719 días para piel irritada. Las medianas de tiempo variaron de 110 días para piel ulcerada hsata 221 días para conjuntivitis. Estos períodos son notables debido a que muchos trabajadores permanecieron en la planta solamente durante un breve período de tiempo. Sobre el 40 por ciento trabajó durante menos de 90 días. Debido a que estos trabajadores a corto plazo no se mantuvieron en el lugar de trabajo durante el período de tiempo que es típicamente necesario para que ocurran los efectos, los resultados de este estudio pueden subestimar el incidente que ocurriría con una población de trabajadores más estable.

Lee y Goh (1988) examinaron la condición de la piel de 37 trabajadores que brindan mantenimiento a baños de enchapado de cromo y se comparó a estos trabajadores con un grupo de 37 sujetos de control que trabajaron en las mismas fábricas, pero que no estuvieron expuestos a Cr(VI) (Ex. 35-316). La duración media del empleo como enchapador de cromo fue de 8.1 (SD7.9) años. Catorce (38%) de los enchapadores de cromo tenían alguna condición ocupacional de la piel; siete tenían úlceras por cromo, seis tenían dermatitis de contacto y uno tenía ambas. Otros 16 (43%) de los enchapadores tenía cicatrices sugestivas de úlceras por cromo previas. Entre el grupo de control, ningún miembro tenía úlceras o cicatrices de úlceras y tres tenían dermatitis.

Donde se observaron úlceras o dermatitis, se administraron pruebas de parche para determinar sensitivización a Cr(VI) y níquel. De los siete trabajadores con úlceras por cromo, uno era alérgico a Cr(VI). De los seis trabajadores con dermatitis, dos eran alérgicos a Cr(VI) y uno a níquel. El trabajador con ulceración y dermatitis no estaba sensitivizado a Cr(VI) o níquel. Aunque limitado por una población de estudio relativamente pequeña, este informe claramente indica que los trabajadores expuestos a Cr(VI) enfrentan un mayor riesgo de efectos adversos en la piel. El hecho de que la mayoría de los trabajadores con dermatitis no estaban sensitivizados a Cr(VI) indica que factores irritantes juegan un papel importante en el desarrollo de dermatitis en operaciones de enchapado de cromo.

Royle (1975) también investigó la incidencia de condiciones de la piel entre trabajadores involucrados en enchapado de cromo (Ex. 7-50). Un cuestionario completado por 997 enchapadores de cromo reveló que el 21.8% había experimentado úlceras en la piel y 24.6% había sufrido de dermatitis. No se presentó información que indicara la incidencia esperada en una población comparable que no estaba expuesta a Cr(VI). De las 54 plantas involucradas en el estudio, 49 utilizaron níquel, que es otra causa reconocida de dermatitis alérgica de contacto.

El autor examinó la relación entre la incidencia de estas condiciones y la duración de la exposición. La población de enchapadores se dividió en tres grupos: aquellos con menos de un año de exposición a Cr(VI), aquellos con entre uno a cinco años de exposición a Cr(VI) y aquellos con más de cinco años de exposición a Cr(VI). Se encontró una tendencia estadísticamente significativa entre la duración de la exposición a Cr(VI) y la incidencia de úlceras de la piel. La incidencia de dermatitis, por otra parte, no tenía una relación con la duración de la exposición.

En 1973, los investigadores de NIOSH informaron sobre los resultados de una investigación de riesgos de salud de un establecimiento de enchapado de cromo (Ex. 3-5). En el área de enchapado, las concentraciones en aire de Cr(VI) variaron de menos de 0.71 a 9.12 $\mu g/m^3$ (media de 3.24 $\mu g/m^3$; SD=2.48 $\mu g/m^3$). De los 37 trabajadores expuestos que recibieron examinaciones médicas, se informó que cinco tenían lesiones inducidas por cromo en sus manos. Las prácticas de higiene y mantenimiento en esta facilidad eran deficientes, según informadas, con la mayoría de los trabajadores sin usar guantes, sin lavarse las manos antes de comer o salir de la planta y consumir alimentos y bebidas en áreas de trabajo.

Gomes (1972) examinó las lesiones de la piel inducidas por Cr(VI) entre electroenchapadores en Sao Paulo, Brasil (Ex. 9-31). Un examen clínico de 303 trabajadores reveló que 88 (28.8%) tenía lesiones de la piel, mientras que 175 (58.0%) tuvieron lesiones de la piel y de las membranas mucosas. Un número significativo de patronos (26.6%) tampoco suministró equipo de protección personal a los trabajadores. El autor atribuye la alta incidencia de úlceras de la piel en las manos y brazos a equipo de protección personal inadecuado, y una falta de adiestramiento para los empleados sobre las prácticas de higiene.

Fleeger and Deng (1990) informó un brote de ulceraciones de la piel entre trabajadores en una facilidad donde las pinturas de esmalte que contienen cromo se aplicaron a accesorios de cocina (Ex. 9-97). Una primera mano de pintura se aplicó a las piezas, que entonces se colocaron en ganchos y se transportaron a través de un horno de vulcanización. En algunos casos, las piezas pequeñas se colocaron en ganchos antes de la aplicación de la pintura. Pequeños agujeros en los resortes de los hornos aparentemente resultaron en una vulcanización inapropiada de la pintura, dejando bordes filosos y un residuo que contiene Cr(VI) en los ganchos. La mayoría de los trabajadores que manejaron los ganchos presuntamente no utilizaron guantes, debido a que se decía que los guantes reducen la destreza y la productividad. Como resultado, cortaduras de bordes filosos permitieron que Cr(VI) penetrara la piel, conduciendo a ulceraciones (Ex. 9-97).

2. Prognosis de los efectos dérmicos

La dermatitis relacionada con Cr(VI) tiende a ser más severo y persistente con la exposición contínua. Una vez se establece, la condición puede persistir aún si cesa la exposición ocupacional. Fregert dió seguimiento a casos de dermatitis ocupacional de contacto a través de un período de 10 años a través de un servicio dermatológico en Suecia. A base de respuestas a cuestionarios completados dos o tres años después del tratamiento, se informó que sanaron sólo

7% de las mujeres y 10% de los hombres con dermatitis alérgica de contacto relacionada con Cr(VI) (Ex. 35-322). Burrows revisó la condición de pacientes diagnosticados con dermatitis relacionada con el trabajo 10-13 años antes. Sólo dos de los 25 casos (8%) causados por exposición al cemento se han esclarecido (Ex. 35-323).

Hogan *et al*. revisó la literatura relacionada con la prognosis de la dermatitis de contacto e informó que la mayoría de los pacientes tenían una dermatitis persistente (Ex. 35-324). Se informó que los cambios en el trabajo usualmente no conducen a un mejoramiento para la mayoría de los pacientes. Los autores encuestaron a expertos en dermatitis de contacto de todo el mundo para explorar sus experiencias con la prognosis de pacientes que sufren de dermatitis ocupacional de contacto en las manos. Setenta y ocho por ciento de los 51 expertos que respondieron a la encuesta indicaron que los cromatos eran uno de los alérgenos asociados con la peor posible prognosis.

Halbert *et al*. revisó la experiencia de 120 pacientes diagnosticados con dermatitis ocupacional por cromatos a través de un período de 10 años (Ex. 35-320). El período entre el diagnóstico inicial y la revisión varió de un mínimo de seis meses a un máximo de nueve años. Ochenta y cuatro pacientes (70%) fueron revisados dos o más años luego del diagnóstico inicial, y 40 (33%) fueron revisados luego de cinco años o más. En la mayoría de los casos (78, o 65%), la dermatitis se atribuyó al trabajo con cemento. Para la población de estudio en su todo, 76% tenían una dermatitis en progreso al momento de la revisión.

Cuando se llevó a cabo la revisión, 62 pacientes (58%) fueron empleados en la misma ocupación que cuando fueron diagnosticados inicialmente. Cincuenta y cinco de estos trabajadores (89%) continuaron sufriendo de la dermatitis. Cincuenta y ocho pacientes (48%) cambiaron de ocupación luego de su diagnóstico inicial. Cada uno de estos individuos indicaron que han cambiado de ocupación debido a su dermatitis. A pesar del cambio, la dermatitis persistió en 40 miembros de este grupo (69%).

Lips *et al*. encontraron un resultado un tanto más favorable entre 88 trabajadores de la construcción con dermatitis ocupacional por cromatos que fueron removidos de la exposición a Cr(VI) (Ex. 35-325). El seguimiento de uno a cinco años después de la remoción indicó que el 72% de los pacientes ya no tenía dermatitis. Los autores especularon que este resultado podía deberse a evitar completamente el contacto con Cr(VI). No obstante, la condición persistió en una porción significativa de la población afectada.

3. Umbrales para efectos dérmicos

Como respuesta al RFI de OSHA sometido por parte de la Coalición de Cromo, Exponent, Inc. Indicó que los hallazgos de Fowler *et al*. (1999) y otros proveen evidencia de un umbral para la formación de dermatitis alérgica de contacto (Ex. 31-18-1, p. 27). Exponent también indicó que debido a queno se desarrollaron úlceras por cromo en el estudio de Fowler *et al*., exposiciones "más agresivas parecen ser necesarias para el desarrollo de úlceras por cromo.

El estudio de Fowler *et al*. involucró la exposición dérmica de 26 individuos previamente sensitivizados a Cr(VI) que estuvieron expuestos a agua que contiene de 25 a 29 mg/L de Cr(VI) como dicromato de potasio (pH 9.4) (Ex. 31-18-5). Los sujetos sumergieron un brazo en la solución de Cr(VI), mientras que sumergieron el otro brazo en una solución neutralizante alcalina como control. La exposición duró 30 minutos y fue repetida durante tres días consecutivos. A

base de una examinación de la piel, los autores concluyeron que la respuesta de la piel experimentada por los sujetos no era consistente con la dermatitis de contacto irritante o alérgico.

El escenario de exposición en el estudio de Fowler *et al.*, sin embargo, no toman en consideración ciertas condiciones de la piel que muchas veces se encuentran en el lugar de trabajo. Mientras que la dermatitis activa, rasguños y lesiones de la piel sirven como criterios para excluir la participación inicial y contínua en el estudio, es razonable esperar que los individuos con estas condiciones muchas veces continúen trabajando. Las mezclas y compuestos que contienen Cr(VI) utilizados en el lugar de trabajo también pueden representar un mayor reto a la integridad de la piel que la solución utilizada por Fowler *et al*. El cemento mojado, por ejemplo, puede tener un pH mayor de 9.4, y puede ser capaz de desgastar o dañar de otro modo la piel. Como la piel afectada es responsable de hacer que los trabajadores expuestos sean más susceptibles a efectos en la piel inducidos por Cr(VI), es probable que el umbral sugerido sea inválido. La ausencia de úlceras por cromo en el estudio de Fowler *et al*. no es inesperada, ya que sujetos con "fisuras o lesiones" en la piel fueron excluyeron del estudio (Ex. 31-18-5). Como se discutió anteriormente, no se cree que las úlceras por cromo ocurran en piel intacta.

4. Conclusiones

OSHA cree que los efectos dérmicos adversos por la exposición a Cr(VI), incluyendo dermatitis irritante de contacto, dermatitis alérgica de contacto, y ulceración de la piel han sido firmemente establecidos. La evidencia disponible no es suficiente para relacionar estos efectos a cualquier concentración dada de Cr(VI) en aire. Más bien, parece que el contacto dérmico directo con Cr(VI) es el factor más relevante en el desarrollo de la dermatitis y las úlceras. A base de los hallazgos de Gibb *et al*. (Ex. 32-22-12) y el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (Ex. 7-3), OSHA cree que la conjuntivitis puede resultar del contacto directo de los ojos con Cr(VI).

OSHA no cree que la evidencia disponible es suficiente para establecer una concentración umbral de Cr(VI) por debajo de lo cual no ocurrirán efectos dérmicos en el ambiente ocupacional. Este hallazgo está sustentado no sólo por la creencia de que el escenario de exposición de Fowler *et al*. no es consistente con exposiciones ocupacionales, sino también por la experiencia en el lugar de trabajo. Como lo resume Flyvholm *et al*. (1996), numerosos informes han indicado que la dermatitis alérgica de contacto ocurre en trabajadores de cemento expuestos a concentraciones de Cr(VI) por debajo de umbral sugerido por Fowler *et al*. (1999). OSHA considera la evidencia de dermatitis alérgica de contacto inducida por Cr(VI) en estos trabajadores para indicar que el umbral que produce la respuesta, sugerido por Fowler *et al*. (1999) no es aplicable al ambiente ocupacional.

E. Otros efectos en la salud

OSHA ha examinado la posibilidad de resultados de efectos en la salud asociados con exposición a Cr(VI) además de tales efectos como cáncer pulmonar, ulceraciones y perforaciones nasales, asma ocupacional y dermatitis irritante y alérgica de contacto. A diferencia de las toxicidades inducidas por Cr(VI) citadas anteriormente, los datos sobre otros efectos en la salud no establecen definitivamente los desmejoramientos en la salud relacionados con Cr(VI) por exposición ocupacional en o por debajo del PEL previo de OSHA.

Existe cierta evidencia indicativa de que la inhalación de Cr(VI) en el lugar de trabajo resulta en gastritis y úlceras gastrointestinales, especialmente bajo altas exposiciones (generalmente bajo el PEL previo de OSHA) (Ex. 7-12). Esto es sustentado por ulceraciones en el tracto gastrointestinal de ratones que respiraron una concentración alta de Cr(VI) durante períodos largos (Ex. 10-8). Otros estudios informaron efectos positivos, pero no se informó información significativa o los confundidores hacen difícil llegar a conclusiones positivas (Ex. 3-84; Sassi 1956 según citado en Ex. 35-41). Otros estudios informaron resultados negativos (Exs. 7-14; 9-135).

Asimismo, varios estudios informaron aumentos en las proteínas renales en la orina de trabajadores de producción de cromato y enchapadores de cromo (Exs. 35-107; 5-45; 35-105; 5-57). Los niveles en aire de Cr(VI) registrados en estos trabajadores usualmente estaban por debajo del PEL previo de OSHA (Exs. 35-107; 5-45). Los trabajadores con los niveles más altos de cromo en orina tendieron también a tener los mayores aumentos en marcadores renales (Ex. 35-107). Un estudio no informó relación alguna entre el cromo en la orina y los parámetros de función renal, y ninguna relación con la edad o la duración de la exposición y ninguna relación entre la presencia de úlceras por cromo en la piel y niveles de cromo en la orina o parámetros de función renal (Ex. 5-57). En la mayoría de los estudios, los elevados niveles de proteína renal estaban limitados a sólo una o dos proteínas de varias examinadas por estudio, generalmente mostraron pequeños aumentos (Ex. 35-105) y los efectos parecían ser reversibles (Ex. 5-45). Además, se ha indicado que una proteinuria de bajo peso molecular puede ocurrir por otras razones y no puede por sí mismo considerarse como evidencia de enfermedad renal crónica (Ex. 35-195). Otros estudios de inhalación en humanos no han informado cambios en marcadores renales (Exs. 7-27; 35-104). Estudios de inhalación en animales no informaron daños renales (Exs. 9-135; 31-18-11; 10-11; 31-18-10; 10-10). Algunos estudios con Cr(VI) administrados mediante agua potable o alimentación forzada eran positivos para aumentos en marcadores renales, así como ciertos daños a células y tejidos (Exs. 9-143; 11-10). Sin embargo, no está claro cómo extrapolar tales hallazgos a los trabajadores expuestos a Cr(VI) mediante inhalación. No se encontraron estudios debidamente diseñados sobre los efectos en humanos a través de la ingestión.

OSHA no encontró información para demostrar de manera clara y suficiente que las exposiciones a Cr(VI) resultan en un desmejoramiento significativo del sistema hepático. Dos estudios europeos, positivos para un exceso de muertes por cirrosis del hígado y desórdenes hepatobiliares, no eran capaces de separar las exposiciones de cromo de las exposiciones a las muchas otras substancias presentes en el lugar de trabajo. Los autores tampoco podían descartar el papel del uso del alcohol como posible contribuyente al desorden (Ex. 7-92; Sassi según citado en Ex. 35-41). Otros estudios no informaron anomalías hepáticas (Exs. 7-27; 10-11).

Los estudios reproductivos mostraron resultados mixtos. Algunos efectos reproductivos positivos ocurrieron en algunos estudios de soldadura. Sin embargo, no es claro que Cr(VI) es el agente causante en estos estudios (Exs. 35-109; 35-110; 35-108; 35-202; 35-203). Otros estudios positivos tenían un seria falta de información. No se suministró información sobre exposiciones, la naturaleza de las complicaciones reproductivas o las tareas de las mujeres (Shmitova 1980, 1978 según citado en Ex. 35-41, p. 52). ATSDR indica que debido a que estos estudios generalmente eran de deficiente calidad y los resultados eran informados deficientemente, no pueden hacerse conclusiones sobre el potencial del cromo para producir efectos reproductivos adversos en humanos (Ex. 35-41, p. 52). En estudios en animales, donde el Cr(VI) fue administrado a través de agua potable o la dieta, ocurrieron efectos positivos del desarrollo en

crías (Exs. 9-142; 35-33; 35-34; 35-38). Sin embargo, las dosis administradas en agua potable o suministradas en la dieta eran altas (i.e., 250, 500 y 750 ppm). Más aún, no se encontraron estudios contundentes que indicaran efectos reproductivos o en el desarrollo en otras situaciones donde los empleados estaban trabajando exclusivamente con Cr(VI). De hecho, el Programa Nacional de Toxicología (NTP) (Exs. 35-40; 35-42; 35-44) realizó una amplia evaluación reproductiva multigeneracional por aparamiento contínuo donde el cromato fue administrado en la dieta. La evaluación produjo resultados negativos (Exs. 35-40; 35-42; 35-44). Los estudios de inhalación en animales también fueron negativos (Exs. 35-199; 9-135; 10-10; Glaser 1984 según citado en Ex. 31-22-33;). Por lo tanto, no puede concluirse que el Cr(VI) es una toxina reproductiva para situaciones regulares de trabajo.

VI. Evaluación cuantitativa de riesgos

A. Introducción

La Ley de Seguridad y Salud Ocupacional y algunos casos judiciales que sientan precedente han llevado a OSHA a depender de la evaluación cuantitativa de riesgos, donde sea posible, para sustentar las determinaciones de riesgos requeridas para establecer un límite de exposición permisible (PEL) para una substancia tóxica en las normas bajo la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional. La Sección 6(b)(5) de la ley indica que "El Secretario [del Trabajo], al promulgar normas que traten sobre materiales tóxicos o agentes dañinos bajo esta subsección, debe establecer la norma que más adecuadamente garantice, en la medida que sea posible, a base de la mejor evidencia disponible, de que ningún empleado sufrirá desmejoramiento físico de la salud o su capacidad funcional aún si tal empleado tiene exposición regular al riesgo cubierto por tal norma durante el período de su vida de trabajo". (29 U.S.C. 651 et seq.)

En una posterior interpretación de los requisitos de riesgo para el establecimiento de normas de OSHA, el Tribunal Supremo de Estados Unidos, en la decisión de "benceno" de 1980, (Industrial Union Department, AFL-CIO v. American Petroleum Institute, 448 U.S. 607 (1980)) determinó que la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional requiere que, antes de la emisión de una nueva norma, se debe tomar una determinación de que existe un riesgo significativo de un desmejoramiento físico a la salud bajo el PEL existente y que la emisión de una nueva norma reducirá significativamente o eliminará ese riesgo. El tribunal indicó que "antes de que pudiera promulgar cualquier norma permanente de seguridad o salud, se requiere que el Secretario tomar una determinación inicial de que un lugar de empleo no es seguro en el sentido de que hay riesgos significativos presentes y pueden eliminarse o reducirse mediante un cambio en las prácticas" [448 U.S. 642]. El tribunal también indicó "que la Ley no limita el poder del Secretario de requerir la eliminación de riesgos significativos" [488 U.S. 644]. Mientras que el tribunal indicó que el uso del análisis de riesgo cuantitativo fue un medio apropiado para establecer riesgo significativo, dejó claro que "no se requiere que OSHA sustente su hallazgo de que existe un riesgo significativo con cualquier cosa que se acerca a una certidumbre científica".

El tribunal, en el caso del polvo de algodón (American Textile Manufacturers Institute v. Donovan, 452 U.S. 490 (1981)), encontró que la Sección 6(b)(5) de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional coloca los beneficios a la salud de los trabajadores sobre toda otra consideración, excepto aquellos que hacen que los beneficios de salud no puedan alcanzarse y, por lo tanto, sólo el análisis de viabilidad de las normas de salud de OSHA es requerido y no el análisis de costos-beneficios. Reafirmó su postura previa en el caso de "benceno", sin embargo, de que la evaluación de riesgos no es solamente apropiada, pero debe utilizarse para identificar un riesgo

de salud significativo en los trabajadores y para determinar si una norma propuesta logrará una reducción en ese riesgo. Aunque el tribunal no requiere que OSHA lleve a cabo una evaluación cuantitativa de riesgo en cada caso, el tribunal implicado y OSHA, como cuestión de política concuerda en que las evaluaciones deben colocarse en términos cuantitativos en la medida que sea posible.

El factor determinante en la decisión para llevar a cabo una evaluación cuantitativa de riesgos es la disponibilidad de datos adecuados para tal evaluación. Como se revisó en la sección V.B sobre efectos carcinogénicos, hay un número significativo de estudios ocupacionales de cohortes que informaron mortandad excesiva por cáncer pulmonar en trabajadores expuestos a Cr(VI) en varias operaciones industriales. Muchos de estos estudios encontraron que los trabajadores expuestos a niveles más altos de Cr(VI) en aire durante un período mayor de tiempo tuvieron unas mayores proporciones de mortandad estandarizada (SMRs) para cáncer pulmonar.

OSHA cree que dos cohortes ocupacionales recientemente estudiadas por Gibb *et al*. (Ex. 31-22-11) y Luippold *et al*. (Ex. 33-10) tienen los conjuntos de datos más fuertes en los cuales cuantificar el riesgo de cáncer pulmonar por exposición acumulativa a Cr(VI) (i.e., concentración en aire por la duración de exposición). Una variedad de modelos de exposición-respuesta se ajustaron a estos datos, incluyendo riesgo relativo lineal, riesgo relativo cuadrático riesgo relativo de registro lineal, riesgo añadido y los modelos proporcionales de riesgos de Cox. Utilizando un modelo lineal de riesgo relativo sobre estos datos para predecir el riesgo excesivo vitalicio, OSHA estimó que el riesgo por cáncer pulmonar de una exposición ocupacional de 45 años a Cr(VI) en un TWA de ocho horas bajo el PEL previo de 52 $\mu g/m^3$ es de 101 a 351 muertes excesivas por 1000. Los estimados de riesgo cuantitativo vitalicio de la exposición de una vida de trabajo bajo varios PELs alternos más bajos considerados por la Agencia también se estimaron. Las secciones a continuación discuten la selección de los conjuntos de datos y modelos de riesgo apropiados, el estimado de riesgos de cáncer pulmonar a base de los conjuntos de datos y modelos seleccionados, la incertidumbre de los estimados de riesgo y los asuntos clave que fueron planteados en comentarios recibidos durante el proceso de vistas públicas.

Una evaluación cuantitativa preliminar de riesgos se publicó previamente en el Aviso de Propuesta de Reglamentación (69 FR en 59306, 10/4/2004). Esto fue revisado entre pares por tres expertos externos en los campos de la epidemiología ocupacional y la evaluación de riesgos. Sus comentarios fueron discutidos en el NPRM (69 FR en 59385-59388). Comentaron sobre la idoneidad de varios conjuntos de datos ocupacionales para análisis de exposición-respuesta, la opción de exposición métrica y modelo de riesgo, la pertinencia de los estimados de riesgos y la caracterización de los asuntos clave y las incertidumbres. Los revisores acordaron que las cohortes de producción de cromatos solubles descritas por Gibb *et al*. y Luippold *et al*. suministraron los conjuntos de datos más fuertes para la evaluación cuantitativa de riesgos. Concurrieron que un modelo lineal que utiliza una exposición acumulativa a base de concentraciones promedio de Cr(VI) en aire calculadas en tiempo por título de puesto e historial de empleo fue el acercamiento más razonable de evaluación de riesgo. Los expertos mostraron menor entusiasmo para concentraciones mensuales promedio de Cr(VI) en aire como una métrica de exposición apropiada o para un umbral de exposición por debajo del cual no hay riesgo de cáncer pulmonar. Encontraron que la escala de riesgos vitalicios excesivos de cáncer pulmonar presentado por OSHA era justa y razonable. Ofrecieron sugerencias sobre asuntos como el impacto del fumar cigarrillos y el efecto del trabajador saludable sobre la evaluación de riesgo. OSHA revisó la evaluación cuantitativa preliminar de riesgos en varios aspectos a base de estos comentarios de revisión de colegas.

En contraste con los datos ocupacionales de cohorte más amplios sobre exposición-respuesta de Cr(VI), los datos de estudios experimentales en animales son menos adecuados para la evaluación cuantitativa de riesgos de cáncer pulmonar. Además de la obvia diferencia entre especies, la mayoría de los estudios en animales a los que se administra Cr(VI) en el tracto respiratorio mediante rutas menos relevantes, como la instilación o implantación. Los pocos estudios disponibles de inhalación en animales estaban limitados por una combinación de niveles de exposición inadecuados, duraciones acortadas y pequeñas cantidades de animales por grupo de dosis. A pesar de estas limitaciones, los datos de animales sí proveen información semi-cuantitativa sobre la potencia carcinogénica relativa de diferentes compuestos de Cr(VI). Una discusión más detallada puede encontrarse en las secciones V.B.7 y V.B.9.

Los datos que relacionan desmejoramientos en la salud no relacionados con cáncer, como los daños al tracto respiratorio y la piel, a exposición a Cr(VI) tampoco son debidamente adecuados para la evaluación cuantitativa. Existen ciertos datos de estudios transversales y encuestas de trabajadores que agrupan la prevalencia y severidad del daño nasal mediante mediciones promedio de Cr(VI) en aire calculadas en tiempo (TWA). Sin embargo, no hay estudios que rastrean la incidencia o caractericen la exposición a través del tiempo. El daño nasal también es más probable que sea influenciado por exposiciones pico de más corto plazo que no habían sido debidamente caracterizadas. Mientras que es difícil de cuantificar, los datos indican que el riesgo de daños a la mucosa nasal se reducirá significativamente, reduciendo el PEL previo, discutidos más adelante en la Sección VII sobre la significancia de los riesgos.

Existen aún menos datos de exposición-respuesta adecuados para evaluar el riesgo para otros desmejoramientos inducidos por Cr(VI) (e.g., moderado daño renal, ulceración gastrointestinal). Con la posible excepción de efectos en el tracto respiratorio (e.g., daños nasales, asma ocupacional), el riesgo de efectos adversos no relacionados con cáncer que resulta de inhalar Cr(VI) se espera que sea muy bajo, excepto como resultado de una exposición regular en aire a largo plazo cerca o sbore el PEL previo (52 $\mu g/m^3$). Dado que los efectos no relacionados con cáncer ocurren en concentraciones de Cr(VI) en aire relativamente altas, OSHA ha concluido que reducir el PEL para reducir el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar en el transcurso de una vida de trabajo también eliminará o reducirá el riesgo de desarrollar estos otros desmejoramientos en la salud. Como se discute en la sección V.E., efectos adversos a la piel resultan primordialmente por exposición dérmica, que por exposición en aire.

B. Selección de los estudios

Los más de 40 estudios ocupacionales de cohortes revisados en la Sección VI.B sobre efectos carcinogénicos fueron evaluados para determinar cuán adecuada es la información de exposición-respuesta para la evaluación cuantitativa de riesgo de cáncer pulmonar asociado con la exposición a Cr(VI). Los criterios clave son datos que permitieron el estimado de variables de insumo, específicamente los niveles de exposición y duración de la exposición (e.g., exposición acumulativa en mg/m^3-año); números observados de casos de cáncer (muertes o casos de incidentes) por categoría de exposición; y número esperado (trasfondo) de muertes por cáncer según la categoría de exposición.

Se aplicaron criterios adicionales para evaluar las fortalezas y debilidades de los conjuntos de datos epidemiológicos disponibles. Los estudios necesarios para tener cohortes bien definidas con casos identificables. Aspectos como el tamaño de la cohorte y duración del seguimiento afectan la habilidad de los estudios para detectar cualquier posible efecto en la exposición a

Cr(VI). El potencial confundimiento de las respuestas debido a otras exposiciones fue considerado. La evaluación del estudio también consideró si los índices de enfermedad de una población de referencia apropiada se utilizaron para derivar números esperados de casos de cáncer pulmonar. Uno de los factores más importantes en la evaluación del estudio fue la indagación y uso de la información de exposición (i.e., datos debidamente documentados sobre historial de exposición). Tanto el nivel y duración de exposición son importantes al determinar la dosis acumulativa y los estudios usualmente son deficientes con respecto a la disponibilidad o uso de tal información.

Dos cohortes recientemente estudiadas de trabajadores de producción de cromato, la cohorte de Gibb y la cohorte de Luippold, se encontró que eran los conjuntos de datos más fuertes para evaluación cuantitativa (Exs. 31-22-11; 33-10). De los varios estudios, estos dos tenían las más amplias y mejor documentadas exposiciones a Cr(VI) cubriendo tres o cuatro décadas. Ambos estudios de cohortes caracterizaron, observaron y esperaban una mortandad por cáncer pulmonar e informaron una asociación positiva estadísticamente significante entre el riesgo de cáncer pulmonar y la exposición acumulativa a Cr(VI). Para el resto del preámbulo, a las cohortes de Gibb y Luippold se les refiere como las "cohortes preferidas", denotando que son las cohortes utilizadas para derivar el modelo de OSHA para el riesgo de cáncer pulmonar por exposición a Cr(VI).

Otras cuatro cohortes (Mancuso, Hayes *et al.*, Gerin *et al.* y Alexander *et al.*) tenían menos datos satisfactorios para evaluaciones cuantitativas de riesgo de cáncer pulmonar (Exs. 7-11; 23; 7-14; 7-120; 31-16-3). Estas cohortes incluyen trabajadores de producción de cromato, soldadores de aceo inoxidable y trabajadores de la manufactura aeroespacial. Mientras que la respuesta al cáncer pulmonar en estas cohortes estaba estratificada a través de múltiples grupos de exposición, hubo limitaciones a estos datos que afectaron su confiabilidad para la evaluación de riesgo cuantitativo. OSHA por lo tanto no las consideró como cohortes preferidas (i.e., no se utilizaron para derivar el modelo de OSHA de riesgo de cáncer pulmonar por la exposición a Cr(VI)). Sin embargo, OSHA cree que el análisis cuantitativo de estas cohortes provee información valiosa para la evaluación de riesgos especialmente con el propósito de hacer una comparación con el modelo de riesgo de OSHA en las cohortes de Gibb y Luippold, que son las preferidas. Los análisis basados en las cohortes de Mancuso, Hayes *et al.*, Gerin *et al.* y Alexander *et al.*, a las que se refiere como "cohortes adicionales" por el resto de este preámbulo se compararon con las evaluaciones basadas en las cohortes de Gibb y Luippold. Las fortalezas y debilidades de todas las seis cohortes como una base para el análisis de exposición-respuesta se discuten más detalladamente a continuación.

1. Cohorte de Gibb

El estudio de Gibb et al era un estudio particularmente potente para la evaluación cuantitativa de reiesgos, especialmente en términos del tamaño de la cohorte y los datos del historial de exposición (Exs. 31-22-11; 33-11). Gibb *et al.* estudió una cohorte actualizada de la misma planta de producción de cromatos de Baltimore previamente estudiada por Hayes *et al.* (ver sección VI.B.4). La cohorte incluyó 2357 trabajadores varones (blancos y no-blancos) que se emplearon por primera vez entre 1950 y 1974. El seguimiento fue hasta el final de 1992 para un total de 70,736 años-persona y una duración promedio de 30 años por miembro de cohorte. El estatus sobre el fumar y cantidad de cajetillas fumadas por día al comienzo del empleo estuvo disponible para la mayoría de los miembros de la cohorte.

Una ventaja significativa de los datos de Gibb era la disponibilidad de un gran número de mediciones personales y de muestreo de área de una variedad de ubicaciones y puestos de trabajo que fueron recopilados con el paso de los años durante los cuales los miembros de la cohorte estuvieron expuestos (desde 1950 hasta 1985, cuando cerró la planta). Utilizando estos estimados de concentración, se construyó una matriz de exposición de trabajo brindando exposiciones anuales promedio por título de puesto. A base de la matriz de exposición de trabajo y los historiales de trabajo para los miembros e historiales de trabajo para los miembros de la cohorte, Gibb *et al*. computó los años-persona de observación, los números observados de muertes por cáncer pulmonar y los números esperados de muertes por cáncer pulmonar categorizadas por exposición acumulativa a Cr(VI) y edad al momento de morir. Encontraron que la exposición acumulativa a Cr(VI) fue un predictor significante de riesgo de cáncer pulmonar a través de la escala de exposición de 0 a 2.76 (media de SD = 0.702.75) mg/m^3-año. Esto incluyó un número mayor del esperado de muertes por cáncer pulmonar entre trabajadores relativamente jóvenes. Por ejemplo, los trabajadores de producción de cromato entre 40 y 50 años de edad con una exposición acumulativa media a Cr(VI) de 0.41 mg CrO_3/ m^3-año (equivalente a 0.21 mg Cr(VI)/m^3-año) tenían una probabilidad cuatro veces mayor de morir de cáncer pulmonar que un residente del estado de Maryland de edad similar (Ex. 31-22-11, Tabla V).

El archivo de datos que contiene los datos demográficos, de exposición, del fumar y de mortandad para los miembros individuales de la cohorte estuvo a disponibilidad de OSHA (Ex. 295). Estos datos se utilizaron en varios reanálisis para producir varios diferentes modelos estadísticos de exposición-respuesta y explorar varios asuntos planteados en comentarios a OSHA, como el uso de modelos de exposición-respuesta lineales y no lineales, la diferencia entre los niveles modernos e históricos de exposición a Cr(VI) y el impacto de incluir o excluir los trabajadores a corto plazo del análisis de exposición-respuesta. El acceso de la Agencia al conjunto de datos y su reanálisis, realizados por varios analistas diferentes ha sido una gran ventaja en su consideración de éstos y otros asuntos en el desarrollo de la evaluación final de riesgo.

2. Cohorte de Luippold

El otro conjunto de datos de exposición-respuesta debidamente documentado proviene de una segunda cohorte de trabajadores de producción de cromato. Luippold *et al*. estudió una cohorte de 482 empleados en su mayoría blancos y varones, que comenzaron a trabajar entre 1940 y 1972 en la misma planta de Painesville, Ohio estudiada anteriormente por Mancuso (Ex. 33-10) (ver subsección VI.B.3). El estatus de mortandad recibió seguimiento hasta 1997 para un total de 14,048 años-persona. El trabajador promedio recibió 30 años de seguimiento. Las exposiciones a Cr(VI) para la cohorte de Luippold se basaron en 21 encuestas de higiene industrial realizadas en la planta entre 1943 y 1971, produciendo un total de más de 800 muestras de área (Ex. 35-61). Una matriz de exposición de trabajo se calculó para 22 áreas de exposición para cada mes de operación de la planta, comenzando en 1940 y, en conjunto con historiales de trabajo detallado disponible para los miembros de la cohorte, se calcularon exposiciones acumulativas para cada año-persona de observación. Luippold *et al*. encontró tendencias significativas relacionadas con dosis para SMRs de cáncer pulmonar como función del año de reclutamiento, duración de empleo y exposición acumulativa a Cr(VI). Las evaluaciones de riesgo de los datos del estudio de Luippold *et al*. realizadas por Crump *et al*. tuvieron acceso a los datos individuales y por lo tanto, tenían la mejor base para el análisis de esta cohorte (Exs. 31-18-1; 35-205; 35-58).

Mientras que la cohorte de Luippold era más pequeña y con una menor diversidad racial que la cohorte de Gibb, la fuerza laboral tenía un menor número de empleados transitorios de corto plazo. La cohorte de Luippold consistía totalmente de trabajadores empleados durante más de un año. Cincuenta y cinco por ciento trabajaron por más de cinco años. En comparación, 65 por ciento de la cohorte de Gibb trabajó durante menos de un año y 15 por ciento durante más de cinco años en la planta de Baltimore. Hay menos información sobre la conducta del fumar (estatus sobre el fumar disponible para solamente 35 por ciento de los miembros) de la cohorte de Luippold que en la cohorte de Gibb.

Un aspecto que la cohorte de Luippold tiene en común con la cohorte de Gibb fue el amplio y bien documentado monitoreo de Cr(VI) en aire. La calidad de la información de exposición para las cohortes de Gibb y Luippold se consideraba mejor que las de las cohortes de Mancuso, Hayes *et al.*, Gerin *et al.* y Alexander *et al.* Las exposiciones acumulativas a Cr(VI) para la cohorte de Luippold, que variaron de 0.003 a 23 (media< más-menos>SD = 1.582.50) mg Cr(VI)/m^3-año, eran generalmente más altas, pero traslapaban las de la cohorte de Gibb. El uso de historiales de trabajo individuales para definir las categorías de exposición y la presentación de dosis acumulativas medias en los grupos de exposición brindaron una fuerte base para la evaluación cuantitativa de riesgos. La mayor escala de exposición acumulativa y la mayor duración de trabajo en la cohorte de Luippold sirven para complementar los datos cuantitativos disponibles de la cohorte de Gibb.

3. Cohorte de Mancuso

Mancuso (Ex. 7-11) estudió la incidencia de cáncer pulmonar de una cohorte anterior de 332 empleados varones blancos obtenidosde la misma planta en Painesville, Ohio que fue evaluada por el grupo de Luippold. La cohorte de Mancuso fue empleada por primera vez en la facilidad entre 1931 y 1937 y recibió seguimiento hasta 1972, cuando la planta cerró. Mancuso (Ex. 23) luego extendió el período de seguimiento hasta 1993, produciendo un total de 12,881 años-persona de observación para una duración promedio de 38.8 años y un total de 66 muertes por cáncer pulmonar. Dado que los trabajadores de Mancuso fueron empleados primeramente en los años 30, y los trabajadores de Luippold fueron empleados por primera vez después de 1940, las dos cohortes son dos conjuntos de individuos completamente diferentes.

Una limitación mayor del estudio de Mancuso es la incertidumbre de los datos de exposición. Mancuso se basó exclusivamente en el monitoreo de aire informado por Bourne y Yee (Ex. 7-98) realizado durante un único período breve de tiempo durante 1949. Bourne y Yee presentaron datos de monitoreo como cromo insoluble en aire, cromo soluble en aire y total de cromo en aire por departamento de producción en la planta de Painesville. El cromo insoluble era probablemente compuestos de Cr(III) con algunos cromatos ligeramente solubles e insolubles en agua. El cromo soluble era probablemente Cr(VI) altamente soluble en agua. Mancuso (Exs. 7-11; 23) calculó las exposiciones acumulativas (mg/m^3-año) para cada miembro de la cohorte a base de las concentraciones medias de cromo de 1949, por departamento de producción, bajo la premisa de que esos niveles reflejan exposiciones durante toda la duración del empleo para cada miembro de la cohorte, aún cuando el empleo puede haber comenzado tan temprano como 1931 y se pueden haber prolongado hasta 1972. Debido a la falta de mediciones en aire que se extiende a través de todo el período de exposición de los trabajadores y la falta de metodología adecuada para distinguir estados de valencia de cromo (i.e., Cr(VI) vs. Cr(III)), los

datos de exposición relacionados con la cohorte de Mancuso no estuvieron tan debidamente caracterizados como los datos de las cohortes de Luippold o Gibb.

Mancuso (Exs. 7-11; 23) informó aumentos acumulativos relacionados con la exposición en índices de mortandad por cáncer pulmonar ajustados por edad para cromo soluble, insoluble o total. Dentro de una escala particular de exposiciones a cromo insoluble, índices de muerte por cáncer pulmonar también tienden a aumentar con una creciente acumulación de cromo total. Sin embargo, el estudio no informó si estas tendencias eran estadísticamente significativas, ni informó la medida en la cual las exposiciones a cromo soluble e insoluble se correlacionaron. Por lo tanto, es posible que la aparente relación entre cromo insoluble (e.g., primordialmente Cr(III)) y el cáncer pulmonar que pueda haber surgido debido a que tanto las concentraciones de cromo insoluble y los índices de muertes por cáncer pulmonar fueron correlacionados positivamente con las concentraciones de Cr(VI). Una discusión adicional con respecto al estimado de riesgo cuantitativo de la cohorte de Mancuso se provee en la sección VI.E.1 sobre evaluaciones adicionales de riesgo.

4. Cohorte de Hayes

Hayes *et al*. (Ex. 7-14) estudió una cohorte de empleados en el mismo lugar de producción de cromatos en Baltimore examinada por Gibb *et al*. La cohorte de Hayes consistió de 2101 trabajadores varones que fueron reclutados por primera vez entre 1945 y 1974, excluyendo aquellos empleados durante menos de 90 días. La cohorte de Gibb tenía criterios de datos diferentes, pero parcialmente superpuestos para el primer empleo (1950-1974) y ninguna exclusión de 90 días. Hayes *et al*. informó SMRs para cáncer del tracto respiratorio a base de trabajadores agrupados por período de reclutamiento, duración del empleo y grupos de alta o baja exposición. Los trabajadores que alguna vez han trabajado en las facilidades de una planta más antigua y trabajadores cuyo lugar de empleo no pudo determinarse se combinaron en un sólo grupo de exposición denominado como exposición "alta o cuestionable". Los trabajadores que se conoce que han sido empleados exclusivamente en una facilidad renovada más reciente construida en 1950 y 1951 se consideraron que tenían "baja" exposición. Una dosis-respuesta fue observada en el sentido que SMRs más altos para cáncer respiratorio fueron observados más entre trabajadores a largo plazo (los trabajadores que habían laborado por tres o más años) que entre los trabajadores a corto plazo.

Hayes *et al*. no cuantificaron la exposición ocupacional a Cr(VI) al momento en que la cohorte fue estudiada, pero Braver *et al*. (Ex. 7-17) estimó posteriormente el cromo soluble promedio estimado (que los autores presumen que son exposiciones a Cr(VI) para cuatro subgrupos de la cohorte de Hayes que se emplearon primeramente entre 1945 y 1959. Las concentraciones TWA de Cr(VI) se determinaron de un total de 555 mediciones de aire mediante tubos pequeños captores de gas que se recopilaron en la planta más antigua de 1945 a 1950. Las exposiciones acumulativas para los subgrupos fueron estimadas a partir de la exposición anual promedio a Cr(VI) para toda la planta y la duración promedio del empleo de los subgrupos, en lugar de concentraciones de Cr(VI) especificadas por Cr(VI) e historiales de trabajo individuales. Tal estimado de "nivel de grupo" de la exposición acumulativa es menos apropiado que el estimado a base de las experiencias individuales según se hizo para las cohortes de Gibb y Luippold.

Una limitación más severa de este estudio es que las exposiciones atribuidas a muchos trabajadores en la facilidad recientemente renovada en el lugar de Baltimore durante los años 50, se basaron en mediciones de cromo de un período anterior (i.e., 1949-1950) en una

facilidad más antigua. Las muestras recopiladas en la nueva facilidad y revisadas por Gibb *et al*. (Exs. 25, 31-22-12) indican que las exposiciones en la nueva facilidad eran significativamente menores que las presumidas por Braver *et al*. Braver *et al*. (Ex. 7-17) discutió un número de otras fuentes potenciales de incertidumbre en los estimados de exposición a Cr(VI), como la posible conversión a Cr(III) durante la recopilación de muestras y la probabilidad de que las muestras puedan haberse recopilado mayormente en áreas problemáticas potenciales.

5. Cohorte de Gerin

Gerin *et al*. (Ex. 7-120) desarrolló una matriz de exposición de trabajo que se utilizó para estimar las exposiciones acumulativas de Cr(VI) para soldadores varones de acero inoxidable que eran parte del estudio multicéntrico histórico de cohorte de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) (Ex. 7-114). La cohorte de IARC incluyó 11,092 soldadores. Sin embargo, el número de miembros de la cohorte que eran soldadores de acero inoxidable, para los cuales se estimaron las exposiciones de Cr(VI), no podían determinarse en su informe. Gerin *et al*. utilizó encuestas de higiene ocupacional informados en la literatura publicada, incluyendo una limitada cantidad de datos recopilados de 8 de las 135 compañías que emplearon soldadores en la cohorte para estimar las típicas concentraciones TWA de ocho horas de Cr(VI) de la zona de respiración para varias combinaciones de procesos de soldadura y metal base. La resultante matriz de exposición se combinó entonces con información sobre el historial de trabajo individual, incluyendo el período y duración del empleo, tipo de soldadura, metal base soldado e información sobre el típico estatus de ventilación para cada compañía (e.g., área confinada, uso de ventilación de extracción local, etc.) para estimar la exposición acumulativa a Cr(VI). Los historiales de trabajo individuales no estaban disponibles por aproximadamente 25 por ciento de los soldadores de acero inoxidable. En estos casos, se presume que la información a base de la distribución promedio de las prácticas de soldadura dentro de la compañía. La falta de mediciones de Cr(VI) en aire de la mayoría de las compañías en el estudio y las limitaciones en la información individual de prácticas de trabajo para esta cohorte plantea preguntas concernientes a la precisión de los estimados de exposición.

Gerin *et al*. no informó la tendencia alcista en la mortandad por cáncer pulmonar a través de cuatro categorías de exposición acumulativa a Cr(VI) para soldadores de acero inoxidable, cada uno acumulando entre 7,000 y 10,000 años-persona de observación. También se conocía que los soldadores estaban expuestos a níquel, que es otro potencial carcinogénico pulmonar. La co-exposición a níquel puede opacar o confundir la relación de exposición-respuesta a Cr(VI). Como se discutirá más adelante en las Secciones VI.E.3 y VI.G.4, la clasificación errónea de la exposición en esta cohorte puede opacar una relación de exposición-respuesta. Esta es la razón principal de que la cohorte de Gerin *et al*. no se considerara como una cohorte preferida (i.e., no se utilizó para derivar los estimados de riesgo cuantitativo de OSHA), aunque un análisis cuantitativo de esta cohorte se realizó para ser comparada con las cohortes preferidas.

6. Cohorte de Alexander

Alexander *et al*. (Ex. 31-16-3) llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo de 2429 trabajadores aeroespaciales empleados en trabajos que conllevaran exposición a cromatos (e.g., pintura en aspersión, lijado/pulido, enchapado de cromo, etc.) entre 1974 y 1994. La cohorte incluyó trabajadores empleados tan temprano como 1940. El período de seguimiento fue breve, promediando 8.9 años por miembro de la cohorte; en contraste, las cohortes de Gibb y Luippold acumularon un promedio de 30 años o más de seguimiento. El seguimiento a largo plazo de los

miembros de cohorte es particularmente importante para determinar el riesgo de cáncer pulmonar, que típicamente tiene un período extendido de latencia de veinte años o más.

Los datos sobre higiene industrial recopilados entre 1974 y 1994 se utilizaron para clasificar los trabajos en categorías de exposición "alta", "moderada", o "baja" a Cr(VI). El uso de protección respiratoria se tomó en cuenta al establecer la matriz de exposición de trabajo. A estas categorías de exposición se asignaron concentraciones TWA compendiadas y combinadas con expedientes individuales de historial de trabajo para estimar exposiciones acumulativas para miembros de la cohorte con el paso del tiempo. Como se discutirá más adelante en la sección VI.E.4, no estaba claro a partir del estudio si las exposiciones están expresadas en unidades de Cr(VI) o de cromato (CrO_3). Las exposiciones que ocurrieron antes de 1974 se presumieron que estaban en niveles de TWA asignados al intervalo de 1974 a 1985.

Alexander *et al.* presentó unos datos de incidencia de cáncer pulmonar para cuatro categorías de exposición acumulativa a cromatos a base de la duración del trabajador y los tres niveles de exposición (alto, moderado, bajo). Los índices de cáncer pulmonar se determinaron utilizando un registro local de cáncer, parte del programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Los autores no informaron una tendencia positiva en la incidencia de cáncer pulmonar con una exposición creciente a Cr(VI). Las limitaciones de este estudio de cohorte incluyen la joven edad de los miembros de la cohorte (media = 42) y la falta de información sobre el fumar. Como se discutió anteriormente, el período de seguimiento (promedio < 9 años) probablemente fue muy breve para capturar casos de cáncer pulmonar resultante de la exposición a Cr(VI). Finalmente, los datos disponibles de mediciones de Cr(VI) en aire no cubrieron todo el período de empleo de la cohorte (e.g., no hay datos para el período de 1940 a 1974) y fue intensamente agrupados en un número relativamente pequeño de concentraciones TWA compendiadas que pueden no capturar completamente diferencias individuales en exposiciones a Cr(VI) en el lugar de trabajo. Por las razones anteriores, en particular por el insuficiente tiempo de seguimiento para la mayoría de los miembros de la cohorte, la cohorte de Alexander no fue considerada como un conjunto de datos preferido para el análisis cuantitativo de riesgos de OSHA. Sin embargo, un análisis cuantitativo de esta cohorte se llevó a cabo para comparar con las cohortes preferidas.

7. Los estudios seleccionados para la evaluación cuantitativa de riesgos

La base de datos epidemiológicos es bastante amplia y contiene varios estudios con datos de exposición y respuesta que podrían ser potencialmente utilizados para evaluación cuantitativa de riesgos. OSHA considera que ciertos estudios se ajustan mejor que otros a la evaluación cuantitativa. Las cohortes de Gibb y Luippold son las fuentes preferidas para evaluación cuantitativa de riesgos debido a que son grandes, tienen amplio seguimiento y tiene documentación de niveles históricos de exposición a Cr(VI) superiores a las cohortes de Mancuso, Hayes, Gerin y Alexander. Además, analistas han tenido acceso a los historiales de trabajo individuales de miembros de la cohorte y matrices de exposición relacionadas. La selección de OSHA de las cohortes de Gibb y Luippold como la mejor base del análisis de exposición-respuesta para cáncer pulmonar asociado con exposición a Cr(VI) fue sustentada por una variedad de deponentes, incluyendo, por ejemplo, NIOSH (Tr. 314; Ex. 40-10-2, p. 4), EPRI (Ex. 38-8, p.6), y Exponent (Ex. 38-215-2, p. 15). También fue sustentada por los tres revisores colegas externos que revisaron la evaluación preliminar de riesgo de OSHA, el Dr. Gaylor (Ex. 36-1-4-1, p. 24), Dr. Smith (Ex. 36-1-4-2 p. 28) y Dr. Hertz-Picciotto (Ex. 36-1-4-4, pp. 41-42).

La cohorte de Mancuso y la cohorte de Hayes se derivaron de trabajadores en las mismas plantas que las de Luippold y Gibb, respectivamente, pero tenían limitaciones asociadas con el reporte de información cuantitativa y estimada de exposición que las hacen menos adecuadas para la evaluación de riesgos. Similarmente, las cohortes de Gerin y Alexander son menos adecuadas debido a limitaciones en el estimado de exposición y breve seguimiento, respectivamente. Por estas razones, OSHA no se basó en las cohortes de Mancuso, Hayes, Gerin y Alexander para derivar su modelo de exposición-respuesta para el riesgo de cáncer pulmonar por Cr(VI).

Aunque la Agencia no se baso en los estudios de Mancuso, Hayes, Gerin y Alexander para desarrollar su modelo de exposición-respuesta, OSHA cree que evaluar el riesgo entre varias cohortes de trabajadores y examinar similaridades y diferentes entre ellas contribuye a la integridad en general y calidad de la evaluación. La Agencia, por lo tanto, analizó estos conjuntos de datos y comparó los resultados con las cohortes de Gibb y Luippold, que son las preferidas. Este análisis comparativo se discute en la Sección VI.E. A la luz de los amplios datos sobre exposición-respuesta de los trabajadores, hay poco valor adicional en la derivación de estimados cuantitativos de riesgos de los resultados de la incidencia de tumores en roedores, especialmente considerando las preocupaciones concernientes a la ruta de exposición y diseño de estudio.

OSHA recibió una variedad de comentarios públicos relacionados a la calidad en general de las cohortes de Gibb y Luippold y su idoneidad como las cohortes preferidas en el análisis de riesgo cuantitativo de OSHA. Algunos deponentes plantearon preocupaciones sobre el posible impacto de trabajadores a corto plazo en la cohorte de Gibb en cuanto a la evaluación de riesgos (Tr. 123; Exs. 38-106, p. 10, 21; 40-12-5, p. 9). La inclusión en la cohorte de Gibb de muchos trabajadores empleados durante períodos cortos de tiempo fue citada como una "falla seria" por un deponente, quien sugirió que muchos casos de cáncer pulmonar entre los trabajadores a corto plazo en el estudio fueron causados por otros factores no especificados (Ex. 38-106, p. 10, p. 21). Otro deponente indicó que la cohorte de Davies de trabajadores de producción de cromato "brinda mayor crédito a la cohorte de Painesville, ya que demostró que las exposiciones breves (como se observa en una gran porción de la cohorte de Baltimore) no tuvieron un mayor riesgo de cáncer pulmonar" (Ex. 39-43, p. 1). Sin embargo, análisis separados de los miembros de la cohorte de Gibb de corto plazo (menos de un año de empleo) y largo plazo (un año), indicaron que la limitación de la cohorte a trabajadores con permanencias de al menos un año no impactó significativamente los estimados de mortandad excesiva por cáncer pulmonar (Ex. 31-18-15-1, p. 29). En la vista pública, la Srta. Deborah Proctor de Exponent, Inc. Indicó que "los trabajadores a corto plazo no afectaron los resultados del estudio" (Tr. 1848). OSHA concuerda con la conclusión de la Sra. Proctor y no cree que la inclusión de trabajadores a corto plazo en la cohorte de Gibb sea una fuente de incertidumbre significativa en los estimados de riesgo de la Agencia.

Otros deponentes expresaron preocupación de que el estudio de Gibb no controlara el fumar (Exs. 38-218, pp. 20-21; 38-265, p. 28; 39-74, p. 3). Sin embargo, estatus sobre el fumar al momento del empleo fue determinada para aproximadamente 90% de la cohorte (Ex. 35-435) y se utilizó en análisis estadísticos de Gibb *et al.*, Environ Inc., y Exponent Inc. para ajustar por el efecto del fumar en el cáncer pulmonar en la cohorte (Exs. 25; 31-18-15-1; 35-435). NIOSH llevó a cabo análisis similares utilizando información más detallada sobre el nivel del fumar (cajetillas por día) que estuvo disponible para 70% de la cohorte (Ex. 35-435, p.1100). OSHA cree que estos análisis contemplaron apropiadamente el potencial efecto confundidor del fumar

en la cohorte de Gibb. Los asuntos y análisis relacionados con el fumar se discuten más a fondo en la Sección VI.G.3.

Otros asuntos e incertidumbres planteadas sobre las cohortes de Gibb y Luippold incluyen una falta de información necesaria para estimar la dosis depositada de Cr(VI) para trabajadores en cualquiera de las cohortes y la preocupación de que los datos de exposición de Luippold se basaron en exposiciones a "cromo total soluble e insoluble en aire * * * en lugar de exposiciones a Cr(VI)" (Ex. 38-218, pp. 20-21). Sin embargo, los estimados de exposición para la cohorte de Luippold (2003) fueron desarrollados recientemente por Proctor *et al.* utilizando mediciones de Cr(VI) en aire, no las mediciones totales de cromo utilizadas previamente en el análisis de Mancuso *et al.* (Exs. 35-58, p. 1149; 35-61). Y, mientras que es cierto que los conjuntos de datos de Gibb y Luippold (2003) no se prestan para la construcción de mediciones de dosis depositadas, los amplios datos disponibles sobre el monitoreo de Cr(VI) en aire sobre estas cohortes son más que adecuadas para la evaluación cuantitativa de riesgos. En el caso de la cohorte de Gibb, el conjunto de datos de exposición es extraordinariamente abarcador y debidamente documentado (Tr. 709-710; Ex. 44-4, p.2), hasta "exquisito" de acuerdo a un experto de NIOSH (Tr. 312). Discusión adicional sobre la calidad y confiabilidad de los datos de exposición de Gibb y Luippold (2003) y comentarios relacionados aparecen en la Sección VI.G.1.

OSHA recibió varios comentarios sobre un nuevo estudio epimediológico realizado por Environ, Inc. para la Industrial Health Foundation, Inc. sobre los trabajadores reclutados luego del establecimiento de cambios de proceso y prácticas de higiene industrial diseñadas para limitar la exposición a Cr(VI) en dos plantas de producción de cromatos en los Estados Unidos y dos plantas en Alemania (Exs. 47-24-1; 47-27, pp. 15-16; 47-35-1, pp. 7-8). Estos deponentes sugirieron que OSHA no debería utilizar estas cohortes para modelar el riesgo de cáncer pulmonar por exposiciones bajas a Cr(VI). Desafortunadamente, el público no tuvo la oportunidad de comentar sobre este estudio debido a que los documentos relacionados al mismo fueron sometidos al expediente luego del período de tiempo cuando la nueva información debió someterse. Sin embargo, OSHA revisó el estudio y los comentarios que fueron sometidos al archivo. A base de la información sometida, la Agencia no cree que el análisis cuantitativo de estos estudios proveería información adicional sobre el riesgo de bajas exposiciones a Cr(VI).

Un análisis de cohorte a base de las plantas de Estados Unidos se presenta en una publicación de abril de 2005 de Luippold *et al.* (Ex. 47-24-2). Luippold *et al.* estudió un total de 617 trabajadores con al menos un año de empleo, incluyendo 430 en una planta construida a principios de los 70 ("Planta 1") y 187 reclutados luego de la implementación en 1980 del proceso de reducción de exposición y los cambios en las prácticas de trabajo en una segunda planta ("Planta 2"). Los trabajadores recibieron seguimiento hasta 1998. Las mediciones personales de monitoreo de aire disponibles de entre 1974 a 1988 para la primera planta y de 1981 a 1998 para la segunda planta indicaron que los niveles de exposición en ambas plantas fueron bajos, con unas concentraciones geométricas medias generales por debajo de 1.5 $\mu g/m^3$ y valores promedio de muestreo de aire personal por área específica que no sobrepasan 10 $\mu g/m^3$ para la mayoría des los años (Ex. 47-24-2, p. 383). Para el final del seguimiento, que duró un promedio de 20.1 años para los trabajadores de la Planta 1 y 10.1 años en la Planta 2, 27 miembros de la cohorte (4%) habían fallecido. Hubo un déficit de 41% en la mortandad por toda causa al compararse con la mortandad por toda causa de índices de referencia estatales especificados por edad, sugiriendo un fuerte efecto del trabajador saludable. El cáncer pulmonar era 16% más bajo de lo esperado a base de tres casos observados vs. 3.59 casos

esperados, también utilizando índices de referencia estatales especificados por edad (Ex. 47-24-2, p. 383). Los autores concluyeron que "la ausencia de un elevado riesgo de cáncer pulmonar puede ser un reflejo favorable del ambiente posterior al cambio. Sin embargo, será necesario un mayor seguimiento, permitiendo una latencia apropiada para toda la cohorte para confirmar esta conclusión" (Ex. 47-24-2, p. 381).

OSHA está de acuerdo con los autores del estudio de que el seguimiento en este estudio no era suficientemente largo para permitir que ocurran potencialmente muertes por cáncer pulmonar relacionadas con Cr(VI) entre muchos miembros de la cohorte. La media de los períodos desde la primera exposición de 10 y 20 años para empleados de la Planta 1 y Planta 2, respectivamente, sugiere que la mayoría de los trabajadores en la cohorte pueden no haber completado el "* * *típico período de latencia de 20 años o más" que Luippold *et al.* sugiere es requerido para que surja el cáncer pulmonar ocupacional (Ex. 47-24-2, p. 384). Otras limitaciones importantes de este estudio incluyen el notable efecto del trabajador saludable sobre el análisis de SMR y la edad relativamente temprana de la mayoría de los trabajadores al final del seguimiento (aproximadamente 90% < 60 años de edad) (Ex. 47-24-2, p. 383). OSHA también concuerda con las declaraciones de los autores del estudio de que "* * * las pocas muertes por cáncer pulmonar en esta cohorte excluyen * * * [análisis para] evaluar relaciones de exposición-respuesta * * *" (Ex. 47-24-2, p. 384).

Aunque el modelo de OSHA predice un alto riesgo excesivo de cáncer pulmonar para individuos altamente expuestos (e.g., trabajadores expuestos durante 45 años bajo el PEL previo de 52 $\mu g/ m^3$), el modelo prediciría riesgos mucho menores para trabajadores con exposiciones bajas como en las cohortes de Luippold (2005). Para proveer un punto de comparación entre los resultados del estudio 'posterior al cambio' de Luippold *et al.* (2005) y el modelo de riesgos de OSHA, la Agencia utilizó su modelo de riesgos para generar un estimado de riesgo de cáncer pulmonar para una población con características de exposición aproximadamente similares a las cohortes 'posteriores al cambio' descritas en Luippold *et al.* (2005). Cabe mencionar que dado que este análisis comparativo utilizó índices de referencia de Estados Unidos del año 2000 en lugar de los índices históricos de mortandad de referencia especificados por estado, raza y género utilizados por Luippold *et al.* (2005), este cálculo de riesgo provee sólamente un estimado aproximado de riesgo excesivo de cáncer pulmonar para la cohorte. La derivación del modelo de riesgo de OSHA (a base de las cohortes preferidas de Gibb y Luippold (2003) se describe en las Secciones VI.C.1 y VI.C.2.

Es difícil conocer a partir de la publicación cuál fue el nivel o duración de exposición promedio para la cohorte. Sin embargo, los datos de muestreo personal informados por Luippold *et al.* (2005) tenían unas concentraciones geométricas TWA medias anuales de ocho horas "mucho menores" que 1.5 $\mu g/ m^3$ en la mayoría de los años (Ex. 47-24-2, p. 383). La mayoría de los trabajadores también probablemente tenían menos de 20 años de exposición, dados los períodos de seguimiento promedio de 20 y 10 años informados para la Planta 1 y la Planta 2 de Luippold (2005), respectivamente. OSHA presumió que los trabajadores tenían exposiciones TWA de 1.5 $\mu g/m^3$ durante 20 años, con el entendimiento de que esta presunción conduciría a estimados un tanto más altos de riesgo de lo que prediciría el modelo de OSHA si la exposición promedio de la cohorte era conocida. Utilizando estas presunciones, el modelo de OSHA predice un riesgo excesivo de cáncer pulmonar de 2-9% debido a exposición a Cr(VI) o menos de cuatro casos de cáncer en la población del tamaño y edad de la cohorte de Luippold de 2005.

Dado que este análisis utilizó índices de referencia de Estados Unidos del año 2000 en lugar de los índices de mortandad de referencia específicos de historial por estado, raza y género utilizados por Luippold *et al.* (2005), este cálculo de riesgo provee solamente un estimado aproximado del riesgo de cáncer pulmonar que el modelo de OSHA predeciría para la cohorte. No obstante, ilustra que para una población relativamente joven con exposiciones bajas, el modelo de riesgo de OSHA (derivado de las cohortes de Gibb y Luippold de 2003, que son las preferidas) predice un riesgo por cáncer pulmonar similar al observado en la cohorte de Luippold de 2005 de baja exposición. El pequeño número de muertes por cáncer pulmonar observado en Luippold 2005 no debería considerarse inconsistente con los estimados de riesgo derivados utilizando los modelos desarrollados por OSHA a base de las cohortes de Gibb y Luippold (2003) (Ex. 47-24-2, p. 383).

Algunos deponentes entendieron que un análisis de cohortes alemanas sin publicar demostrarían que el riesgo por cáncer pulmonar sólo se aumentó en los niveles de Cr(VI) más altos y, por lo tanto, sentaría la base para un umbral de exposición (Exs. 47-24-1; 47-35-1). Aunque no se suministraron datos para corroborar sus comentarios, la Sociedad de la Industria de los Plásticos solicitó que OSHA obtuviera y evaluara el estudio alemán como "evidencia nueva y disponible que puede sugerir un mayor PEL que el propuesto" (Ex. 47-24-1, p. 4).

Luego del cierre del período de comentarios, OSHA obtuvo acceso a un informe de contrato final de 2002 de Applied Epidemiology Inc. Preparado por la Fundación de Salud Industrial (Ex. 48-1-1; 48-1-2) y una prepublicación de 2005 por ENVIRON de Alemania (Ex. 48-4). El informe de 2002 contenía descripciones detalladas de la cohorte de 2002, evaluaciones de exposición y análisis de mortandad de trabajadores 'posteriores al cambio' de las dos plantas alemanas de producción de cromatos a que se hace referencia arriba y dos plantas de producción de cromatos de Estados Unidos, una de las cuales es la Planta 1 discutida en el estudio de 2005 por Luippold *et al.* La mortandad y los análisis multivariados se llevaron a cabo sobre una sóla cohorte combinada de todas las cuatro plantas. La publicación previa al 2005 contenía una descripción y análisis más conciso de una cohorte más pequeña limitada solamente a las dos plantas alemanas. Las cohortes son referidas como 'posteriores al cambio' debido a que el estudio sólo seleccionó trabajadores empleados luego de que las plantas participantes cambiaran de un proceso de producción de cromatos alto en cal a uno sin cal (o una facilidad baja en cal, en el caso de la planta 1 de Estados Unidos) e implementaran mejoras en higiene industrial que redujeron considerablemente niveles de Cr(VI) en aire en el lugar de trabajo.

La cohorte alemana consistió de 901 trabajadores varones posteriores al cambio de dos plantas de producción de cromatos empleados durante al menos un año. El historial de mortandad de la cohorte fue evaluada hasta 1998. El estudio encontró una alta mortandad por cáncer pulmonar (SMR=1.48 95% CI: 0.93-2.25) al compararse con los índices nacionales alemanes de población ajustados por edad y año calendario (Ex. 48-4). La cohorte carecía de suficiente información sobre historial de trabajo y datos de monitoreo de aire para desarrollar una matriz de exposición de trabajo adecuada requerida para estimar las exposiciones individuales en aire (Ex. 48-1-2). En su lugar, los investigadores utilizaron la gran cantidad de datos sobre cromo en la orina obtenida de biomonitoreo rutinario de empleados de planta para analizar la mortandad por cáncer pulmonar, utilizando el cromo acumulado en la orina como sustituto de exposición, en lugar de las concentraciones acumulativas convencionales de Cr(VI) en aire. El estudio informó una mortandad excesiva estadísticamente significativa por cáncer pulmonar dos veces mayor (SMR=2.09; 95% CI: 1.08-3.65; 12 muertes por cáncer pulmonar observadas) entre trabajadores en el agrupamiento con exposición acumulativa más alta (i.e. >200 µg Cr/L-año).

No hubo aumento en la mortandad por cáncer pulmonar en los grupos de menor exposición, pero el número de muertes por cáncer pulmonar era pequeño (i.e. < 5 muertes) y los intervalos de confiabilidad eran amplios. El modelo de regresión logística en la cohorte de múltiples plantas (i.e., plantas alemanas y estadounidenses combinadas) indicó un mayor riesgo de cáncer pulmonar en los grupos de exposición acumulativa alta (OR=20.2; 95% CI: 6.2-65.4; 10 muertes observadas) e intermedia (OR=4.9; 95% CI: 1.5-16.0; 9 muertes) al compararse con el grupo de baja exposición (Ex. 48-1-2, Tabla 18). Los riesgos de cáncer pulmonar se mantuvieron sin cambios cuando se controló el estatus del fumar en el modelo, indicando que era improbable que los riesgos elevados se confundieran por el fumar en este estudio.

OSHA no cree que los resultados del estudio alemán provean una base sobre la cual establecer un umbral de exposición debajo del cual no existe riesgo de cáncer pulmonar. Al igual que la cohorte de Estados Unidos posterior al cambio (i.e., cohorte de Luippold (2005)) discutida arriba, el pequeño tamaño de la cohorte, los pocos casos de cáncer pulmonar (e.g., 10 muertes en los tres grupos de exposición más bajos combinados) y el limitado seguimiento (promedio de 17 años) limita severamente la potencia para detectar pequeños aumentos en riesgo que pueden estar presentes con pequeñas exposiciones acumulativas. La limitada potencia del estudio se refleja en los amplios intervalos de confiabilidad asociados con los SMRs. Por ejemplo, no hay aparente evidencia de cáncer pulmonar excesivo (SMR=0.95; 95% CI: 0.26-2.44) en trabajadores expuestos a bajos niveles acumulativos de cromo en la orina de entre 40-100 µg Cr/L-año. Sin embargo, la falta de precisión en este estimado es tal que un aumento dos veces mayor en la mortandad por cáncer pulmonar no puede descartarse con un alto grado de confiabilidad. Aunque los autores del estudio indican que los datos sugieren un posible efecto umbral, reconocen que "demostrar una clara (y estadísticamente significante) respuesta umbral en estudios epidemiológicos es difícil especialmente [donde], como en este estudio, el número de casos disponibles es relativamente pequeño y el estimado preciso de los riesgos pequeños requiere números grandes" (Ex. 48-4, p. 8). OSHA está de acuerdo en que el número de casos de cáncer pulmonar en el estudio es demasiado pequeño para demostrar claramente una respuesta umbral o estimar con precisión los riesgos pequeños.

OSHA se ha basado en un estudio de cohorte más grande y robusta para su evaluación de riesgos que la cohorte alemana. En comparación, la cohorte de Gibb tiene cerca de cinco veces la cantidad de años-persona de observación (70736 vs. 14684) y el número de casos de cáncer pulmonar (122 vs. 22). Los trabajadores, en promedio, recibieron un mayor seguimiento (30 vs. 17 años) y una mayor proporción de la cohorte había muerto (36% vs. 14%). El monitoreo de aire limitado en las plantas alemanas indican que el Cr(VI) promedio en aire en toda la planta se redujo aproximadamente desde casi 35 µg Cr(VI)/m^3 a mediados de los años 70 hasta 5 µg Cr(VI)/m^3 en los años 90 (informe de 2002; Ex. 7-91). Esto superpone los niveles de Cr(VI) en aire en la planta de Baltimore estudiada por Gibb *et al*. (Ex. 47-8). Más aún, los estimados de exposición acumulativa para miembros de la cohorte de Gibb se reconstruyeron individualmente de historiales de trabajo y datos de monitoreo de Cr(VI) en aire. Estas exposiciones a Cr(VI) en aire son más adecuadas que el cromo en la orina para evaluar el riesgo ocupacional bajo los límites de exposición permisibles bajo consideración por OSHA. Un procedimiento de conversión apropiado que predice con credibilidad concentraciones promedio de Cr(VI) en aire calculadas en tiempo en el lugar de trabajo a partir de mediciones de cromo en la orina no es evidente y, por lo tanto, generarían indudablemente una incertidumbre adicional en los estimados de riesgo. Por las razones anteriores, OSHA cree que la cohorte de Gibb provee un conjunto de datos más fuerte que la cohorte alemana sobre la cual determinar la existencia de una exposición umbral.

Este y otros asuntos concernientes a la relación entre la exposición acumulativa y el riesgo de cáncer pulmonar se discuten más adelante en la sección VI.G.1.a.

C. Evaluaciones cuantitativas de riesgo a base de la cohorte de Gibb

Las evaluaciones cuantitativas de riesgo fueron realizadas sobre los datos de exposición-respuesta de la cohorte de Gibb por tres grupos: Environ International (Exs. 33-15; 33-12) bajo contrato con OSHA; el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (Ex. 33-13); y Exponent (Ex. 31-18-15-1) para la Coalición de Cromo. Todos informaron riesgos similares de exposición a Cr(VI) a través de una vida de trabajo a pesar de utilizar acercamientos de modelamiento un tanto diferentes. Los datos de exposición-respuesta, modelos de riesgo, evaluación estadística y estimada de riesgo informadpos por cada grupo se discuten a continuación.

1. Evaluaciones de riesgo de Environ

En 2002, Environ International (Environ) preparó un análisis cuantitativo de la asociación entre la exposición a Cr(VI) y el cáncer pulmonar (Ex. 33-15), que se describe en detalle en el preámbulo de la regla propuesta (69 FR en 59364-59365). Luego de la finalización del análisis de Environ de 2002, los datos individuales para los 2357 hombres en la cohorte de Gibb se hicieron disponibles. Los nuevos datos incluyeron estimados de exposición acumulativa a Cr(VI), información sobre el fumar, fecha de nacimiento, raza, fecha de reclutamiento, fecha de terminación, causa de muerte, y fecha del final del seguimiento para cada individuo (Ex. 35-295). Los datos individuales permitieron que Environ realizara evaluaciones cuantitativas de riesgo sobre (1) categorías de exposición redefinidas, (2) índices de referencia alternos de trasfondo para la mortandad por cáncer pulmonar y (3) modelos proporcionales de riesgo de Cox (Ex. 33-12). Éstos se discuten a continuación y en el análisis de Environ de 2003 (Ex. 33-12).

El análisis de Environ de 2003 presentó dos agrupamientos alternos con diez grupos de exposición acumulativa a Cr(VI) cada uno, seis más que los informados por Gibb *et al.* y utilizados en el análisis de 2002. Un agrupamiento alterno fue diseñado para dividir los años-persona de seguimiento de manera bastante uniforme a través de los grupos. La otra alternativa distribuía aproximadamente el mismo número de casos de cáncer pulmonar observados en cada grupo. Estas dos alternativas fueron diseñadas para remediar por la distribución desigual de casos observados y esperados en las categorías de Gibb *et al.*, que pueden haber causado problemas de estimado de parámetros debido al pequeño número de casos en algunos grupos. Los nuevos agrupamientos asignaron números adecuados de casos de cáncer pulmonar observados y esperados a todos los grupos y se presentan en la Tabla VI-1.

Environ utilizó un retraso de cinco años para calcular la exposición acumulativa para ambos agrupamientos. Esto significa que en cualquier punto en el tiempo luego del comienzo de la exposición, la exposición acumulativa de un individuo igualaría el producto de la concentración de cromatos y la duración de exposición, sumaría todos los trabajos que se han tenido hasta cinco años antes de ese punto en el tiempo. Un retraso en la exposición se utiliza comúnmente en el análisis de exposición-respuesta para el cáncer pulmonar, ya que hay un largo período de latencia entre la primera exposición y el desarrollo de la enfermedad. Gibb *et al.* encontró que los modelos que utilizan rezagos de cinco y diez años brindaron un mejor ajuste a los datos de mortandad que los rezagos de cero, dos y veinte años (Ex. 31-22-11).
BILLING CODE 4510-26-P

Tabla VI-1

Datos de dosis-respuesta de Environ (2003, Ex. 33-12): muertes por cáncer pulmonar observadas y esperadas para la cohorte de Gibb agrupadas en diez categorías de exposición acumulativa a Cr(VI)

	Exposición acumulativa a Cr(VI) (µg/m^3-años)	Exposición media a Cr(VI) (µg/m^3-años)	Años-persona	Casos de cáncer observados	Casos esperados de cáncer pulmonar	
					Índices de Maryland	Índices de Baltimore
Alternativa 1: aproximadamente igual que los casos observados por grupo	0-0.151	0.0246	17982	12	10.3	13.37
	0.151-0.686	0.395	9314	12	13.0	16.80
	0.686-2.08	1.25	8694	12	10.3	13.55
	2.08-4.00	2.96	5963	12	7.38	9.42
	4.00-8.32	5.89	5102	12	5.63	7.32
	8.32-18.2	12.4	5829	13	7.09	9.21
	18.2-52	31.1	6679	13	6.83	9.05
	52-182	105	6194	12	5.77	7.73
	182-572	314	4118	12	5.79	7.66
	>572	979	945	12	2.07	2.62
Alternativa 2: aproximadamente igual que el número de años-persona por grupo	0-0.052	0.00052	14282	4	5.08	6.63
	0.052-0.273	0.147	6361	11	9.05	11.58
	0.273-0.65	0.455	6278	7	8.71	11.33
	0.65-1.43	0.966	6194	11	7.30	9.58
	1.43-3.12	2.19	6395	12	8.17	10.52
	3.12-6.89	4.59	6207	11	6.90	8.95
	6.89-16.1	10.7	6296	17	7.77	10.05
	16.1-41.6	25.9	6230	12	6.50	8.57
	41.6-143	81.5	6287	10	5.56	7.52
	>143	384	6289	27	9.17	11.99
TOTAL			70819.38	122	74.2	96.7

Los límites inferiores de las escalas son inclusivos; los límites superiores son excluyentes.

BILLING CODE 4510-26-C

El análisis de Environ de 2003 también derivó casos esperados utilizando índices de cáncer pulmonar de poblaciones de referencia alternas. Además de los índices de cáncer pulmonar del estado de Maryland que fueron utilizados por Gibb *et al.*, Environ usó índices específicos por edad y raza de la ciudad de Baltimore, donde estaba localizada la planta. Baltimore puede representar una población de referencia más apropiada debido a que la mayoría de los miembros de la cohorte residían en Baltimore, y los residentes de Baltimore pueden ser más similares a los miembros de la cohorte que las poblaciones de Maryland o de Estados Unidos en sus co-exposiciones y características de estilos de vida, especialmente hábitos de fumar y factores de riesgo relacionados con lo urbano. Por otra parte, Baltimore podría no ser la población de referencia apropiada si los índices más altos de cáncer pulmonar en la población

de Baltimore reflejan primordialmente una exposición amplia a carcinogénicos industriales. Esto puede conducir a una subestimación de riesgo atribuible a la exposición a Cr(VI).

El análisis de 2003 utilizó dos modelos externamente estandarizados, un modelo de riesgo relativo (modelo E1 de abajo) y un modelo de riesgo añadido (modelo E2) definido de la siguiente manera:

E1. Ni = C0 * Ei * (1 + C1Di + C2Di\2\)
E2. Ni = C0 * Ei + PYi * (C1Di + C2Di\2\)

donde Ni es el número predecido de casos de cáncer pulmonar en el grupo i th; PYi es el número de años-persona para el grupo i; Ei es el número esperado de casos de cáncer pulmonar en ese grupo, a base de la población de referencia; Di es la dosis acumulativa media para ese grupo; y C0, C1, y C2 son parámetros que serán estimados. Ambos modelos inicialmente incluyeron términos cuadráticos de exposición (C2Di\2\) como una manera para someter a prueba la no-linearidad en la exposición-respuesta. El Modelo E1 es un modelo de riesgo relativo, mientras que el Modelo E2 es un modelo de riesgo añadido. En el caso de los modelos de riesgo añadido, el estimado relacionado con la exposición del riesgo excesivo es el mismo irrespectivamente del índice de trasfondo especificado por edad y raza de cáncer pulmonar. Para modelos de riesgo relativo, un término de dosis se multiplica por el índice de trasfondo apropiado de cáncer pulmonar para derivar un estimado de riesgo relacionado con la exposición, de modo que el riesgo excesivo depende del trasfondo.

Las técnicas de máxima probabilidad se utilizaron para estimar los parámetros C0, C1 y C2. Las pruebas de proporción de probabilidad se utilizaron para determinar cuál de los parámetros modelo contribuyó significativamente al ajuste del modelo. Los parámetros se añadieron secuencialmente al modelo, comenzando con C1, cuando contribuyeron significativamente ($p < 0.05$) para mejorar el ajuste. Los parámetros que no contribuyeron significativamente, incluyendo los términos cuadráticos de exposición (C2Di\2\), se eliminaron de los modelos.

Dos modelos proporcionales de riesgo de Cox también se ajustaron a los datos de exposición-respuesta individual. Las formas modelo fueron:

C1. h(t;z;D) = h0(t)*exp([beta]1z + [beta]2D)
C2. h(t;z;D) = h0(t)*[exp([beta]1z)][1 + [beta]2D]

donde h es la función de riesgo, que expresa el íncide específico por edad de cáncer pulmonar entre los trabajadores, según estimado por el modelo. Además, t es edad, z es un vector de posibles variables explicativas aparte de la dosis acumulativa, D es la dosis acumulativa, h0(t) es la función de riesgo de referencia (una función de edad solamente), [beta]2 es el coeficiente acumulativo de dosis y [beta]1 es un vector de coeficientes para otras posibles variables explicativas—aquí, el estatus sobre el fumar de cigarrillos, raza y año calendario de muerte (Ex. 35-57). El modelo de Cox es un enfoque que utiliza la experiencia de la cohorte para estimar un efecto relacionado con la exposición, irrespectivamente de una población de referencia externa o categorización de exposición. Debido a que son estandarizadas internamente, los modelos de Cox algunas veces pueden eliminar las preocupaciones sobre la selección de una población de referencia apropiada y pueden ser ventajosos cuando las características de la cohorte bajo estudio no se parearon bien contra las poblaciones de referencia para las cuales unos índices de trasfondo relacionados con la edad se han tabulado. El modelo C1 presume que

la respuesta de cáncer pulmonar es no-lineal con la exposición acumulativa a Cr(VI), mientras que el C2 presume una respuesta lineal de cáncer pulmonar con la exposición a Cr(VI). Para los modelos proporcionales de riesgo de Cox, C1 y C2, las otras posibles variables explicativas que se consideraron fueron el estatus sobre el fumar de cigarrillos, raza, y año de nacimiento.

Los modelos externamente estandarizados E1 y E2 proveen un buen ajuste con los datos ($p>=0.40$). La selección del agrupamiento de exposición tuvo poco efecto en los estimados de parámetros del modelo E1 o E2. Sin embargo, la opción de índices de referencia tuvo cierto efecto, notablemente sobre el parámetro "de trasfondo", C0, que se incluyó como un parámetro ajustado en los modelos para ajustar por diferencias en índices de trasfondo de cáncer pulmonar entre miembros de la cohorte y las poblaciones de referencia. Por ejemplo, valores de C0 mayores de uno, "inflan" los índices base de referencia, reduciendo la magnitud de los riesgos excesivos en el modelo. Tal ajuste era necesario para la población de referencia de Maryland (el estimado de máxima probabilidad de C0 fue significativamente más alto que uno), pero no para la población de referencia de la ciudad de Baltimore (C0 no fue significativamente diferente de uno). Este resultado sugiere que los índices de cáncer pulmonar de Maryland pueden ser menores que los índices de trasfondo de cáncer pulmonar de la cohorte, pero los índices de la ciudad de Baltimore pueden reflejar adecuadamente los índices de trasfondo de la cohorte. La inclusión del parámetro C0 produjo un coeficiente acumulativo de dosis que reflejó el efecto de la exposición y no el efecto de diferencias en índices de trasfondo y fue apropiada.

Los resultados del modelo indican un coeficiente de dosis acumulativa relativamente consistente, irrespectivamente de la población de referencia. El coeficiente para dosis acumulativa en los modelos varió de 2.87 a 3.48 por mg/m^3-año para el modelo de riesgo relativo, E1, y de 0.0061 a 0.0071 por mg/m^3-años-persona para el modelo de riesgo añadido, E2. Estos coeficientes determinan la pendiente de la relación lineal de respuesta de cáncer pulmonar-exposición acumulativa a Cr(VI). Bajo ningún caso un modelo cuadrático se ajustó a los datos mejor que un modelo lineal.

A base de la comparación de los valores AIC de los modelos, Environ indicó que el modelo lineal de riesgo relativo E1 fue preferido sobre el modelo de riesgo añadido E2. OSHA concuerda con la conclusión de Environ. El modelo de riesgo relativo también es preferido sobre el modelo de riesgo añadido debido a que el índice de trasfondo de cáncer pulmonar varía con la edad. Puede no ser apropiado presumir, como lo hace un modelo añadido, que el mayor riesgo de cáncer pulmonar a la edad de 25 años, cuando el riesgo de trasfondo es relativamente bajo, sería el mismo (para la misma dosis acumulativa) que para la edad de 65 años, cuando los índices de trasfondo son mucho más altos.

Los modelos de riesgo proporcionales de Cox, C1 y C2, también se ajustaron bien a los datos (aunque el ajuste era ligeramente mejor para el modelo C2 que para el C1). Hay que recordar que para los modelos proporcionales de riesgo de Cox, C1 y C2, las otras posibles variables explicativas consideradas fueron el estatus sobre el fumar de cigarrillos, raza y año calendario de muerte. Para ambos modelos, la adición de un término para el estatus sobre el fumar mejoró significativamente el ajuste de los modelos a los datos ($p< 0.00001$). La experiencia con el modelo C1 indicó que la raza ($p=0.15$) y año de muerte ($p=0.4$) no eran contribuyentes significativos cuando la dosis acumulativa y el estatus sobre el fumar se incluyeron en el modelo. A base de los resultados para el modelo C1, la raza y el año de muerte no fueron considerados por Environ en el modelo lineal C2. El coeficiente acumulativo de dosis, [beta]2, era de 1.00

para el modelo C1 y de 2.68 para el modelo C2. Una descripción más completa de los modelos y variables puede encontrarse en el análisis de Environ de 2003 (Ex. 33-12, p. 10).

Los cálculos de la tabla vital se hicieron sobre el número de casos de cáncer pulmonar adicionales por cada 1000 trabajadores expuestos a Cr(VI) a base de los modelos E1, E2, C1 y C2, presumiendo una exposición constante desde la edad de 20 años hasta la edad máxima de 65. La tabla vital tomó en cuenta tanto el riesgo de cáncer pulmonar y mortandad hasta la edad de 100. Los índices de cáncer pulmonar y otras causas de mortandad para los cálculos de la tabla vital se basaron, respectivamente, y los índices de mortandad por cáncer pulmonar y por toda causa de Estados Unidos en el año 2000 para ambos géneros y todas las razas. Además de los estimados de máxima probabilidad, se derivaron intervalos de confiabilidad de 95% para el riesgo excesivo vitalicio. Detalles sobre los procedimientos utilizados para estimar parámetros, ajuste del modelo, los cálculos de la tabla vital e intervalos de confiabilidad se describen en el informe de Environ de 2003 (Ex. 33-12, p. 8-9).

BILLING CODE 4510-26-P

Tabla VI-2

Environ (2003, Ex. 33-12): Modelos de predicción de muertes excesivas por cáncer pulmonar por cada 1000 trabajadores expuestos a varias concentraciones de Cr(VI), por modelo, población de referencia y agrupamiento de exposición.

Modelo	**Población de referencia**	**Agrupamiento de exposición**		**Concentración de Cr(VI) (μg/m³)**					
			0.25	**0.5**	**1.0**	**5**	**10**	**20**	**52**
Modelo de riesgo relativo (E1)	Estado de Maryland	Iguales casos/grupo	19 [0.9-3.6]	3.8 [1.8-7.2]	7.5 [3.7-14]	37 [18-69]	72 [36-132]	137 [57-240]	305 [168-471]
		Iguales PYRs/grupo	2.0 [0.6-4.0]	4.0 [1.3-8.0]	8.0 [2.5-16]	39 [12-77]	76 [25-145]	144 [49-258]	318 [120-500]
	Ciudad de Baltimore	Iguales casos/grupo	2.1 [1.0-3.6]	4.3 [1.3-8.0]	8.5 [4.1-14]	42 [20-68]	81 [40-130]	153 [78-237]	334 [186-467]
		Iguales PYRs/grupo	2.3 [1.0-3.9]	4.6 [2.0-7.8]	9.1 [4.0-16]	45 [20-75]	86 [39-142]	163 [76-256]	351 [181-493]
Modelo de riesgo añadido (E4)	Estado de Maryland	Iguales casos/grupo	2.4 [1.0-4.0]	4.7 [2.1-8.0]	9.4 [4.1-16]	46 [20-75]	89 [40-146]	170 [79-268]	373 [189-532]
		Iguales PYRs/grupo	2.1 [0.7-3.7]	4.2 [1.5-7.5]	8.4 [3.0-15]	41 [15-72]	80 [29-137]	152 [58-253]	342 [141-511]
	Ciudad de Baltimore	Iguales casos/grupo	2.4 [1.2-4.0]	4.8 [2.4-7.9]	10 [4.7-16]	47 [23-76]	92 [46-145]	174 [91-264]	380 [214-530]
		Iguales PYRs/grupo	2.2 [1.0-3.8]	4.4 [2.0-7.5]	8.8 [3.9-15]	43 [19-72]	84 [38-138]	161 [74-254]	356 [181-513]
Modelo de Cox C1	N/A	N/A	0.66 [0.3-0.9]	1.3 [0.6-1.9]	2.7 [1.3-3.8]	15 [6.7-21]	32 [14-49]	N/A	363 [110-606]
Modelo de Cox C2	N/A	N/A	1.8 [0.7-3.4]	3.5 [1.4-6.8]	7.1 [2.7-14]	35 [13-66]	68 [27-125]	129 [52-229]	290 [128-456]

[a]Se presume que los trabajadores comienzan a trabajar a la edad de 20 años y continúan trabajando durante 45 años, bajo un nivel de exposición constante.

BILLING CODE 4510-26-C

La Tabla VI-2 muestra las predicciones de cada modelo de riesgo vitalicio excesivo de cáncer pulmonar de una vida de trabajo de exposición a varios niveles de Cr(VI) en aire. Los estimados son muy consistentes irrespectivamente del modelo, agrupamiento de exposición o población de referencia. El modelo que parece generar resultados que son los de menor similaridad a los otros es el C1, que produjo uno de los mayores estimados de riesgo en 52 $\mu g/m^3$, pero estimó los menores riesgos para niveles de exposición de 10 $\mu g/m^3$ o menos. El cambio en magnitud, en relación a los otros modelos es un resultado de la no-linearidad de este modelo. Los límites de confiabilidad para todos los modelos, incluyendo el C1, tienden a traslaparse, sugiriendo un buen grado de consistencia estadística.

2. Evaluación de riesgos del Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH)

NIOSH (Ex. 33-13) desarrolló una evaluación de riesgos de la cohorte de Gibb. El análisis de NIOSH, al igual que la evaluación de Environ de 2003, utilizó los archivos de datos de cohortes individuales para calcular la exposición acumulativa a Cr(VI). Sin embargo, NIOSH también exploró algunas otras presunciones relacionadas con la exposición. Por ejemplo, llevaron a cabo un análisis de dosis-respuesta con períodos de rezago además del rezago de cinco años utilizado por Environ. NIOSH también analizó una dosis-respuesta utilizando tantas como 50 categorías de exposición, aunque su informe presenta datos en cinco agrupamientos de exposición acumulativa a Cr(VI).

NIOSH incorporó información sobre la conducta del fumar de la cohorte en sus evaluaciones cuantitativas. Estimaron (cajetillas/día)-años de fumar acumulativo para cada individuo en la cohorte, utilizando información de un cuestionario que fue administrado al momento de la fecha de reclutamiento de cada miembro de la cohorte. Para estimar el fumar acumulativo, NIOSH presumió que los miembros de la cohorte mantuvieron el nivel de fumar informado en el cuestionario desde la edad de 18 hasta el final del seguimiento. A los individuos con estatus sobre el fumar desconocido se asignó un valor igual al nivel promedio de fumar entre todos los individuos con niveles de fumar conocidos (presumiblemente incluyendo a los no-fumadores). Los individuos que se conocía que fumaban, pero para quienes la cantidad era desconocida, se asignó un nivel de fumar igual al promedio para todos los fumadores.

NIOSH consideró seis diferentes modelos relativos de riesgo, ajustados a los datos de la cohorte de Gibb mediante métodos de regresión Poisson. No consideraron modelos de riesgo añadido. Los seis modelos de riesgo relativo fueron estandarizados externamente utilizando índices de cáncer pulmonar de Estados Unidos especificados por edad y raza. Sus coeficientes de trasfondo, C0, explícitamente incluyeron el fumar, la raza y períodos de edad para ajustar por diferencias entre la cohorte y la población de referencia. Estos modelos se describen de la siguiente manera:

NIOSH1a: Ni = C0 * Ei * exp(C1Di)
NIOSH1b: Ni = C0 * Ei * exp(C1Di\1/2\\)
NIOSH1c: Ni = C0 * Ei * exp(1 + C1Di + C2Di2)
NIOSH1d: Ni = C0 * Ei * (1 + Di)[alpha]
NIOSH1e: Ni = C0 * Ei * (1 + C1Di)
NIOSH1f: Ni = C0 * Ei * (1 + C1Di[alpha])

Donde la forma de la ecuación ha sido modificada para ajustarse al formato utilizado en los informes de Environ. Además, NIOSH ajusta los modelos proporcionales de riesgo de Cox (no

presentados) a los datos de mortandad por cáncer pulmonar utilizando los estimados individuales de exposición acumulativa a Cr(VI).

NIOSH informó que el modelo lineal de riesgo relativo 1e generalmente provee un ajuste superior a los datos de exposición-respuesta, al compararse con los varios modelos lineales de registro, 1a-d. Permitir cierta no linearidad (e.g., modelo 1f) no mejoró significativamente el buen ajuste, por lo tanto, consideraron que la forma 1e de modelo lineal de riesgo relativo (análogo al modelo E1 de Environ) era el más apropiado para determinar sus cálculos de riesgo vitalicio. Un ajuste similar puede lograrse con un modelo de potencia de registro lineal (modelo 1d) utilizando Cr(VI) acumulativo convertido en registro y una especificación lineal según los estudios para el período acumulativo del fumar.

El coeficiente de dosis (C1) para el modelo lineal de riesgo relativo 1e fue estimado por NIOSH en 1.444 por µg CrO_3/m^3-año (Ex. 33-13, Tabla 4). Si las exposiciones se convierten a unidades de µg Cr(VI)/m^3-año, el coeficiente acumulativo de dosis estimado sería 2.78 (95% CI: 1.04 to 5.44) por µg/m^3-año. Este valor es muy cercano a los estimados derivados en el análisis de Environ de 2003 (los estimados de máxima probabilidad varían de 2.87 a 3.48 para el modelo E1, dependiendo del agrupamiento de exposición y la población de referencia). Los estimados de riesgo vitalicio a base del coeficiente de dosis estimado por NIOSH y el método de tabla vital de Environ utilizando índices de Estados Unidos del año 2000 para cáncer pulmonar y la mortandad por toda causa se indican en la Tabla VI-3. Los valores son muy similares a los estimados predichos por el análisis de 2003 de Environ (Tabla VI-3). La pequeña diferencia puede deberse al ajuste de NIOSH para el fumar en el coeficiente de trasfondo. NIOSH encontró que los riesgos vitalicios excesivos para una exposición ocupacional de 45 años a Cr(VI) predecidos por el modelo de potencia de mejor ajuste produjo riesgos muy similares al modelo lineal de riesgo relativo preferido en concentraciones TWA de Cr(VI) de entre 0.52 y 52 µg/m^3 (Ex. 33-13, Tabla 5). Aunque NIOSH no informó los resultados, indicaron que el modelamiento de Cox produjo estimados de riesgo similar a la regresión de Poisson. La consistencia entre los modelos de regresión de Cox y Poisson se discute más detenidamente en la Sección VI.C.4.

BILLING CODE 4510-26-P

Tabla VI-3

Modelos de predicción de muertes adicionales por cáncer pulmonar por cada 1000 trabajadores expuestos a varias concentraciones de Cr(VI) a base de los parámetros estimados de NIOSH

0.25	**0.5**	**1.0**	**5**	**10**	**20**	**52**
1.8 [0.7-3.6]	3.7 [1.4-7.2]	7.3 [2.7-14]	36 [14-69]	70 [27-131]	133 [53-238]	297 [130-468]

[a] Se presume que los trabajadores comienzan a trabajar a la edad de 20 años y continúan trabajando durante 45 años, bajo un nivel de exposición constante.

BILLING CODE 4510-26-C

NIOSH informó un coeficiente de dosis-respuesta significativamente mayor para trabajadores no blancos que para los trabajadores blancos. Es decir, se estima que los trabajadores no blancos en la cohorte de Gibb tienen un mayor riesgo excesivo de cáncer pulmonar que los trabajadores blancos, al recibir la misma exposición acumulativa a Cr(VI). En contraste, no se encontró

diferencia significativa por raza en el análisis de riesgos proporcionales de Cox informado por Environ en el 2003.

3. Evaluación de riesgos de Exponent

En respuesta a la solicitud de información de OSHA, Exponent preparó un análisis de mortandad por cáncer pulmonar de la cohorte de Gibb. Al igual que los análisis de 2003 de Environ y NIOSH, el análisis de Exponent se basó en los datos de trabajadores individuales. Exponent realizó sus análisis de dosis-respuesta a base de tres diferentes conjuntos de categorías de exposición, utilizando dos poblaciones de referencia y 70,808 años-persona de seguimiento. Se completó un total de cuatro análisis, utilizando (1) índices de referencia de Maryland y las cuatro categorías de exposición de Gibb *et al.*; (2) índices de referencia de Baltimore y las cuatro categorías de exposición de Gibb *et al.*; (3) índices de referencia de Baltimore y seis grupos de exposición definidos por Exponent; y (4) índices de referencia de la ciudad de Baltimore y cinco categorías de exposición, que se obtuvieron mediante la remoción del más alto de los seis grupos definidos por Exponent del análisis de dosis-respuesta. Un modelo lineal de riesgo relativo sin un término de corrección de trasfondo (el término C0 utilizado por Environ y NIOSH) fue aplicado en todos estos casos y las exposiciones acumulativas se rezagaron cinco años (como lo hiciera Environ y NIOSH). Los análisis indicaron un riesgo vitalicio excesivo entre 6 y 14 por cada 1000 para trabajadores expuestos a 1 $\mu g/m^3$ Cr(VI) durante 45 años.

El análisis que utilizó los índices de referencia de cáncer pulmonar de Maryland y el agrupamiento de exposición de cuatro categorías de Gibb *et al.* produjeron un riesgo vitalicio excesivo de 14 por cada 1000. Este riesgo, que es mayor que los estimados excesivos de riesgo vitalicio de Environ y NIOSH para la misma exposición ocupacional, resulta probablemente por la ausencia de un coeficiente de índice de trasfondo (C0) en el modelo de Exponent. Como se informara en los análisis de Environ 2002 y 2003, los índices de referencia de cáncer pulmonar de Maryland requieren un coeficiente de índice de trasfondo mayor de 1 para lograr el mejor ajuste a los datos de exposición-respuesta. Los índices de Maryland no ajustados probablemente subestiman el índice de trasfondo de cáncer pulmonar de la cohorte, resultando a una sobreestimación del riesgo atribuible a exposición acumulativa a Cr(VI).

Los dos análisis que utilizaron los índices de referencia de Baltimore y el agrupamiento de exposición de seis categorías de Exponent o el agrupamiento de cuatro categorías de Gibb *et al.* resultaron ambos en un riesgo excesivo vitalicio por unidad de 9 por cada 1000 para trabajadores expuestos a 1 $\mu g/m^3$ Cr(VI) durante 45 años (Ex. 31-18-15-1, p. 41). Este riesgo se acerca a estimados informados por Environ, utilizando su modelo de riesgo relativo (E1) y los índices de referencia de Baltimore para la misma exposición ocupacional (Tabla VI-2). El análisis de Environ mostró que, a diferencia del modelo estandarizado de Maryland discutido anteriormente, los modelos estandarizados de Baltimore tenían coeficientes de índice de transfondo muy cercanos a 1, el valor "base" presumido por el modelo de riesgo relativo de Exponent. Esto sugiere que los índices de referencia de Baltimore pueden representar el índice de trasfondo de cáncer pulmonar para este cohorte con mayor precisión que los índices de referencia de Maryland.

El riesgo excesivo vitalicio por unidad más bajo para trabajadores expuestos a 1 $\mu g/m^3$ Cr(VI) durante 45 años informado por Exponent, en 6 por cada 1000, se derivó del análisis que excluyó el más alto de los seis grupos de exposición de Exponent. Mientras que este valor de riesgo se acerca a los estimados del riesgo por unidad de Environ y NIOSH, el análisis amerita cierta preocupación. Exponent eliminó el grupo de exposición más alta a base de que la mayoría de las exposiciones acumulativas en este grupo eran mayores que las exposiciones que usualmente se encuentran en las condiciones actuales del lugar de trabajo. Sin embargo, eliminar

este grupo podría excluir posibles exposiciones a largo plazo (e.g., >15 años) por debajo del PEL previo de OSHA (52 μg/m^3) del análisis de riesgo. Más aún, sin importar cuáles puedan ser las exposiciones actuales, los datos sobre exposiciones acumulativas más altas son relevantes para entender las relaciones de dosis-respuesta.

Además, el agrupamiento de exposición acumulativa de seis categorías puede haber conducido a una subestimación del efecto de dosis. La definición de los seis grupos de exposición de Exponent no se relacionaba con la distribución de la exposición acumulativa asociada con los años-persona individuales, sino más bien con la distribución de exposición acumulativa entre los trabajadores al final de su empleo. Esta división no resulta en una distribución uniforme de años-persona o casos observados de cáncer pulmonar entre las categorías de exposición. De hecho, los agrupamientos de exposición de seis categorías de años-persona y casos de cáncer pulmonar observados eran muy desiguales con una preponderancia de ambos asignada al grupo con la exposición más baja. Esta distribución sesgada de años-persona y casos observados coloca la mayor parte de la potencia para detectar diferencias significativas de índices de trasfondo de cáncer en niveles bajos de exposición, donde se espera que estas diferencias sean pequeñas, y reduce el poder para detectar diferencias significativas del trasfondo en concentraciones de exposición más alta.

4. Resumen de evaluaciones de riesgo a base de la cohorte de Gibb

OSHA encontró una notable consistencia entre los estimados de riesgo de los varios análisis cuantitativos de la cohorte de Gibb. Tanto Environ y NIOSH determinaron que los modelos lineales de riesgo relativo generalmente proveen un ajuste superior a los datos, al compararse con otros modelos de riesgo relativo, aunque los intervalos de confiabilidad en el modelo no lineal de Cox informado por Environ traslapan con los intervalos de confiabilidad en sus modelos lineales. El análisis de Environ de 2003 también sugirió que un modelo lineal de riesgo añadido podía describir adecuadamente los datos observados de dosis-respuesta. Los estimados de riesgo para NIOSH y los modelos de mejor ajuste de Environ fueron estadísticamente consistentes (comparar las Tablas VI-2 y VI-3).

La opción de población de referencia tuvo poco impacto sobre los estimados de riesgo. NIOSH utilizó la población total de Estados Unidos como la referencia, pero incluyó términos de ajuste para el fumar, la edad y la raza en sus modelos. El análisis de Environ de 2003 utilizó los índices de referencia de cáncer pulmonar de Maryland y Baltimore e incluyó un coeficiente de trasfondo genérico C0 para ajustar por diferencias potenciales en el riesgo de trasfondo entre la población de referencia y la cohorte de trabajadores. Este término era significativo en el modelo ajustado cuando los índices de Maryland se utilizaron para estandarización externa, pero no cuando se usaron los índices de Baltimore. Dado que ningún ajuste en el período modelo de trasfondo fue requerido para ajustar mejor los datos de respuesta-exposición utilizando los índices de cáncer pulmonar de la ciudad de Baltimore, son los que mejor representan la verdadera incidencia de trasfondo de cáncer pulmonar de la cohorte. OSHA considera que la inclusión de tales factores de ajuste, sea específico al fumar, la raza y edad (según definidos por NIOSH) o genéricos (según definidos por Environ), es apropiada y entiende que contribuye a un estimado certero de riesgo al ayudar en la corrección para factores de riesgo confundidores. Los modelos proporcionales de riesgo de Cox, especialmente el modelo linear de Cox, produjo estimados de riesgo que eran generalmente consistentes con los modelos estandarizados externamente.

Finalmente, el número de categorías de exposición utilizadas en el análisis tuvo poco impacto en los estimados de riesgo. Cuando un ajuste apropiado a los índices de trasfondo se incluyeron, los cuatro grupos de exposición originalmente definidos por Gibb *et al.* y analizados en el informe de Environ de 2002, los seis grupos de exposición definidos por Exponent, los dos conjuntos alternos de diez categorías de exposición, según definidos en el análisis de Environ de 2003, y los cincuenta grupos definidos y agregados por NIOSH todos produjeron esencialmente los mismos estimados de riesgo. La potencia de los resultados de varias categorizaciones de exposición acumulativa añade credibilidad a las proyecciones de riesgos.

Habiendo revisado los análisis descritos en esta sección, OSHA encuentra que los mejores estimados de riesgo excesivo de cáncer pulmonar de los trabajadores expuestos al PEL previo (52 µg Cr(VI)/m^3) para una vida de trabajo son aproximadamente de 300 a 400 por mil a base de los datos de la cohorte de Gibb. Los mejores estimados de riesgos excesivos de cáncer pulmonar en trabajadores expuestos a otras concentraciones de exposiciones TWA se presentan en la Tabla VI-2. Estos estimados son consistentes con las predicciones de los modelos de Environ, NIOSH y Exponent que aplicaron modelos lineales de riesgo relativo y añadido a base de toda la escala de exposiciones acumulativas de Cr(VI) experimentadas por la cohorte de Gibb y utilizó términos apropiados de ajuste para los índices de trasfondo de mortandad por cáncer pulmonar.

D. Evaluaciones de riesgo cuantitativo a base de la cohorte de Luippold

Como se discutió anteriormente, Luippold *et al.* (Exs. 35-204; 33-10) suministró información sobre la cohorte de trabajadores empleados en una planta de producción de cromatos en Painesville, Ohio. El seguimiento para los 482 miembros de la cohorte de Luippold comenzó en 1940 y duró hasta 1997, con la acumulación de años-persona para cualquier individuo comenzando un año después del comienzo de su primera exposición. Hubo un total de 14,048 años-persona de seguimiento para la cohorte. Los años-persona entonces se dividieron en cinco grupos de exposición que tenían aproximadamente iguales números de casos esperados de cáncer pulmonar en cada grupo. Los índices de referencia de Ohio se utilizaron para calcular los números esperados de muertes. Se utilizaron los índices de varones blancos debido a que el número de mujeres era pequeño (4 de 482) y se sabía que eran de raza blanca 241 de los 257 miembros de la cohorte que murieron y cuyos certificados de defunción estaban disponibles. Los índices de Ohio de 1960-64 (los más tempranos disponibles) se presume que corresponden para el período de 1940 a 1960. Los índices de 1990-94 se presume que corresponden al período posterior a 1994. Para los años entre 1960 y 1990, se utilizaron los índices del resumen de cinco años correspondiente. Hubo tendencias significativas para el SMR de cáncer pulmonar como función del año de reclutamiento, duración del empleo y la exposición acumulativa a Cr(VI). La cohorte tuvo un SMR significativamente mayor para muertes por cáncer pulmonar de 241 (95% C.I. 180 a 317).

Tabla VI-4

Los datos de dosis-respuesta de la cohorte de Luippold según citado por Environ (2002, Ex. 33-15): números observados y esperados de muertes por cáncer pulmonar agrupadas en cinco categorías de exposición acumulativa a Cr(VI)

Exposición acumulativa a Cr(VI) (µg/m³-años)	Exposición media a Cr(VI) (µg/m³-años)	Casos de cáncer pulmonar observados	Casos de cáncer pulmonar esperados[b]	Años-persona
<0.0002	0.0001	3	4.5	2952
0.0002-0.00049	0.00036	8	4.4	2369
0.00049-0.00105	0.00074	4	4.4	3077
0.00105-0.0027	0.00179	16	4.4	3220
0.0027-0.0278	0.00481	20	4.3	2482

[b]Muertes esperadas por cáncer pulmonar derivadas mediante el uso de índices de mortandad del estado de Ohio

Environ llevó a cabo una evaluación de riesgo a base de los datos de mortandad por exposición acumulativa a Cr(VI)-cáncer pulmonar de Luippold *et al.* y presentados en la Tabla VI-4 (Ex. 33-15). Las exposiciones acumulativas a Cr(VI) fueron categorizadas en cinco grupos con aproximadamente cuatro muertes por cáncer pulmonar en cada grupo. En ausencia de información que apuntara hacia lo contrario, Environ presumió que Luippold *et al.* no empleó ningún período de rezago al determinar las exposiciones acumulativas. Los números computados y esperados de casos de cáncer pulmonar se derivaron de índices de referencia de Ohio. Environ aplicó los modelos de riesgo relativo y añadido, E1 y E2 a los datos en la Tabla VI-4.

Los modelos lineales de riesgo relativo y añadido se ajustan a los datos de la cohorte de Luippold adecuadamente ($p>=0.25$). Los modelos finales no incluyeron el coeficiente de exposición cuadrática, C2 o el parámetro del índice de trasfondo, C0 ya que no mejoraron significativamente el ajuste de los modelos. Los estimados de máxima probabilidad para el parámetro relacionado a la exposición a Cr(VI), C1, de los modelos lineales de riesgo relativo y añadido fue 0.88 por mg/m³-año y 0.0014 por mg/m³-año-persona, respectivamente. Los estimados de C1 a base de los datos de la cohorte de Luippold fueron aproximadamente 2.5 veces menores que los estimados de parámetros basados en los datos de la cohorte de Gibb. El estimado excesivo de riesgo vitalicio calculado por Environ para una exposición durante una vida de trabajo de 45 años a 1 µg Cr(VI)/m³ (e.g., el riesgo por unidad) para ambos modelos fue 2.2 por cada 1000 trabajadores (intervalos de confiabilidad de 95% de 1.3 a 3.5 por cada 1000 para el modelo de riesgo relativo y 1.2 a 3.4 por cada 1000 para el modelo de riesgo añadido) utilizando un análisis de tabla vital con índices de mortandad de referencia de Estados Unidos de 1998. Estos riesgos fueron de 2.5 a 3 veces más bajos que los riesgos por unidad proyectados a base del conjunto de datos de Gibb para exposiciones acumulativas a Cr(VI) equivalentes.

Crump *et al.* (Exs. 33-15; 35-58; 31-18) también realizó un análisis de exposición-respuesta de los datos de Painesville. En un análisis de regresión de Poisson, las exposiciones acumulativas se agruparon en diez categorías de exposición con aproximadamente dos muertes por cáncer pulmonar esperadas en cada grupo. Las muertes por cáncer pulmonar observadas y esperadas por categoría de exposición a Cr(VI) se indican en la Tabla VI-5. Los índices de referencia de Ohio se utilizaron al calcular las muertes por cáncer pulmonar esperadas y las exposiciones acumulativas se rezagaron cinco años.

Tabla VI-5

Datos de dosis-respuesta de Crump *et al.* (Ex. 35-58): números observados y esperados de muertes por cáncer pulmonar para la cohorte de Luippold agrupadas en diez categorías de exposición acumulativa a Cr(VI)

Exposición acumulativa a Cr(VI) (µg/m³-años)	Exposición media a Cr(VI) (µg/m³-años)	Casos de cáncer pulmonar observados	Casos de cáncer pulmonar esperados[b]	Años-persona
0-0.00006	0.0000098	0	2.09	3112
0-00006-0.00018	0.00011	3	2.19	1546
0-00018-0.0003	0.00023	3	2.21	1031
0-0003-0.00046	0.00038	5	2.13	1130
0.00046-0.00067	0.00056	0	2.22	1257
0.00067-0.001	0.00080	4	2.23	1431
0.001-0.00163	0.00125	12	2.23	1493
0.00163-0.0026	0.0021	3	2.18	1291
0.0026-0.00445	0.00327	10	2.18	1248
0.00445-0.029	0.00755	11	2.12	904

Los límites inferiores de las escalas son inclusivos; los límites superiores son excluyentes.
[b] Muertes por cáncer pulmonar esperadas derivadas utilizando los índices de mortandad del estado de Ohio

El análisis de Crump *et al.* utilizó los mismos modelos lineales de riesgo relativo y añadido que Environ sobre los datos individuales categorizados en diez grupos de exposición acumulativa (Ex. 35-58). Las pruebas para un alejamiento sistemático de la linearidad no fueron significativas para ambos modelos ($p>=0.11$). El coeficiente de dosis acumulativa determinado por el método de máximas probabilidad fue 0.79 (95% CI: 0.47 a 1.19) por mg/m³-año para el modelo de riesgo relativo y 0.0016 (95% CI: 0.00098 a 0.0024) por mg/m³-persona-año para el modelo de riesgo añadido, respectivamente. Los autores mencionaron que la aplicación de los modelos lineares a cinco y siete grupos de exposición resultó en una diferencia no significativa en los coeficientes de dosis, aunque no se presentaron los resultados. Los coeficientes de exposición informados por Crump *et al.* fueron muy similares a los obtenidos por Environ anteriormente, aunque se utilizaron diferentes grupos de exposición y Crump *et al.* usó un rezago de cinco años para el cálculo de la exposición acumulativa. Los autores mencionaron que los modelos lineares no se ajustaron muy bien a los datos de exposición agrupados en diez categorías (buen ajuste $p< =0.01$) pero ajustan los datos mucho mejor con siete grupos de exposición ($p>0.3$), reemplazando las muchas categorías de exposición más baja donde hubo pocos casos de cáncer observados y esperados con agrupamientos de exposición más estables con números mayores de casos de cáncer. La reducción en el número de grupos de exposición no cambió significativamente los coeficientes de exposición ajustados.

El estimado de máxima probabilidad para el coeficiente de exposición acumulativa utilizando el modelo lineal C2 de regresión de Cox fue 0.66 (90% CI: 0.11 a 1.21), que fue similar al modelo lineal [regresión de Poisson] de riesgo relativo. Cuando el análisis de Cox se limitó a los 197 trabajadores con estatus sobre el fumar conocido y una variable sobre el fumar en el modelo, el coeficiente de dosis para Cr(VI) fue casi idéntico al estimado sin controlar el fumar. Esto llevó a los autores a concluir que "los datos disponibles sobre el fumar no sugieren que la exposición a Cr(VI) fue confundida con el fumar en esta cohorte, o que el no lograr un control para el fumar tuviera un efecto apreciable en la potencia carcinogénica estimada de Cr(VI)" (Ex. 35-58, p. 1156).

Dada la similaridad entre los resultados, OSHA cree que es razonable utilizar los coeficientes de exposición informados por Crump *et al*. a base de sus agrupamientos de los datos individuales de exposición acumulativa para estimar el riesgo vitalicio excesivo de la cohorte de Luippold. La Tabla VI-6 presenta el riesgo excesivo para la exposición de una vida de trabajo a varios niveles TWA de Cr(VI), según predecido por los modelos de riesgo relativo y añadido de Crump *et al*.utilizando un análisis de tabla vital con índices de Estados Unidos del año 2000 para todas las causas y la mortandad por cáncer pulmonar. Los estimados de máxima probabilidad resultantes indican que las exposiciones de una vida de trabajo al PEL previo de Cr(VI) resultarían en riesgos vitalicios excesivos de cáncer pulmonar de alrededor de 100 por cada 1000 (95% C.I. aprox. 60-150). Los estimados de riesgo basados en la cohorte de Luippold son menores que los estimados de riesgo basados en la cohorte de Gibb, como se discute adicionalmente en la sección VI.F.

BILLING CODE 4510-26-P

Tabla VI-6

Modelos de predicción de muertes adicionales por cáncer pulmonar por cada 1000 trabajadores expuestos a varias concentraciones de Cr(VI) a base de los coeficientes de dosis de la cohorte de Luippold y Crump

Modelo	**0.25**	**0.5**	**1.0**	**5**	**10**	**20**	**52**
Riesgo relativo	0.52 [0.31-0.79]	1.0 [0.62-1.6]	2.1 [1.2-3.1]	10 [6.2-15]	21 [12-31]	41 [21-60]	101 [62-147]
Riesgo añadido	0.55 [0.6-0.82]	1.1 [0.67-1.6]	2.2 [1.3-3.3]	11 [6.7-16]	22 [13-32]	43 [27-64]	108 [67-155]

[a] Se presume que los trabajadores comenzaron a trabajar a la edad de 20 años y continuaron trabajando durante 45 años bajo un nivel constante de exposición.
Estimados de máxima probabilidad e intervalos de confiabilidad de 95% están indicados.
Estos estimados se derivan de los modelos de riesgo de Crump *et al*., utilizando los coeficientes de exposición informados en la sección VI.D y una tabla vital utilizando índices de mortandad de Estados Unidos del año 2000 para todas las causas de muerte y el cáncer pulmonar.

BILLING CODE 4510-26-C

E. Evaluaciones cuantitativas de riesgo a base de las cohortes de Mancuso, Hayes, Gerin y Alexander

Además de los conjuntos de datos preferidos analizados arriba, hay otras cuatro cohortes con conjuntos de datos disponibles para el estimado de riesgo vitalicio adicional de cáncer pulmonar. Éstas son la cohorte de Mancuso, la cohorte de Hayes, la cohorte de Gerin y la cohorte de Alexander. Environ realizó el análisis de exposición-respuesta para todas, excepto la cohorte de Hayes (Ex. 33-15). Varios años antes, la División de K.S. Crump realizó evaluaciones cuantitativas sobre datos de la cohorte de Mancuso y Hayes, bajo contrato con OSHA (Ex.13-5). La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) desarrolló evaluaciones cuantitativas de riesgo de los datos de la cohorte de Mancuso para su sistema de información integrada sobre riesgos (Exs. 19-1; 35-52). La EPA de California (Ex. 35-54), el grupo de investigación de salud Public Citizen (Ex. 1), y el Laboratorio Armstrong de la fuerza aérea de

Estados Unidos (AFAL) para el Departamento de la Defensa (Ex. 35-51) realizó evaluaciones de los datos de Mancuso utilizando los estimados de riesgo de EPA de Estados Unidos de 1984 como su punto de partida. La EPA de Estados Unidos también publicó una evaluación de riesgo a base de los datos de la cohorte de Hayes (Ex. 7-102). Hasta los estudios de cohorte de Gibb *et al*. y Luippold *et al*. estuvieron disponibles, estas evaluaciones anteriores suministraron los riesgos de cáncer más actuales proyectados por la exposición a Cr(VI) en aire. Los evaluaciones de riesgo previos fueron descritos ampliamente en las secciones VI.E.1 y VI.E.2 de NPRM (69 FR en 59375-59378). Mientras que los estimados de riesgo de los conjuntos de datos de Mancuso, Hayes, Gerin y Alexander están asociados con un mayor grado de incertidumbre, es, no obstante, valioso compararlos con los estimados de riesgo de los conjuntos de datos de Gibb y Luippold de mayor calidad para determinar si existen serias discrepancias entre ellos. OSHA cree que evaluar la consistencia en riesgo entre varias cohortes de trabajadores añade a la calidad en general de la evaluación.

Las cohortes de Mancuso y Luippold trabajaron cada una en la planta de Painesville, pero las poblaciones de trabajadores no se traslaparon debido a diferentes criterios de selección. Los estimados de exposición también se basaron en diferentes encuestas de higiene industrial. Las cohortes de Hayes y Gibb trabajaron ambas en la planta de Baltimore. Aún cuando las exposiciones a Cr(VI) fueron reconstruidas a partir del monitoreo de data que se midió en diferentes facilidades resultando en funciones de exposición-respuesta significativamente diferentes (ver sección VI.F), hubo cierto traslapo en las poblaciones de los dos estudios. Como resultado, los riesgos proyectados de estos conjuntos de datos no pueden verse estrictamente como estimados independientes. Las cohortes de Gerin y Alexander no eran trabajadores de producción de cromato y son completamente independientes de los conjuntos de datos de Gibb y Luippold. La evaluación cuantitativa de los cuatro conjuntos de datos y la comparación con las evaluaciones de riesgo a base de las cohortes de Gibb y Luippold se discuten a continuación.

1. Cohorte de Mancuso

Según se describe en la subsección VII.B.3, la cohorte de Mancuso se definió inicialmente en 1975 y se actualizó en 1997. Los miembros de la cohorte fueron contratados entre 1931 y 1937, y trabajaron en la misma facilidad de Painesville que los trabajadores de la cohorte de Luippold. Sin embargo, no hubo traslapo entre las dos cohortes, ya que todos los trabajadores de la cohorte de Luippold fueron reclutados después de 1939. La evaluación cuantitativa de riesgo de Environ utilizó datos informados en la actualización de 1997 (Ex. 23, Tabla XII) en los cuales las muertes por cáncer pulmonar y los años-persona de seguimiento se clasificaron en cuatro grupos de exposición acumulativa a cromo soluble, que se presumió que representa el Cr(VI) (Ex. 33-15). Los datos de mortandad y los años-persona se desglosaron adicionalmente por edad al momento de morir en incrementos de cinco años, comenzando con el intervalo de edad de 40 a 44 años y ascendiendo hasta 75 años o más. No se calcularon números esperados de casos de cáncer pulmonar para la cohorte en su totalidad o para grupos específicos de años-persona. Environ aplicó un método indirecto basado en la mediana de la edad registrada y año de ingreso en la cohorte para estimar la información sobre la edad necesaria para derivar números esperados de muertes por cáncer pulmonar ajustadas por edad y año calendario requeridas para completar la evaluación de riesgo.

Las muertes por cáncer pulmonar observadas y esperadas por edad y exposición acumulativa (mg/m^3-año) se presentan en la Tabla 3 del informe de Environ de 2002 (Ex. 33-15, p. 39). Las exposiciones acumulativas medias a Cr(VI) soluble se presumieron que son iguales a los puntos

medios de las escalas tabuladas. No se utilizó un rezago para calcular las exposiciones acumulativas. Environ aplicó modelos de riesgo externamente estandarizados a estos datos, similar a los descritos en la sección VI.C.1, pero utilizando un parámetro relacionado a la edad, como se discutió en el informe de 2002 (Ex. 33-15, p. 39). El modelo lineal de riesgo relativo externamente estandarizado con un período de exposición dependiente de la edad suministró un ajuste superior sobre los otros modelos.

El riesgo excesivo previsto de cáncer pulmonar de una vida de trabajo de 45 años de exposición a Cr(VI) bajo el PEL previo de OSHA utilizando el modelo lineal de riesgo relativo de mejor ajuste es 293 por cada 1000 trabajadores (95% C.I. 188 a 403). El estimado de máxima probabilidad de la exposición de una vida de trabajo al nuevo PEL de 5.0 $\mu g/m^3$ Cr(VI) es 34 por cada 1000 trabajadores (95% C.I. 20 a 52 por cada 1000). Estos estimados se acercan a los predichos de la cohorte de Gibb, pero son mayores que los predichos de la cohorte de Luippold.

Existen incertidumbres asociadas con los estimados de exposición y los estimados de números esperados de muertes por cáncer pulmonar para el conjunto de datos de 1997 de Mancuso. Los estimados de exposición se derivaron de un solo conjunto de mediciones obtenidas en 1949 (Ex. 7-98). Aunque previamente habían pocos datos disponibles sobre el monitoreo de aire, se piensa que los niveles de aire de 1949 probablemente subestiman las concentraciones de Cr(VI) en la planta durante parte de los años 30 y gran parte de los años 40 cuando la producción de cromatos era alta como apoyo a la guerra. La metodología de muestreo utilizada por Bourne y Yee sólo midió Cr(VI) soluble, pero se cree que el proceso de producción de cromatos empleado en la planta de Painesville en estos tempranos años produjo compuestos de Cr(VI) altamente solubles e insolubles que no se tomarían en cuenta completamente en los resultados del muestreo (Ex. 35-61). Esto implicaría que los riesgos se sobreestimarían por el uso de estimados de concentración que recibieron una baja parcialidad. Sin embargo, es posible que las mediciones de 1949 no subestimaron los niveles de Cr(VI) en aire a principios de los años 30 antes de los años de alta producción. Algunos miembros más antiguos de la cohorte también estuvieron indudablemente expuestos a menos Cr(VI) en los años 50 del que midió la encuesta de 1949.

Otra incertidumbre en la evaluación de riesgos para la cohorte de Mancuso está relacionada con el estimado posterior al estudio sobre el número esperado de muertes por cáncer pulmonar. Los casos de cáncer pulmonar esperados se derivaron a base de resúmenes aproximados de las edades y presumió períodos de inicio de los miembros de la cohorte. Varias presunciones estaban dictadas por la dependencia en los agrupamientos publicados de los resultados (e.g., edades de ingreso, año calendario de ingreso, edad al final del seguimiento, etc.), así como las opciones particulares para los índices de mortandad de referencia (e.g., índices de Estados Unidos, en años particulares cercanos al período aproximado en el cual se acumularon los años-persona). Dado que la validez de estas presunciones no puede someterse a prueba, los estimados de números esperados de muertes por cáncer pulmonar son inciertos.

También hay un potencial efecto de supervivencia del trabajador saludable en la cohorte de Mancuso. La cohorte fue identificada como los trabajadores que se reclutaron primeramente en los años 30 a base de los expedientes de empleo estudiados a finales de los años 40 (Ex. 2-16). Los archivos históricos de la compañía en este período de tiempo se cree que eran escasos y más probables que sólo identificaran empleados que aún trabajaban en la planta en los años 40 (Ex. 33-10). Si hubo un número grande de trabajadores a corto plazo no identificados que fueron reclutados, pero abandonaron la planta en los años 30 o murieron antes de 1940 (i.e., antes del

registro sistemático de las muertes), entonces puede haber habido una parcialidad en la selección (i.e., efecto de supervivencia del trabajador saludable) hacia individuos más saludables a largo plazo (Ex. 35-60). Dado que la mortandad de estos "sobrevivientes" a largo plazo muchas veces es más fuertemente representada en las exposiciones acumulativas más altas, puede confundir negativamente la exposición-respuesta y conducir a una dubestimación de riesgo, particularmente en trabajadores de corto plazo (Ex. 35-63). Esto puede ser un asunto en cuestión con la cohorte de Mancuso, aunque la magnitud de la subestimación potencial no es clara.

Anteriores evaluaciones cuantitativas de riesgo de la División de K.S. Crump, EPA y otros, se realizaron sobre los datos de la cohorte presentados en el informe de Mancuso de 1975 (Ex. 7-11). Estas evaluaciones no tuvieron acceso a los 20 años adicionales de seguimiento ni tuvieron mortandad por cáncer pulmonar agrupada por edad y estratificada por cromo soluble acumulativo (presunta exposición a Cr(VI)), que se presentó posteriormente en la actualización de 1997. En su lugar, la mortandad por cáncer pulmonar agrupada por edad se estratificó por exposición acumulativa a cromo total que incluyó no sólo Cr(VI) carcinogénico, pero también cantidades significativas de Cr(III) no carcinogénico. OSHA cree que la evaluación cuantitativa de riesgos de Environ es el análisis más creíble de la cohorte de Mancuso. Se basó en los datos actualizados de mortandad de la cohorte y estimados de exposición acumulativa derivados directamente de mediciones de cromo soluble en aire.

2. Cohorte de Hayes

La División de K.S. Crump (Ex. 13-5) evaluó los riesgos a base de los datos de exposición-respuesta informados en la Tabla IV por Braver *et al.* (Ex. 7-17) para la cohorte estudiada por Hayes *et al.* (Ex. 7-14). La cohorte de Hayes traslapó con la cohorte de Gibb. La cohorte de Hayes incluyó 734 miembros, que no son parte de la cohorte de Gibb, que trabajaron en una facilidad más antigua de 1945 a 1950, pero no trabajaron en la facilidad de producción más reciente construida en agosto de 1950. La cohorte de Hayes excluyó 990 miembros de la cohorte de Gibb, que trabajaron menos de 90 días en la nueva facilidad de producción luego de agosto de 1950. Como se indica en la sección VI.B.4, Braver *et al.* derivó un solo estimado de exposición acumulativa a Cr(VI) soluble para cada una de las cuatro subcohortes de trabajadores de producción de cromato categorizados por duración de empleo y año de reclutamiento por Hayes *et al.* Por lo tanto, las exposiciones no se determinaron para trabajadores individuales utilizando un procedimiento de matriz de exposición de trabajo más abarcador, como se hizo con las cohortes de Gibb y Luippold. Además, las exposiciones fueron estimadas del monitoreo de aire realizado solamente durante los primeros 15 años de operación de la planta. A diferencia de la cohorte de Mancuso, Hayes *et al.* no estratificó las muertes por cáncer pulmonar observadas por grupo de edad. El número esperado de muertes por cáncer pulmonar para cada subcohorte se basó en las estadísticas de mortandad de Baltimore.

La División de K.S. Crump aplicó el acercamiento de riesgo relativo lineal externamente estandarizado para ajustarse a los datos sobre exposición-respuesta (Ex. 13-5). El estimado de máxima probabilidad para el coeficiente de dosis (e.g., pendiente linear proyectada de la curva de exposición-respuesta de Cr(VI)) fue 0.75 por mg Cr(VI)/m^3-año con un límite de confiabilidad de 90 por ciento de entre 0.45 y 1.1 por mg Cr(VI)/m^3-año. Estos límites de confiabilidad son consistentes con el estimado de coeficiente de dosis obtenido del modelamiento de los datos de la cohorte de Luippold (0.83, 95% CI: 0.55 a 1.2), pero menores que aquellos obtenidos de los datos de la cohorte de Gibb (3.5, 95% CI: 1.5 to 6.0). El modelo lineal de riesgo relativo se ajusta bien a la cohorte de Hayes ($p=0.50$). La División de K.S. Crump predijo el riesgo excesivo por exposición ocupacional a Cr(VI) para una vida de trabajo de 45 años bajo el PEL previo de

OSHA (52 μg/m^3) en 88 casos de cáncer pulmonar por cada 1000 trabajadores (95% CI: 61 a 141). El riesgo excesivo predecido en el nuevo PEL de 5 μg/m^3 es aproximadamente 9 muertes excesivas por cáncer pulmonar por cada 1000 (95% CI: 6.1 a 16) por la misma duración de la exposición ocupacional. Estos estimados son un tanto menores que los estimados correspondientes a base de los datos de la cohorte de Gibb, probablemente debido al más bien alto nivel promedio de Cr(VI) soluble (218 μg/m^3) presumido por Braver *et al.* para trabajadores de planta a través de los años 50. Si estos niveles de aire presumidos conducen a un sobreestimado de exposición de los trabajadores, los riesgos resultantes serían subestimados.

3. Cohorte de Gerin

Environ (Ex. 33-15) realizó una evaluación cuantitativa de las muertes por cáncer pulmonar observadas y esperadas en soldadores de acero inoxidable clasificados en cuatro grupos de exposición acumulativa a Cr(VI) informados en las Tablas 2 y 3 de Gerin *et al.* (Ex. 7-120). Los datos sobre cáncer pulmonar provienen de un gran estudio multicéntrico combinado de soldadura en el cual se observó un riesgo de cáncer pulmonar estadísticamente significativo para toda la cohorte y se encontró una mortandad por cáncer pulmonar no-estadísticamente significativa para las subcohortes de soldadores de acero inoxidable (Ex. 7-114). Una relación positiva con el paso del tiempo desde la primera exposición también se observó para los soldadores de acero inoxidable (el tipo de soldadura con la mayor exposición a Cr(VI), pero no con la duración del empleo.

Los datos de exposición-respuesta del estudio de Gerin sólo se presentaron para los soldadores de acero inoxidable con al menos cinco años de empleo. Los trabajadores fueron divididos en soldadores de ocasionalmente acero inoxidable" y grupos de "soldadores de predominantemente acero inoxidable". El segundo grupo era de personas que se conocía que habían tenido tiempo prolongado soldando acero inoxidable solamente o que habían sido empleados por una compañía que trabajó predominantemente acero inoxidable. Como se indicó en la sección VI.B.5, los estimados de exposición acumulativa no se basaron en niveles de Cr(VI) en aire específicamente medidos en la cohorte de trabajadores y por lo tanto, están sujetos a una mayor incertidumbre que los estimados de exposición de estudios de cohortes de producción de cromatos. Environ limitó su análisis a los "soldadores de ocasionalmente acero inoxidable" dado que dicha subcohorte tenía el mayor número de sujetos elegibles y años-persona de seguimiento, especialmente en las importantes escalas menores de exposición acumulativa. Los años-persona, números observados de casos de cáncer pulmonar y números esperados de casos de cáncer pulmonar se computaron comenzando 20 años después del inicio del empleo. Gerin *et al.* suministró datos de exposición-respuesta sobre los soldadores con historiales de trabajo individuales (cerca de dos terceras partes de los trabajadores), así como toda la subcohorte. Irrespectivamente de la subcohorte examinada, no había una indicación obvia de un efecto relacionado a la exposición a Cr(VI) sobre la mortandad por cáncer pulmonar. Una explicación plausible para esta aparente falta de respuesta-exposición es la potencialmente severa clasificación errónea de la exposición que resulta del uso de estimados de exposición basados en publicaciones sobre las soldaduras (en lugar de mediciones de exposición en las plantas utilizadas en el estudio, que no estuvieron disponibles a los autores).

Environ utilizaron modelos externamente estandarizados para ajustar los datos (Ex. 33-15). Presumieron que la exposición acumulativa a Cr(VI) para los trabajadores estaba en el punto medio de la escala informada. Se presumió un valor de 2.5 mg/m^3-año para el grupo de más alta exposición (e.g., >0.5 mg/m^3-año), dado que Gerin *et al.* lo citó como la media del valor

para el grupo, que también indicaron que incluye además los "soldadores de predominantemente acero inoxidable". Todos los modelos ajustan adecuadamente los datos ($p>0.28$) con los coeficientes de exposición considerablemente menores que para las cohortes de Gibb o Luippold (Ex. 33-15, Tabla 6). De hecho, los intervalos de confiabilidad de 95% para los coeficientes de exposición se traslaparon en 0, lo cual se esperaría cuando no hay tendencia relacionada con la exposición.

A base del modelo de mejor ajuste, un modelo lineal de riesgo relativo (Ex. 33-15, Tabla 9, p. 44), el riesgo excesivo proyectado de cáncer pulmonar de la exposición a Cr(VI) en una vida de trabajo en el PEL previo fue 46 (95% CI: 0 a 130) casos por cada 1000 trabajadores. El intervalo de confiabilidad de 95 por ciento alrededor del estimado de máxima probabilidad refleja la incertidumbre estadística asociada con estimados de riesgo de la cohorte de Gerin.

Luego de la publicación de la regla propuesta, OSHA recibió comentarios de Exponent, Inc. (por parte de un grupo de representantes de la industria del acero) indicando que no es apropiado para modelar la exposición-respuesta para esta cohorte debido a que no hubo una tendencia estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer pulmonar con la exposición estimada y el riesgo de cáncer pulmonar no aumentó monotónicamente con la exposición estimada (Ex. 38-233-4, pp. 7-8). OSHA está en desacuerdo. Debido a que el modelo de mejor ajuste sometido a prueba por Environ se ajusta adecuadamente a los datos de Gerin, OSHA cree que es razonable generar estimados de riesgos basados en este modelo para compararlos con los estimados de riesgo basados en las cohortes de Gibb y Luippold. Esto permite que OSHA evalúe cuantitativamente la consistencia entre sus estimados preferidos y los estimados de riesgo derivados de la cohortte de Gerin.

En comentarios posteriores a las vistas, el Dr. Herman Gibb expresó su apoyo al acercamiento de OSHA. El Dr. Gibb declaró:

Los estudios epidemiológicos sobre los soldadores * * * realizados hasta la fecha han sido limitados en su habilidad para evaluar un riesgo de cáncer pulmonar. Es concebible que las diferencias en exposición * * * entre [esta industria] y la industria de producción de cromatos podría resultar en diferencias en el riesgo de cáncer. Debido a que no hay datos adecuados con los cuales evaluar estas diferencias, es apropiado comparar los límites superiores [sobre los riesgos] derivados del [estudio] de Gerin *et al.* * * * con aquellos predichos para los trabajadores de producción de cromato para determinar si son consistentes.

OSHA concuerda con Exponent, Inc. de que los resultados del estudio de Gerin *et al.* fueron diferentes a los de las cohortes de Luippold (2003) y Gibb, en cuanto a que una relación de exposición-respuesta estadísticamente significativa y un riesgo de cáncer pulmonar monotónicamente creciente con la exposición no se encontraron en Gerin. También, los estimados de máxima probabilidad de riesgo a base de la cohorte de Gerin eran un tanto menores que los basados en las cohortes de Gibb y Luippold. Sin embargo, OSHA cree que los menores estimados de riesgo de la cohorte de Gerin pueden explicarse con el fuerte potencial de parcialidad debido a una clasificación errónea de la exposición a Cr(VI) y posiblemente a la presencia de co-exposiciones, como se discutió en las secciones VI.B.5 y VI.G.4. Parte de la diferencia también se puede relacionar con incertidumbre estadística; se indica que los intervalos de confiabilidad de 95% (indicados en la Tabla VI-7) se traslaparon en el extremo inferior de la escala de OSHA a base de los estudios de Gibb y Luippold (2003), que son los preferidos.

4. Cohorte de Alexander

Environ (Ex. 33-15) realizó una evaluación cuantitativa de la incidencia observada y esperada de cáncer pulmonar entre trabajadores aeroespaciales expuestos a Cr(VI) clasificados en cuatro grupos de exposición acumulativa a cromato informados en la Tabla 4 de Alexander *et al.* (Ex. 31-16-3). Los autores indicaron que derivaron "estimados de exposición a cromo [VI]" a base de las mediciones de TWA, pero que luego fue denominado como "el índice de exposición acumulativa total a cromatos (se añadieron las letras in itálico) informado como $\mu g/m^3$ de cromato TWA-años" (Ex. 31-16-3, p. 1254). Alexander *et al.* agrupó los datos sobre cáncer pulmonar por exposición acumulativa con y sin un período de rezago de diez años. No encontraron un aumento estadísticamente significativo entre los trabajadores expuestos a cromatos o una tendencia clara con la exposición acumulativa a los cromatos.

Para su análisis, Environ supuso que las exposiciones acumulativas se expresaron en $\mu g/m^3$-año de Cr(VI), en lugar de cromato (CrO4-2) o ácido crómico (CrO_3). Environ utilizó un modelo lineal de riesgo relativo externamente estandarizado para ajustarse a los datos no rezagados (Ex. 33-15). Un modelo de riesgo añadido no podía aplicarse debido a que los años-persona de observación no fueron informados por Alexander *et al.* Environ presumió que los trabajadores estaban expuestos a una exposición acumulativa a Cr(VI) en el punto medio de las escalas informadas. Para la categoría abierta de alta exposición, Environ presumió una exposición acumulativa 1.5 veces mayor que el límite menor de 0.18 mg/m^3-año. El modelo se ajusta a los datos deficientemente ($p=0.04$) y el coeficiente de exposición se considero de 0, ya que los valores positivos no mejoraron significativamente el ajuste. Dada la falta de una tendencia positiva entre la incidencia de cáncer pulmonar y la exposición acumulativa a Cr(VI) para esta cohorte, estos resultados no son sorprendentes.

Luego de la publicación de la regla propuesta, OSHA recibió comentarios de Exponent, Inc. (de parte de la Asociación de Industrias Aeroespaciales), indicando que la Agencia no debe aplicar un modelo lineal al estudio de Alexander *et al.* para derivar estimados de riesgo para compararlos con los estimados basados en las cohortes de Gibb y Luippold (2003) (Ex. 38-215-2, p. 10). Debido al deficiente ajuste del modelo de exposición-respuesta de Environ a los datos de la cohorte de Alexander, OSHA está de acuerdo con Exponent, Inc. en este asunto. Los estimados de riesgo basados en Alexander *et al.*, por lo tanto, no se presentan en esta evaluación de riesgo.

OSHA cree que hay varias posibles razones para la falta de una posible asociación entre la exposición a Cr(VI) y la incidencia de cáncer pulmonar en esta cohorte. Primero, el tiempo de seguimiento era extremadamente corto, promediando 8.9 años por miembro de la cohorte. El seguimiento a largo plazo de los miembros de la cohorte es particularmente importante para determinar el riesgo de cáncer pulmonar, que típicamente tiene un período de latencia extendido de aproximadamente 20 años o más. Uno no necesariamente esperaría observar cáncer pulmonar excesivo o una relación de exposición-respuesta entre los trabajadores que habían recibido seguimiento durante menos de 20 años desde su primera exposición a Cr(VI), ya que la mayoría de los casos de cáncer relacionados con la exposición no habrían aparecido todavía. Otras posibles razones de que una relación de exposición-respuesta no se observó en la cohorte de Alexander incluyen la corta edad de los miembros de la cohorte (media de 42 años al final del seguimiento), que también sugiere que los casos de cáncer pulmonar ocupacional podrían no haber aparecido todavía entre muchos miembros de la cohorte. El estimado de exposición acumulativa a Cr(VI) también fue problemático, basándose en datos de mediciones de aire que

no cubrieron todo el período de empleo de la cohorte (no habían datos para 1940 a 1974) y estuvieron fuertemente agrupados en un número relativamente pequeño de concentraciones TWA compendiadas que no captaron las diferencias individuales en las exposiciones a Cr(VI) en el lugar de trabajo.

F. Resumen de estimados de riesgo a base de las cohortes de Gibb y Luippold y cohortes adicionales

OSHA cree que los mejores estimados de riesgos vitalicios excesivos de cáncer pulmonar se derivan de las cohortes de Gibb y Luippold. Debido a su tamaño grande y prolongado seguimiento, estas dos cohortes acumularon un número significativo de muertes por cáncer pulmonar que fueron examinadas extensamente mediante diferentes análisis utilizando una variedad de acercamientos estadísticos. Las exposiciones de las cohortes se reconstruyeron a partir de mediciones de aire y el historial de trabajo durante tres o cuatro décadas. El modelo lineal de riesgo relativo se ajusta bien a los conjuntos de datos de Gibb y Luippold. Se ajusta adecuadamente a varios conjuntos de datos epidemiológicos utilizados para análisis comparativo. Environ y NIOSH exploraron una variedad de formas no lineales de dosis-respuesta, pero ninguna brindó una mejoría estadísticamente significativa por sobre el modelo lineal de riesgo relativo.

Los estimados de máxima probabilidad de un modelo lineal de riesgo relativo que se ajustan a los datos de Gibb son de tres a cinco veces mayor que los estimados basados en los datos de Luippold en exposiciones acumulativas equivalentes a Cr(VI) y los límites de confiabilidad en torno a los riesgos proyectados de los dos conjuntos de datos no se traslapan. Esto indica que los estimados de máxima probabilidad derivados de un conjunto de datos es improbable que describan la mortandad por cáncer pulmonar observada en el otro conjunto de datos. A pesar de esta inconsistencia estadística entre los estimados de riesgo, las diferencias entre ellos no es irrazonablemente grande, dadas las potenciales incertidumbres involucradas en estimar el riesgo de cáncer a partir de los datos (ver sección VI.G). Dado que los análisis basados en estas dos cohortes son cada uno de alta calidad y sus riesgos proyectados son razonablemente cercanos (bastante dentro de un orden de magnitud), OSHA cree que el riesgo vitalicio excesivo de cáncer pulmonar por exposición ocupacional a Cr(VI) se representa mejor con la escala de riesgos que se encuentra entre los estimados de máxima probabilidad de los conjuntos de datos de Gibb y Luippold.

Tabla VI-7

Estimados de OSHA de casos excesivos de cáncer pulmonar por cada 1000 trabajadores expuestos a varios TWA de Cr(VI) calculados en ocho horas con comparaciones de intervalos de confiabilidad de 95 por ciento por cohorte

Nivel de exposición (µg/m³)	Mejores estimados de riesgo	Cohortes preferidas		Cohortes adicionales		
		Gibb	Luippold	Mancuso	Hayes	Gerin
0.25	0.52-2.3	2.3 (1.0-3.9)	0.53 (0.31-0.79)	1.7 (1.0-2.7)	0.45 (0.31-0.75)	0.2 (0.0-0.7)
0.5	1.0-4.6	4.6 (2.0-7.8)	1.1 (0.62-1.6)	3.5 (2.4-5.4)	0.90 (0.62-1.5)	0.5 (0.0-1.4)
1.0	2.1-9.1	9.1 (4.0-16)	2.1 (1.2-3.1)	7.0 (4.1-11)	1.8 (1.2-3.0)	0.9 (0.0-2.8)
5.0	10-45	45 (20-75)	10 (6.2-15)	34 (20-52)	9.0 (6.1-15)	4.5 (0.0-14)
10	21-86	86 (39-142)	21 (12-31)	n/a	18 (12-30)	9.0 (0.0-29)
20	41-164	164 (76-256)	41 (21-60)	n/a	36 (24-51)	18 (0.0-54)
52	101-351	351 (181-493)	101 (62-147)	293 (188-403)	88 (61-141)	46 (0.0-130)

[a]Se presume que los trabajadores comienzan a trabajar a la edad de 20 y continúan trabajando durante 45 años a un nivel constante de exposición. Todos los estimados se recalcularon, utilizando índices de referencia de Estados Unidos del año 2000, todas las razas, ambos géneros, para cáncer pulmonar y por toda causa, excepto para aquéllos de Mancuso, para los cuales se utilizaron índices de 1998.

[b] OSHA entiende que los estimados de riesgo mejor sustentados por la evidencia científica son los índices delimitados por los estimados de máxima probabilidad de los modelos lineales de riesgo relativo presentados en la Tabla VI-2 (población de referencia de Baltimore/agrupamiento de exposición con los mismos años-persona) para la cohorte de Gibb y la Tabla VI-6 para la cohorte de Luippold.

[c] Los intervalos de confiabilidad para las cohortes de Gibb y Luippold son de las Tablas VI-2 y VI-6. Los intervalos de confiabilidad para las cohortes de Mancuso y Gerin se derivan de los parámetros informados por Environ (2002, Ex. 33-15). Todos son de los modelos lineales de riesgo relativo que mejor se ajustan y son intervalos de confiabilidad de 95 por ciento. El intervalo de confiabilidad para la cohorte de Hayes se calculó del intervalo de confiabilidad de 90 por ciento sobre el coeficiente de dosis para el modelo lineal de riesgo relativo informado por la División de K.S. Crump (1995, Ex. 13-5).

BILLING CODE 4510-26-C

Los mejores estimados de OSHA de casos excesivos de cáncer pulmonar de una exposición a Cr(VI) en una vida de trabajo de 45 años se presentan en la Tabla VI-7. Como se discutiera previamente, se realizaron varias evaluaciones aceptables del conjunto de datos de Gibb, con resultados similares. El modelo E1 de Environ de 2003, aplicando la población de referencia de la ciudad de Baltimore y diez categorías de exposición basadas en un número aproximadamente igual de años-persona por grupo, fue seleccionado para representar la escala de los mejores estimados de riesgo derivados de la cohorte de Gibb, en parte por que esta evaluación empleó un acercamiento más consistente con el agrupamiento de exposición aplicado en el análisis de Luippold (ver Tabla VI-6). Para caracterizar la incertidumbre estadística de los estimados de riesgo de OSHA, la Tabla VI-7 también presenta los límites de confiabilidad de 95%

relacionados con los estimados de máxima probabilidad de la cohorte de Gibb y la cohorte de Luippold.

OSHA entiende que el riesgo vitalicio excesivo más probable bajo el PEL previo de 52 $\mu g/m^3$ Cr(VI) se encuentra entre 101 por cada 1000 y 351 por cada 1000, como se indica en la Tabla VI-7. O sea, OSHA predice que de entre 101 a 351 de 1000 trabajadores expuestos ocupacionalmente durante 45 años bajo el PEL previo desarrollarían cáncer pulmonar como resultado de su exposición. La escala más amplia de 62 por cada 1000 (límite menor de 95% de confiabilidad, cohorte de Luippold) a 493 por cada 1000 (límite superior de 95% de confiabilidad, cohorte de Gibb) ilustra la escala de riesgos que se consideran estadísticamente plausible a base de estas cohortes, y por lo tanto representa la incertidumbre estadística en los estimados de riesgo de cáncer pulmonar. Esta escala de riesgos disminuye casi proporcionalmente con la exposición, como se ilustra en los estimados de riesgo mostrados en la Tabla VI-7 para exposiciones de una vida de trabajo en varios niveles en y por debajo del PEL anterior.

Los estimados de riesgo para los conjuntos de datos de Mancuso, Hayes y Gerin también se presentan en la Tabla VI-7. (Como se discutió previamente, los estimados de riesgo no se derivaron del conjunto de datos de Alexander). Los datos de exposición-respuesta de estas cohortes no son tan fuertes como los de las dos cohortes presentadas. OSHA cree que las evaluaciones complementarias para las cohortes de Mancuso y Hayes sustentan la escala de riesgos excesivos de cáncer pulmonar proyectados de las cohortes de Gibb y Luippold. Esto está ilustrado mediante los estimados de máxima probabilidad e intervalos de confiabilidad de 95% indicados en la Tabla VI-7. Los estimados de riesgo y el intervalo de confiabilidad de 95% a base de la cohorte de Hayes son similares a los basados en la cohorte de Luippold, mientras que los estimados a base de la cohorte de Mancuso son más similares a la cohorte de Gibb. También, la escala de los mejores estimados de riesgo de OSHA a base de las dos cohortes primarias para una dada exposición ocupacional a Cr(VI) traslapa los límites de confiabilidad de 95 por ciento para las cohortes de Mancuso, Hayes y Gerin. Esto indica que la escala de la Agencia de mejores estimados es estadísticamente consistente con los riesgos computados por Environ de cualquiera de estos conjuntos de datos, incluyendo la cohorte de Gerin donde los casos de cáncer pulmonar no mostraron una clara tendencia positiva con exposición acumulativa a Cr(VI).

Varios deponentes mencionaron el uso de OSHA para la cohorte de Gibb y de Luippold para definir una escala preliminar de estimados de riesgo relacionados con una vida de trabajo de exposición en los PELs previos y alternos. Algunos sugirieron que OSHA debería, sin embargo, basarse exclusivamente en el estudio de Gibb, debido a su tamaño superior, datos del fumar, totalidad del seguimiento e información de exposición (Tr. 709-710, 769; Exs. 40-18-1, pp. 2-3; 47-23, p. 3; 47-28, pp. 4-5). Otros sugirieron que OSHA debía idearse un esquema de cálculo para derivar estimados de riesgo a base de ambos estudios, pero con mayor peso asignado a la cohorte de Gibb (Tr. 709-710, 769, Exs. 40-18-1, pp. 2-3; 47-23, p. 3), argumentando que "el uso del estimado de máxima probabilidad del estudio de Luippold como el límite inferior de los estimados de riesgo de OSHA * * * tiene el efecto de hacer que un límite de exposición permisible (PEL) parezca aceptable" (Ex. 40-18-1, p. 3). OSHA está en desacuerdo con esta línea de razonamiento. OSHA cree que incluir todos los estudios que proveen una fuerte base para modelar la relación entre Cr(VI) y cáncer pulmonar, como lo hace el estudio de Luippold, provee información útil y añade profundidad a la evaluación de riesgos de la Agencia. OSHA está de acuerdo en que en algunos casos, la derivación de los estimados de riesgo a base de un

esquema de cálculo es un acercamiento apropiado cuando las diferencias entre los resultados de los dos o más estudios se cree que reflejan primordialmente fuentes de incertidumbre o error en los estudios subyacentes. Un esquema de cálculo podría entonces utilizarse para reflejar el grado de confiabilidad en sus respectivos resultados. Sin embargo, se conoce que las cohortes de Gibb y Luippold eran poblaciones bastante diferentes y la diferencia entre los estimados de riesgo basados en las dos cohortes podía, en parte, reflejar variabilidad en la exposición-respuesta. En este caso, el uso de OSHA de una escala de riesgo definido por los dos estudios es apropiado para el propósito de determinar la significancia del riesgo bajo el PEL previo y los PELs alternos que consideró la Agencia.

Otro deponente sugirió que OSHA debió derivar un "único" 'mejor' estimado de riesgo [tomando] en cuenta todos los seis estimados cuantitativos de riesgo" identificados por OSHA como evaluaciones de riesgo presentadas o como apoyo en el preámbulo de la regla propuesta, que consiste de las cohortes de Gibb y Luippold, así como estudios por Mancuso (Ex. 7-11), Hayes (Ex. 7-14), Gerin (Ex. 7-120) y Alexander (Ex. 31-16-3) (Ex. 38-265, p. 76). El deponente, el Sr. Stuart Sessions de Environomics, Inc., propuso que OSHA debía utilizar un promedio calculado de estimados de riesgos derivados de todos los seis estudios, sopesar los estudios de Gibb y Luippold más exhaustivamente que los restantes cuatro "estudios admitidamente más débiles" (Ex. 38-265, p. 78). Durante la vista pública, sin embargo, indicó que OSHA puede razonablemente escoger no incluir algunos estudios en el desarrollo de este modelo de riesgo cuantitativo a base de ciertos criterios o cualificaciones relacionadas con los principios de la buena epidemiología y evaluación de riesgos (Tr. 2484-2485). El Sr. Sessions estuvo de acuerdo con OSHA de que una suficiente duración de seguimiento (>=20 años) es una cualificación crucial para que una cohorte provea una base adecuada para la evaluación de riesgo de cáncer pulmonar, admitiendo que "si estamos lidiando con un largo efecto de latencia y si uno sólo lo sigue por unos pocos años, no estaría apareciendo en ninguna parte cerca de la frecuencia que se necesitaría para obtener un riesgo excesivo estadísticamente significativo" (Tr. 2485). Este criterio apoya la decisión de OSHA de excluir el estudio de Alexander como un conjunto primario de datos para la evaluación de riesgos debido en parte a la inadecuada duración del seguimiento a la cohorte (promedio de 8.9 años).

El Sr. Sessions también estuvo de acuerdo en que la calidad y alcance de la información sobre exposición para un estudio puede ser un factor decisivo en cuanto a si debe utilizarse para los estimados de riesgo de OSHA (Tr. 2485-2487). Como se discutió en el preámbulo de la regla propuesta, una incertidumbre significativa en los estimados de exposición para los estudios de Mancuso y Gerin era una razón primaria por la cual no fueron utilizados en la derivación de los estimados preliminares de riesgo de OSHA (69 FR en 59362-3). Mancuso se basó exclusivamente en el monitoreo de aire informado por Bourne y Yee (Ex. 7-98) realizado durante un solo período corto de tiempo en 1949 para calcular las exposiciones acumulativas para cada miembro de cohorte, aunque la definición de cohorte y período de seguimiento permitió la inclusión de trabajadores empleados tan temprano como 1931 y tan tarde como 1972. En la vista pública, el Sr. Sessions indicó que ampararse en los datos de exposición de un solo año no necesariamente "descualificaría" un estudio de ser incluído en el estimado de riesgo calculado que él propuso, si "por alguna razón la exposición no ha cambiado mucho durante el período de exposición" (Tr. 2486). Sin embargo, el estudio de Mancuso no provee evidencia de que las exposiciones en la planta de Painesville estuvieron estables durante el período de exposición. Por el contrario, Mancuso indicó que:

El tremendo aumento progresivo en la producción en los años subsiguientes desde cero ha provocado un consecuente aumento en las concentraciones de polvo hasta 1949 que pudieran haber sobrepasado el nivel de los primeros años de operación. La compañía estableció medidas de control después del estudio de 1949, que redujo marcadamente la exposición (Ex. 7-11, p. 4).

En el estudio de Gerin *et al*., las exposiciones a Cr(VI) de los miembros de la cohorte se estimaron a base de los niveles totales de emanaciones y las cifras de composición de emanaciones de publicaciones de higiene ocupacional y de manufactureros de productos de soldadura prontamente disponible al momento del estudio", complementado por "una limitada cantidad de mediciones de higiene industrial tomadas a mediados de los 70 en ocho de las 135 compañías" de las que se sustrajo la cohorte (Ex. 7-120, p. S24). Por lo tanto, los estimados de exposición acumulativa para los trabajadores en esta cohorte generalmente no se basan en datos recopilados en su trabajo o compañía en particular. Gerin *et al*. explicó que los estimados de exposición resultantes de "promedio global" opacan un número de variaciones entre las plantas y dentro de las plantas en factores específicos que afectan los niveles de exposición y diluiría una relación de dosis-respuesta", incluyendo el tipo de actividad, * * * procesos especiales, duración del arco eléctrico, características de voltaje y corriente eléctrica, posición del soldador, uso de electrodos o varillas especiales, presencia de pinturas de capa de agarre y emanaciones de trasfondo que provienen de otras actividades (Ex. 7-120, p. S25).

Al comentar sobre la epidemiología disponible sobre las soldaduras, NIOSH enfatizó que la amplia variación en condiciones de exposición entre los patronos puede existir, y debería ser estudios multi-patronales (Ex. 47-19, p. 6). Gerin *et al*. recomendó la depuración y validación de sus estimados de exposición utilizando "datos cuantitativos más completos y recientes" y tomando en cuenta la variabilidad entre las plantas y dentro de ellas, pero no informaron cualquier validación para su análisis de exposición-respuesta. OSHA cree que la clasificación errónea de la exposición en el estudio de Gerin podía ser significativa. Por lo tanto es difícil brindar un alto grado de confiabilidad en sus resultados, y no debería utilizarse para derivar los estimados cuantitativos de riesgo de la Agencia. Los comentarios recibidos del Dr. Herman Gibb apoyan la conclusión de OSHA. Indicó que los estudios epidemiológicos de soldadores realizados hasta la fecha no incluyen datos adecuados con los cuales evaluar el riesgo de cáncer pulmonar (Ex. 47-8, p. 2).

Finalmente, el Sr. Sessions concordó con OSHA de que es mejor basarse en "estudios independientes sobre diferentes cohortes de trabajadores", en lugar de incluir los resultados de dos o más cohortes traslapadas en el promedio calculado que él propuso (Tr. 2487). Como se discutió en el preámbulo de la regla propuesta, las cohortes de Hayes *et al*. y Gibb *et al*. se obtuvieron de la misma planta de producción de cromatos de Baltimore (FR 69 en 59362). Los trabajadores en la subcohorte de Hayes *et al*. analizada por Braver se reclutaron primeramente entre 1945 y 1959; la cohorte de Gibb incluyó trabajadores que se reclutaron primeramente entre 1950 y 1974. Debido al traslapo significativo entre las dos cohortes, no es apropiado utilizar los resultados de la cohorte de Hayes, así como la cohorte de Gibb en un cómputo de promedio calculado (según propuesto por el Sr. Sessions).

Habiendo revisado cuidadosamente los varios comentarios discutidos anteriormente, OSHA encuentra que su selección de las cohortes de Gibb y Luippold para derivar una escala de estimados cuantitativos de riesgo es el acercamiento más apropiado para la evaluación de riesgos de Cr(VI). El apoyo para este acercamiento fue expresado por NIOSH, que indicó que "la fortaleza está en mirar [los estudios de Gibb y Luippold] en conjunto * * * apreciando las

fortalezas de cada una" (Tr. 313). Varios deponentes emitieron un acuerdo general con la selección de estudios de OSHA, aún estando en desacuerdo con la aplicación de OSHA de los resultados de estos estudios en industrias específicas. Un deponente indicó: "concurrimos con la selección de las dos cohortes enfocadas (Luippold *et al*. 2003 y Gibb *et al*. 2000) como los mejores datos disponibles en los cuales basar un estimado de la relación de exposición-respuesta entre la exposición ocupacional a Cr(VI) y un mayor riesgo de cáncer pulmonar" (38-8, p. 6); y otro que, "es claro que los datos de las dos cohortes presentadas, Gibb *et al*. (2000) y Luippold *et al*. (2003), ofrecen la mejor información con la cual cuantificar el riesgo debido a exposición a Cr(VI) y un mayor riesgo de cáncer pulmonar" (Ex. 38-215-2, p. 16). Los comentarios relacionados con la idoneidad de las cohortes de Gibb y Luippold como base para estimados de riesgo en industrias específicas se atenderán en secciones posteriores.

G. Asuntos e incertidumbres

Los estimados de riesgo presentados en las secciones anteriores incluyen límites de confiabilidad que reflejan incertidumbre estadística. Esta incertidumbre estadística concierne a los límites de precisión para interferencia estadística, dadas las presunciones sobre los parámetros de insumo y modelos de riesgo (e.g., estimados de exposición, casos observados de cáncer pulmonar, casos esperados de cáncer pulmonar, dosis-respuesta linear). Sin embargo, hay incertidumbres con respecto al anterior insumo y presunciones, que no son fácilmente cuantificables que pueden conducir a subestimación o sobreestimación de riesgo. Algunas de estas incertidumbres se discuten a continuación.

1. Incertidumbre respecto a la exposición de los trabajadores a Cr(VI)

La incertidumbre que puede tener el mayor impacto sobre los estimados de riesgo se relaciona a la evaluación de la exposición de los trabajadores. Aún para la cohorte de Gibb, cuyas exposiciones se estimaron de aproximadamente 70,000 mediciones de aire a través de un período de 35 años, la computación de la exposición acumulativa es inherentemente incierta. Los métodos utilizados para medir el Cr(VI) en aire no caracterizaron el tamaño de las partículas que determinan la acumulación en el tracto respiratorio (ver sección V.A). Los trabajadores típicamente difieren uno del otro con respecto a hábitos de trabajo y pueden haber trabajado en diferentes áreas con relación al lugar donde se toman las muestras. La variabilidad inter-individual (y dentro de una misma facilidad) en la exposición acumulativa sólo puede caracterizarse hasta un limitado grado, aún con una amplia medición. El impacto de tal variabilidad es probablemente menor para estimados de exposiciones promedio a largo plazo cuando ha habido mediciones más amplias en las cohortes de Gibb y Luippold desde los años 60 a los años 80, pero que podían afectar la confiabilidad de los estimados en los 40 y 50 cuando el monitoreo del aire se realizaba con menor frecuencia. Los estimados de exposición que se basan en concentraciones anuales promedio en aire también es menos probable que caracterizen confiablemente la exposición a Cr(VI) a trabajadores que están empleados por períodos cortos de tiempo. Esto puede ser particularmente cierto para la cohorte de Gibb en la cual una fracción considerable de miembros de la cohorte se empleó solamente durante unos pocos meses.

Al igual que muchos estudios retrospectivos de cohortes, la frecuencia y métodos utilizados para monitorear concentraciones de Cr(VI) también pueden ser una fuente de incertidumbre para reconstruir exposiciones pasadas en las cohortes de Gibb y Luippold. Las exposiciones a la cohorte de Gibb en la planta de Baltimore desde 1950 hasta 1961 se determinaron a base de la recopilación periódica de muestras de polvo en aire, utilizando bombas de muestreo de alto

volumen y tubos captores que se retuvieron en la zona de respiración del trabajador para períodos de tiempo relativamente cortos (e.g., decenas de minutos) (Ex. 31-22-11). El uso de muestreo de alto volumen con tubos captores para recopilar muestras de Cr(VI) pueden haber subestimado la exposición, ya que la precisión de estos dispositivos dependía de un flujo de aire lo suficientemente bajo para garantizar la captación eficiente de Cr(VI), la ausencia de agentes capaces de reducir Cr(VI) a Cr(III), el almacenamiento apropiado de las muestras recopiladas, y la habilidad de recopilaciones a corto plazo para representar exposiciones de trabajadores de turno completo. Inclusive, los tubos captores no capturarían adecuadamente cualquier forma insoluble de Cr(VI) presente, aunque otros métodos de encuesta indicaron que se produjeron niveles mínimos de Cr(VI) insoluble en la facilidad de Baltimore (Ex. 13-18-14).

En los 1960s, la planta de Baltimore expandió su programa de monitoreo de Cr(VI) en aire más allá del muestreo periódico de alto volumen para incluir un amplio monitoreo de área en 27 zonas de exposición alrededor de la facilidad. Múltiples muestras de corto plazo se recopilaron (e.g., doce muestras de una hora y ocho muestras de tres horas) en cintas de celulosa para todo un período de 24 horas y analizadas para Cr(VI). Los estudios han mostrado que el Cr(VI) puede reducirse a Cr(III) en fibras de celulosa bajo ciertas circunstancias de modo que hay potencial para la subestimación de Cr(VI) utilizando este método de recopilación (Ex. 7-1, p. 370). El monitoreo se llevó a cabo antes de 1971, pero los resultados se perdieron y no estuvieron accesibles a Gibb *et al*. El monitoreo de área fue complementado mediante monitoreo personal rutinario de turno de trabajo completo de trabajadores comenzando en 1977. El muestreo de área de 24 horas complementado con monitoreo personal se continuó hasta el cierre de la planta en 1985.

Algunas de las mismas incertidumbres existen al reconstruir exposiciones de la cohorte de Luippold. El monitoreo de exposición de operaciones en la planta de Painesville en los años 40 y principios de los años 50 era escaso y consistió de encuestas de higiene industrial realizadas por varios grupos (Ex. 35-61). El Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (USPHS) realizó dos encuestas de higiene industrial (1943 y 1951), así como la Metropolitan Life Insurance Company (1945 y 1948). El Departamento de Salud de Ohio (ODH) realizó encuestas en 1949 y 1950. La información de exposición más detallada estaba disponible en encuestas anuales realizadas por la Diamond Alkali Company (DAC) de 1955 a 1971. Exponent optó por no considerar los datos de ODH en su análisis, ya que las concentraciones de Cr(VI) en aire informadas en estas encuestas eran considerablemente más bajas que los valores medidos en fechas posteriores por DAC. Excluyendo los datos de las encuestas de ODH en el proceso de reconstrucción de exposición pueden haber conducido a estimados de exposición más alta de los trabajadores y unos menores riesgos predecidos de cáncer pulmonar.

Hubo incertidumbres asociadas con los estimados tempranos de exposición a Cr(VI) para la cohorte de Painesville. Al igual que el monitoreo en la planta de Baltimore, los niveles de exposición a Cr(VI) se determinaron a partir de muestreo períodico de corto plazo y alto volumen con golpeadores que pueden haber subestimado las exposiciones (Ex. 35-61). Dado que la planta de Painesville empleó un proceso de tostado "alto en cal" para producir Cr(VI) soluble del mineral de cromita, se formó una cantidad significativa de Cr(VI) ligeramente soluble e insoluble. Se ha estimado que hasta aproximadamente 20 por ciento del Cr(VI) en aire estaba en una forma menos soluble en algunas áreas de la planta antes de 1950 (Ex. 35-61). Es improbable que los golpeadores hayan capturado este Cr(VI) de menor solubilidad, por lo que algunas concentraciones de Cr(VI) en aire pueden haberse subestimado por esta razón.

El programa anual de monitoreo de aire en la planta de Painesville se actualizó en 1966 para evaluar un período completo de 24 horas (Ex. 35-61). A diferencia del monitoreo contínuo en la planta de Baltimore, doce muestras de aire de lugares a través de la planta fueron recopiladas durante solamente 35 minutos cada dos horas, utilizando dos tubos pequeños captores de gas en serie que contienen agua. El monitoreo más frecuente que utiliza el procedimiento de tubos pequeños captores de gas en serie puede ser una mejoría sobre los previos muestreos de alto volumen y se cree que es menos susceptible a la reducción de Cr(VI) que los filtros de celulosa. Mientras que el método de recopilación por tubo captor en la planta de Painesville pueden haber reducido una fuente de potencial incertidumbre de exposición, otra fuente de incertidumbre potencial se introdujo al no lograr recopilar muestras de aire para más del 40 por ciento del período de trabajo. También, no se realizó un monitoreo personal de los trabajadores en ningún momento.

Preocupaciones sobre la precisión de los datos de exposición de Gibb y Luippold fueron expresadas en comentarios luego de la publicación de la regla propuesta. Varios deponentes sugirieron que las exposiciones de los trabajadores en las cohortes de Gibb y Luippold (2003) pueden haberse subestimado, resultando en una sobreestimación sistemática de riesgos en los análisis basados en estas cohortes (Exs. 38-231, pp. 19-20; 38-233, p. 82; 39-74, p. 2; 47-27, p. 15; 47-27-3, p. 1). En particular, se planteó la posibilidad de que las mediciones de exposición tomadas con el muestreador tipo RAC comúnmente utilizado en los 1960s pueden haber resultado en niveles informados de Cr(VI) más bajos como resultado de la reducción de Cr(VI) en la banda de muestra. También se plantearon preocupaciones de que situaciones de exposición excepcionalmente alta podrían no haber sido atendidas por los planes de muestreo en las plantas de Baltimore y Painesville y que las concentraciones de Cr(VI) en las zonas de respiración de los trabajadores habrían sido generalmente más altas que las concentraciones que se midieron en muestras generales de área tomadas en las dos plantas (Exs. 38-231, p. 19; 40-12-1, p. 2). Un deponente indicó que "los valores de exposición identificados en el estudio de Painesville y el de Baltimore son consistentemente menores que los informados para un período de tiempo similar por fuentes alternas (Braver *et al.* 1985; PHS 1953)" (Exs. 38-231, p. 19; 40-12-1, p. 2). También se sugirió que muestras por tubo captor utilizadas para estimar exposiciones en la planta de Painesville y el tubo captor y las muestras tipo RAC utilizadas entre 1950 y 1985 en la planta de Baltimore no capturaron eficientemente partículas menores de 1 [μ]m en diámetro, lo cual se creyó que había constituido una fracción significativa de partículas generadas durante el proceso de tostado de mineral de cromita y por lo tanto, resultó en una subestimación de las exposiciones (Ex. 47-27-3, pp. 1-4).

En su testimonio escrito para la vista pública, el Dr. Herman Gibb planteó preocupaciones sobre el tipo de muestras en las cuales se basaron los estimados de exposición de la cohorte de Gibb. El Dr. Gibb indicó, "una comparación del área y muestras personales [recopiladas durante 1978-1985] no encontró, en esencia, ninguna diferencia para aproximadamente dos terceras partes de los títulos de puestos con un número suficiente de muestras para hacer esta comparación". Se hizo un ajuste para los restantes títulos de puestos, en los cuales las muestras de área se encontró que subestimaban la exposición de la zona de respiración, de modo que el potencial para subestimación de exposiciones a base de muestras generales de área " * * * se tomó en cuenta y se corrigió * * *" en los estimados de exposición de la cohorte de Gibb (Ex. 44-4, pp. 5-6). El Dr. Gibb también observó que las publicaciones que los deponentes reclamaron que habían informado niveles consistentemente más altos de exposición que los especificados por los autores de los estudios de Gibb *et al.* y Luippold *et al.*, de hecho no informaron exposiciones lo suficientemente detalladas para proveer una significante comparación. En particular, el Dr. Gibb

dijo que la publicación del Servicio de Salud Pública (PHS) no informó niveles de exposición específicos de la planta y que Braver *et al*. no informó las ubicaciones o estrategias de muestreo utilizadas (Ex. 44-4, pp. 5-6).

OSHA está de acuerdo con el Dr. Gibb de que el uso de muestras generales de área RAC en la planta de Baltimore es improbable que haya causado error substancial en estimados de riesgo a base de la cohorte de Gibb. Una comparación y ajuste similar entre las muestras personales y de área no podían realizarse para la cohorte de Luippold *et al*., para la cual sólo muestras de área estuvieron disponibles. El hecho de que la mayoría de las muestras generales de área eran similares a las muestras de las zonas de respiración personal en la cohorte de Gibb no sustentan el argumento de que una reducción en la banda de muestra tipo RAC o asuntos de captura de partículas pequeñas habría causado error significativo en los estimados de riesgo de OSHA. La especulación sobre exposiciones inusualmente altas que pudieran no haberse tomado en cuenta en el muestreo en las plantas de Baltimore y Painesville plantean una incertidumbre común a muchos estudios epidemiológicos y análisis cuantitativo de riesgos, pero no proveen evidencia de que exposiciones altas habrían afectado significativamente los resultados de esta evaluación de riesgos.

OSHA recibió comentarios de la Procuraduría de la Administración de Pequeños Negocios, entre otros, sugiriendo que, además del dicromato de sodio, cromato de sodio, dicromato de potasio y ácido crómico soluble en agua, algunos miembros de las cohortes de Gibb y Luippold pueden haber estado a compuestos de menor solubilidad como el cromato de calcio (Tr. 1825, Exs. 38-7, p. 4; 38-8, p. 12; 40-12-5, p. 5). Estos compuestos de menor solubilidad se cree que son más carcinogénicos que los compuestos de Cr(VI) de lo que lo son los solubles en agua o los insolubles en agua (e.g. cromato de plomo). La planta de Painesville utilizó un proceso alto en cal para tostar mineral de cromita, el cual se conoce que forma cromato de calcio y cantidades menores de otros compuestos de Cr(VI) de menor solubilidad en agua (Ex. 35-61). La encuesta de USPHS de 1953 estimó que aproximadamente un 20 por ciento del Cr(VI) total en los residuos del tostado en la planta Painesville consistía de cromatos de menor solubilidad en agua (Ex. 2-14). El proceso de tostado alto en cal ya no se utiliza en la producción de compuestos de cromatos.

Proctor *et al*. estimó que una porción de la cohorte de Luippold anterior a 1950 probablemente estuvo expuesta a los compuestos de Cr(VI) de menor solubilidad en agua debido al uso de un proceso de tostado alto en cal, pero que no alcanzaría menos de 20 por ciento de su exposición total a Cr(VI) (Ex. 35-61). La planta de Painesville subsiguientemente redujo y eliminó la exposición a residuos del tostado de Cr(VI) mediante mejoras en el proceso de producción. Una pequeña proporción de trabajadores de la División de Productos Especiales de la planta de Baltimore pueden haber estado expuestos a compuestos de Cr(VI) menos solubles en agua durante la producción ocasional de estos compuestos a través de los años. Sin embargo, el proceso alto en cal que se pensó generaba compuestos de menor solubilidad en la planta de Painesville no se utilizó en la planta de Baltimore, y la encuesta de USPHS de 1953 detectó niveles mínimos de Cr(VI) menos soluble en esta facilidad (Braver *et al*. 1985, Ex. 7-17).

OSHA está de acuerdo en que algunos trabajadores en la cohorte de Luippold de 2003 (planta de Painesville) y tal vez la cohorte de Gibb (planta de Baltimore) pueden haber estado expuestos a cantidades pequeñas de cromato de calcio y otros compuestos de Cr(VI) de menor solubilidad. Sin embargo, estas exposiciones se habrían limitado para la mayoría de los trabajadores debido a la naturaleza del proceso de producción y los controles que se establecieron luego del período temprano de producción en la planta de Painesville. La

operación primaria en las plantas de Painesville y Baltimore era la producción de dicromato de sodio soluble en agua del cual principalmente otros cromatos solubles en agua como cromato de sodio, dicromato de potasio y ácido crómico podían hacerse (Exs. 7-14; 35-61). Por lo tanto, las cohortes de Gibb y Luippold estaban principalmente expuestas a Cr(VI) soluble en agua. El riesgo de cáncer pulmonar en estas cohortes es probable, por lo tanto, que refleje una exposición a cromato de sodio y dicromato de sodio en lugar de cromato de calcio.

Los resultados de la reciente cohorte alemana posterior al cambio mostró que la mortandad excesiva de cáncer pulmonar ocurrió entre trabajadores expuestos a cromatos en plantas que utilizaban exclusivamente un proceso de producción libre de cal (Ex. 48-4). Al igual que la cohorte de Gibb, la cohorte alemana fue expuesta a exposiciones promedio a Cr(VI) de turno completo muy por debajo del PEL previo de 52 $\mu g/m^3$ pero sin la posible contribución del cromato de calcio, que es más carcinogénico (Exs. 48-1-2; Ex. 7-91). OSHA cree que la elevada mortandad por cáncer pulmonar en estos trabajadores posteriores al cambio son evidencia adicional de que la exposición ocupacional al Cr(VI) soluble en agua de menor carcinogenicidad representa un riesgo de cáncer pulmonar.

En su informe posterior a las vistas, la Asociación de Industrias Aeroespaciales de América (AIA) indicó:

Los estimados de riesgo cuantitativo de OSHA se basan en estimados de exposición derivados de tubos captores y muestreadores tipo RAC en las plantas de producción de cromatos de Painesville y Baltimore. Es probable que estos dispositivos subestimaron substancialmente los niveles en aire de Cr(VI), especialmente considerando que las partículas eran típicamente < 1 [μ]m. Si la exposición en estos estudios se subestimaron, el riesgo por exposición de unidad se sobreestimó y los estimados de riesgo provistos en la regla propuesta exagera los riesgos de cáncer pulmonar (Ex. 47-29-2, p. 4).

AIA sustenta sus declaraciones, citando un estudio por Spanne *et al.* (Ex. 48-2) que encontró eficiencias de recopilación bastante bajas (e.g. < 20 por ciento) de partículas submicrónicas (i.e. < 1 [μ]m) utilizando tubos pequeños captores de gas. OSHA no disputó que los dispositivos de tubos captores de líquidos, primordialmente utilizado para medir niveles de Cr(VI) en aire en la planta de Painesville son menos efectivos al recopilar partículas submicrónicas pequeñas. Sin embargo, OSHA no entiende que AIA ha demostrado adecuadamente que la mayoría de las partículas de Cr(VI) generadas durante la producción de cromatos solubles son de tamaño submicrónico. Este asunto se discute más a fondo en la sección de preámbulo VI.G.4.a. En resumen, la evidencia de AIA se basa primordialmente en una distribución de tamaño de partículas de dos muestras de polvo en aire recopiladas en la planta de Painesville mediante un dispositivo de muestreo obsoleto bajo condiciones que esencialmente excluye partículas >5 [μ]m (Ex. 47-29-2, Figura 4). OSHA entiende que es más probable que los trabajadores de producción de Cr(VI) en las cohortes de Gibb y Luippold estaban expuestos a una masa de Cr(VI) como polvo respirable (i.e. < 10 [μ]m), mayormente sobre 1 [μ]m en tamaño. El estudio de Spanne *et al.* encontró que la eficiencia del tubo captor de gas para partículas mayores de 2 [μ]m es sobre 80 por ciento. La exposición a Cr(VI) no sólo ocurre durante el tostado del mineral de cromita, donde es probable que se generen las partículas más pequeñas, pero también durante la lixiviación de Cr(VI) soluble en agua y el empacado de cristales de dicromato de sodio donde los tamaños de las partículas es probablemente mayor. A base de esta información, OSHA no tiene razón para creer que el dispositivo de tubo captor de gas subestimaría

significativamente las exposiciones a Cr(VI) durante el proceso de producción de cromato, o conduciría a una seria sobrepredicción del riesgo.

Los muestreadores tipo RAC empleados en la planta de Baltimore recopilaron partículas en aire en medios de filtrado, no en medios líquidos. AIA no proveyó datos sobre la eficiencia del tamaño submicrónico de partícula de estos dispositivos. Por razones que se explican anteriormente en esta sección, OSHA entiende que es improbable que el uso de los muestreadores tipo RAC resulta en error substancial en los estimados de exposición de los trabajadores para la cohorte de Gibb.

En resumen, incertidumbres relacionadas con los estimados de exposición son una fuente principal de incertidumbre en cualquier evaluación de riesgo. Sin embargo, los estimados de la exposición acumulativa de Cr(VI) derivados de las cohortes de Luippold (2003) y Gibb son mucho más amplios de lo usualmente disponible para una cohorte de cáncer y son más que adecuados como base para la evaluación cuantitativa de riesgos. OSHA no cree que las potenciales imprecisiones en la evaluación de la exposición para las cohortes de Gibb y Luippold (2003) son lo suficientemente grandes para resultar en una seria sobrepredicción o insuficiente predicción de riesgo.

2. Incertidumbre del modelo, límite de exposición y efectos del índice de dosis

Los modelos utilizados para ajustarse a los datos observados también pueden introducir incertidumbre a las predicciones cuantitativas de riesgo. En el preámbulo de la regla propuesta, OSHA solicitó comentarios sobre si el modelo lineal de riesgo relativo es el acercamiento más apropiado para estmar el riesgo asociado con exposición ocupacional a Cr(VI) (FR 69 en 59307). OSHA expresó particular interés en cuanto si había evidencia científica convincente de una relación no-lineal de exposición-respuesta y de ser así, si existen suficientes datos para desarrollar un modelo no-lineal que proveería estimados de riesgo más confiables que el acercamiento lineal utilizado en la evaluación preliminar de riesgo.

OSHA recibió una variedad de comentarios sobre las incertidumbres relacionadas con el uso del modelo de riesgo basado en las cohortes de Gibb y Luippold para predecir el riesgo a los individuos expuestos durante el transcurso de toda una vida de trabajo a bajos niveles de Cr(VI). El modelo de OSHA presume que el riesgo relacionado con una exposición acumulativa resultante de una exposición de bajo nivel a largo plazo es similar al riesgo relacionado con la misma exposición acumulativa de exposiciones más breves a concentraciones más altas y que un modelo lineal de riesgo relativo describe adecuadamente la relación acumulativa de exposición-respuesta. Estas presunciones son comunes en la evaluación de riesgo de cáncer y se basan en modelos científicamente aceptados de carcinogénesis genotóxica. Sin embargo, OSHA recibió comentarios de la Procuraduría de la Administración de Pequeños Negocios y otros que cuestionaron que la Agencia se amparara en estas presunciones en el caso de Cr(VI) (ver e.g. Exs. 38-7, p. 2; 38-231, p. 18; 39-74, p. 2; 40-12-1, p. 2; 38-106, p. 10, p. 23; 38-185, p. 4; 38-233, p. 87; 38-265-1, pp. 27-29; 43-2, pp. 2-3). Algunos comentarios sugirieron que un modelo de exposición-respuesta no-lineal o de umbral es un acercamiento apropiado para estimar el riesgo de cáncer pulmonar por exposiciones a Cr(VI). La evidencia citada en apoyo de este acercamiento se basa en: (1) La carencia de un mayor riesgo de cáncer pulmonar estadísticamente significativo para trabajadores expuestos por debajo de una exposición acumulativa de Cr(VI) de 1.0 mg/m^3=año (e.g., aproximadamente equivalente a 20 $\mu g/m^3$ TWA para una vida de trabajo de 45 años) y por debajo de la concentración promedio de Cr(VI)

"más alta informada en un período de ocho horas" de 52 μg/m^3; (2) la falta de tumores pulmonares observados en niveles de dosis más bajos en ratas expuestas crónicamente a Cr(VI) por inhalación y repetidas instalaciones intratraqueales; y (3) la existencia de mecanismos fisiológicos de defensa dentro de los pulmones, como una reducción extracelular de Cr(VI) a Cr(III) y reparación de daños al ADN. Estos deponentes argumentaron que la evidencia sugiere una no-linearidad sublinear o umbral en la exposición-respuesta en exposiciones en la escala de interés de OSHA.

La Procuraduría de la Administración de Pequeños Negocios y varios otros deponentes indicaron que el modelo de riesgo de OSHA puede sobreestimar el riesgo para individuos expuestos para una vida de trabajo en concentraciones "bajas" (Exs. 38-7, p. 2; 38-231, p. 18; 39-74, p. 2; 40-12-1, p. 2) o en concentraciones tan altas como 20-23 μg/m^3 (Exs. 38-7, p. 6; 38-106, p. 10, p. 23; 38-185, p. 4; 38-233, p. 87; 38-265-1, pp. 27-29; 43-2, pp. 2-3) debido a posibles aspectos no lineales en la relación de exposición-respuesta para Cr(VI). Estos comentarios citaron varios análisis publicados de las cohortes de Luippold y Gibb, incluyendo la publicación de Luippold *et al*. de 2003 (Exs. 38-106, p. 10, p. 22; 38-233-4, p. 17), la publicación de Proctor *et al*. de 2004 (Ex. 38-233-4, p. 17), la publicación de Crump *et al*. de 2003 (Exs. 38-106, p. 22; 38-265-1, p. 27) y un análisis realizado por Exponent, Inc. de parte de repreesentantes de la industria del cromo (Ex. 31-18-15-1). La siguiente discusión considera cada uno de estos análisis, así como el peso de la evidencia en general con respecto al riesgo de cáncer por baja exposición a Cr(VI).

a. Linearidad de la relación entre el riesgo de cáncer pulmonar y la exposición acumulativa

En la publicación de Luippold *et al*. de 2003 (Ex. 33-10) y la publicación de Proctor *et al*. de 2004 (Ex. 38-216-10), los autores informaron muertes por cáncer pulmonar observadas y esperadas para cinco categorías de exposición acumulativa. La mortandad por cáncer pulmonar era significativamente elevada en las categorías sobre 1.05 mg/m^3-año de Cr(VI) ($p < 0.05$), y no era significativamente elevada en la categoría de 0.20-0.48 mg/m^3-año (8 muertes por cáncer pulmonar observadas vs. 4.4 esperadas), con un ligero déficit en la mortandad por cáncer pulmonar para las primeras y terceras categorías (3 observadas vs. 4.5 esperadas por debajo de 0.2 mg/m^3-año, 4 observadas vs. 4.4 esperadas en 0.48-1.04 mg/m^3-año) (Ex. 33-10, p. 455). Este análisis es citado por deponentes que sugieren que la falta de un riesgo significativamente elevado de cáncer pulmonar en la escala por debajo de 1.05 mg/m^3-año puede reflejar la existencia de un umbral u otra no-linearidad en la exposición-respuesta para Cr(VI), y que el uso de OSHA de un modelo lineal de riesgo relativo en la evaluación preliminar de riesgo puede no ser apropiado (Exs. 38-106, pp. 10-11; 38-233-4, p. 18). OSHA recibió comentarios similares citando la publicación de Crump *et al*. (2003), en la que los autores encontraron una tendencia "consistentemente significativa" de un aumento en el riesgo con una mayor exposición acumulativa para las categorías de exposición sobre 1 mg/m^3-año (Ex. 35-58, p. 1157). El análisis de Exponent de la cohorte de Gibb *et al*. también fue citado, el cual encontró que los SMRs para cáncer pulmonar no fueron significativamente elevados para trabajadores con exposiciones acumulativas por debajo de 0.42 mg/m^3-años de Cr(VI) cuando se utilizaron índices de referencia de Baltimore y un agrupamiento de exposición de seis categorías (Ex. 31-18-15-1, Tabla 6).

Algunos deponentes han interpretado estos análisis para indicar incertidumbre sobre la relación de exposición-respuesta en bajos niveles de exposición. Otros han indicado que "expertos en salud con credibilidad que han evaluado los mismos datos que OSHA, han concluido que 23

µg/m^3 es una norma de protección en el lugar de trabajo (Ex. 38-185, p. 4) o que "el estudio de Crump concluyó que 23 µg/m^3 sería un estándar que protege la salud de los trabajadores" (Ex. 47-35-1, p. 5). Contrario a estas afirmaciones, debe mencionarse que las publicaciones de Gibb *et al.*, Luippold *et al.* y Crump *et al.* no incluyen ninguna declaración que concluya que 23 µg/m^3 o cualquier otro nivel de exposición ofrece protección contra el cáncer pulmonar ocupacional. OSHA ha revisado estos análisis para determinar si proveen suficiente evidencia para sustentar el uso de un modelo no-linear o exposición-respuesta a base de un umbral para la evaluación de riesgos de Cr(VI), y si sustentan la afirmación de que un PEL mayor que el propuesto protegería a los trabajadores contra un riesgo significativo de cáncer pulmonar.

Al discutir sus resultados, Luippold *et al.* informó que la evaluación de un modelo lineal de dosis-respuesta, utilizando una prueba chi-cuadrado no mostró un alejamiento significativo de la linearidad y concluyó que los datos son consistentes con un modelo lineal de dosis-respuesta. Indicaron que los resultados también eran consistentes con efectos no lineales o de umbral en bajas exposiciones acumulativas, según observaron aumentos significaivos en niveles de exposición acumulativos sobre aproximadamente 1 mg/m^3-años (Ex. 33-10, p. 456). La Srta. Deborah Proctor, autor principal de la publicación de Proctor *et al.* (2004), confirmó estas conclusiones en vista pública, indicando su creencia de que las no-linearidades pueden existir, pero que los datos también eran consistentes con una respuesta de dosis lineal (Tr. 1845). Los autores de la publicación de Crump *et al.* de 2003 (Ex. 35-58), en la cual los análisis de tendencia se utilizaron para examinar la relación de exposición-respuesta para la exposición acumulativa, indicaron que los datos eran " * * * neutrales con respecto a estas hipótesis en competencia" (Ex. 35-58, pp. 1159-1160). Crump *et al.* concluyó que su estudio de la cohorte de Luippold " * * * tenía un poder limitado para detectar aumentos [en el riesgo de cáncer pulmonar] en estos bajos niveles de exposición" (Ex. 35-58, p. 1147). OSHA concuerda con la conclusión de Crump *et al.* de que su estudio no podía detectar los aumentos relativamente pequeños en el riesgo que se esperaría en bajas exposiciones. Con aproximadamente 3,000 años-persona de tiempo de observación y 4.5 casos de cáncer pulmonar esperados en cada una de las tres categorías de exposición acumulativa más bajas de 0.19 mg/m^3-años Cr(VI) (Ex. 33-10, p. 455), los análisis de la cohorte de Luippold no pueden discriminar efectivamente entre modelos alternos de riesgo para exposiciones acumulativas que un trabajador acumularía de una vida de trabajo de 45 años de exposición ocupacional en exposiciones relativamente bajas (e.g., 0.045-0.225 mg/m^3-años Cr(VI), correspondiente a una vida de trabajo de exposición a 1-5 µg Cr(VI)/m^3).

El reanálisis de Exponent de la cohorte de Gibb encontró que los índices de cáncer pulmonar relacionados con exposiciones 0.045 mg/m^3-años Cr(VI) y menores no eran significativamente elevados en algunos análisis (Ex. 31-18-15-1, Tabla 6 p. 26). Sin embargo, OSHA cree que este resultado se debe probablemente al poder limitado del estudio para detectar pequeños aumentos de riesgo, en lugar de un umbral o no-linearidad en exposición-respuesta. En un testimonio escrito, el Dr. Gibb explicó que la "falta de un riesgo de cáncer pulmonar estadísticamente elevado bajo exposiciones más bajas no implica que existe un umbral de respuesta. A medida que disminuye la exposición, así también el poder estadístico de un tamaño dado de muestra para detectar un riesgo significativamente elevado" (Ex. 44-4, p. 6). Los análisis de Exponent encontraron riesgos elevados (no significativos) para todos los grupos de exposición sobre aproximadamente 0.1 mg/m^3-años, equivalente a 45 años de exposición ocupacional en aproximadamente 2.25 µg/m^3 Cr(VI) (Ex. 31-18-15-1, p. 20, Tabla 3). Más aún, el análisis de SMR de Gibb *et al.* basado en cuartiles de exposición encontró riesgos de cáncer pulmonar significativamente elevados en términos estadísticos entre trabajadores con

exposiciones acumulativas muy por debajo del equivalente de 45 años bajo el PEL propuesto de 1 μg/m^3. Como comentó el Dr. Gibb en la vista, el PEL propuesto" * * * está dentro del campo de observación [de los estudios] * * * En un sentido, no necesitas ni siquiera modelos de riesgo" para demostrar que los trabajadores expuestos a exposiciones acumulativas equivalentes a una vida de trabajo de exposición en o sobre el PEL propuesto tienen riesgo excesivo de cáncer pulmonar como resultado de su exposición ocupacional a Cr(VI)" (Tr. 121-122).

Más aún, Robert Park de NIOSH recordó a OSHA que "analistas de tanto las cohortes de Painesville y de Baltimore * * * se sometieron a prueba para desviaciones o alejamientos de la linearidad en la respuesta de exposición y no se encontró ningún efecto significativo. Si hay un umbral grande, uno esperaría ver alguna desviación allí" (Tr. 350-351). Comentarios de NIOSH posteriores a las vistas indicaron que un análisis adicional de los datos de Gibb no suministraron un mejoramiento significativo en el ajuste para modelos no lineales y de umbral en comparación con el modelo lineal de riesgo relativo (Ex. 47-19, p. 7). A base de esta evidencia y de los hallazgos previamente discutidos de que (1) modelos lineales relativos de riesgo se ajustan adecuadamente a los conjuntos de datos de Gibb y Luippold, y (2) la amplia variedad de modelos no lineales sometidos a prueba por varios analistas que fallaron en ajustarse a los datos disponibles mejor que el modelo lineal, OSHA cree que un modelo lineal de riesgo es apropiado y que no hay evidencia convincente que sustente el uso de un modelo de umbral o de exposición no lineal o para concluir que la evaluación de riesgos de OSHA ha sobreestimado seriamente el riesgo en bajas exposiciones.

b. Métrica de exposición acumulativa y efectos del índice de dosis en los riesgos

La Procuraduría de la Administración de Pequeños Negocios y varios otros deponentes cuestionaron el amparo de OSHA en la evaluación preliminar de riesgo sobre modelos, utilizando exposición acumulativa para estimar riesgo excesivo de cáncer pulmonar, sugiriendo que las exposiciones acumulativas logradas por la exposición a altas concentraciones de Cr(VI) para períodos relativamente cortos de tiempo, en cuanto a algunos individuos en las cohortes de Gibb y Luippold, pueden causar mayor riesgo excesivo que las exposiciones acumulativas equivalentes logradas por la exposición a largo plazo a bajas concentraciones de Cr(VI) (Exs. 38-7, pp. 3-4, 38-215-2, pp. 17-18; 38-231, p. 18; 38-233, p. 82; 38-265-1, p. 27; 39-74, p. 2, 40-12-1, p. 2, 43-2, p. 2, 47-27, p. 14; 47-27-3, p. 1). Esta afirmación implica que sobreestimados de evaluación de riesgo de OSHA por exposiciones en o cerca del PEL propuesto debido a un efecto de umbral o de índice de dosis en la intensidad de la exposición. Un deponente indicó que "la aplicación de un modelo lineal estimando el riesgo de cáncer pulmonar por exposiciones de alto nivel… a exposición de muy bajo nivel utilizando la métrica de exposición de dosis acumulativa inevitablemente sobre estimará los estimados de riesgo en el PEL propuesto" (Ex. 47-27-3, p. 1). Los comentarios sobre este tema han citado análisis por Proctor *et al.* (2004) (Ex. 38-233-4, p. 17), Crump *et al.* (2003) (Exs. 38-106, p. 22; 38-265-1, p. 27), Exponent (Ex. 31-18-15-1, pp. 31-34) y NIOSH (Ex. 47-19-1, p. 7); un nuevo estudio por Luippold *et al.* sobre los trabajadores expuestos a concentraciones relativamente bajas de Cr(VI) (Ex. 47-24-2); y estudios mecanísticos y en animales, examinando el potencial para efectos de dosis-índice en los efectos en la salud relacionados con Cr(VI) (Exs. 31-18-7; 31-18-8; 11-7).

De las dos cohortes presentadas en la evaluación preliminar de riesgo, la cohorte de Gibb se ajusta mejor para evaluar el riesgo por concentraciones de exposición por debajo del previo PEL de 52 μg Cr(VI)/m^3. Contrario a algunas caracterizaciones de las exposiciones de la cohorte como muy altas para proveer información útil sobre riesgos bajo condiciones modernas del lugar

de trabajo (Ver e.g. Exs. 38-106, p. 21; 38-233, p. 82; 38-265-1, p. 28), la mayoría de los miembros de la cohorte de Gibb tenía exposiciones relativamente bajas, con un 42 [por ciento] de los miembros de la cohorte con un valor medio de exposición anual promedio por debajo de 10 μg/m^3 Cr(VI), 69 [por ciento] por debajo de 20 μg/m^3 y 91 [por ciento] por debajo del PEL previo (Ex. 35-295). Además, el Dr. Gibb indicó que las exposiciones en general fueron menores que los sugeridos por varios deponentes (Tr. 1856, Ex. 38-215-2, p. 17). Por ejemplo, aproximadamente la mitad del tiempo total que los empleados estuvieron expuestos se estimó por debajo de 14 μg/m^3 de Cr(VI) de 1960 a 1985 (Ex. 47-8, p. 1).

Exponent calculó SMRs para seis grupos de trabajadores en la cohorte de Gibb, clasificados de acuerdo al nivel de sus estimados promedio de exposición anuales más altos. Encontraron que sólo el grupo de trabajadores cuyos estimados de exposición más alta estaban aproximadamente sobre 95 μg/m^3 Cr(VI) tenían un riesgo de cáncer pulmonar significativamente elevado en términos estadísticos cuando se utilizaron los índices de referencia de Baltimore (Ex. 31-18-15-1, p. 33). Los resultados de Exponent, Inc. se presentan en la Tabla VI-8 a continuación, adaptados de la Tabla 10 en su informe (Ex. 31-18-15-1, p. 33).

Tabla VI-8

Análisis de SMR de Exponent de exposiciones pico en la cohorte de Gibb

Grupo	Exposición pico (μg Cr(VI)/m^3)	Muertes por cáncer observadas	Años-persona de observación	SMR (95% CI)	
				Maryland	Baltimore
1	0.000-3.7	50	36,733	1.18 (0.87-1.55)	0.91 (0.67-1.20)
2	3.7-10.0	21	10,401	1.97 (1.22-3.01)	1.51 (0.94-2.31)
3	10.0-25.0	19	9,800	2.07 (1.24-3.23)	1.56 (0.94-2.43)
4	25.0-54.9	12	6,707	2.06 (1.07-3.60)	1.54 (0.80-2.69)
5	54.9-94.6	7	3,462	2.20 (0.88-4.53)	1.66 (0.67-3.43)
6	94.6-419.3	13	3,664	3.00 (1.60-5.13)	2.35 (1.25-4.02)

OSHA no cree que el análisis de Exponent sobre los datos de Gibb provee evidencia convincente de un umbral en la exposición-respuesta. Mientras que los grupos de menor exposición no tienen un riesgo de cáncer pulmonar significativamente elevado en términos estadísticos ($p > 0.05$) al compararse con una población de referencia de Baltimore, los SMRs para todos los grupos sobre 3.7 μg/m^3 son consistentemente elevados. Más aún, el mayor riesgo se acerca a la significancia estadística, especialmente para aquellos subgrupos con una mayor potencia (Grupos 2 y 3). Esto puede verse por el límite inferior de 95% de confiabilidad en el SMR para estos grupos, que es sólo ligeramente por debajo de 1. El análisis sugiere una falta de potencia para detectar riesgo excesivo en los Grupos 2-5, en lugar de una falta de riesgo excesivo en estos niveles de exposición.

Los análisis de la cohorte de Luippold por Crump *et al.* (Ex. 35-58) y Proctor *et al.* (Ex. 38-216-10) utilizaron estimados de exposición que llamaron "exposición mensual promedio más alta" para explorar los efectos de la intensidad de la exposición en el riesgo de cáncer pulmonar. Informaron que el riesgo por cáncer pulmonar era elevado solamente para individuos con estimados de exposición más altos que el PEL previo de 52 μg/m^3 Cr(VI). Crump *et al.* adicionalmente encontró "evidencia significativa de un la dosis en el riesgo relativo de mortandad por cáncer pulmonar" solamente para grupos sobre cuatro veces el PEL previo, utilizando una serie de modelamientos de regresión de Poisson para el aumento en riesgo a

través de los primeros dos subgrupos y con la sucesiva adición de subgrupos con exposición más alta (Ex. 35-58, p. 1154).

Al igual que con los datos de Gibb, OSHA no cree que el subgrupo de trabajadores expuesto a bajos niveles es lo suficientemente grande para proveer evidencia convincente de un umbral en la exposición-respuesta. En los análisis de Crump *et al*. y Proctor *et al*., los grupos para los cuales no se observaron aumentos estadísticamente significantes o tendencias relacionadas con las dosis en el riesgo de cáncer pulmonar eran bastante pequeños según los estándares de la epidemiología del cáncer (e.g., la cohorte de Luippold sólo tenía aproximadamente 100 trabajadores por debajo del PEL previo y cerca de 40 trabajadores dentro de 1-3 veces el PEL previo). Crump *et al*. enfatizó que "* * * este estudio ha limitado la potencia para detectar aumentos [en el riesgo de cáncer pulmonar] en estos niveles bajos de exposición" (Ex. 35-58, p. 1147). Los autores no concluyen que sus resultados indican un umbral. Indicaron que sus estimados de potencial de cáncer a base de un modelo lineal de riesgo relativo, utilizando la métrica de exposición acumulativa" * * * son comparables a los desarrollados por agencias reglamentadores de Estados Unidos y deben ser útiles para evaluar el riesgo potencial de cáncer asociado con Cr(VI) inhalado" (Ex. 35-58, p. 1147).

OSHA discutió los análisis de SMR de Exponent, Crump *et al*. y Luippold *et al*. sobre las cohortes de Gibb y Luippold en el preámbulo de la regla propuesta, indicando que la falta de un resultado estadísticamente significativo para un subconjunto de toda la cohorte no debe interpretarse para implicar un umbral (69 FR en 59382). Durante la vista, Robert Park de NIOSH expresó su acuerdo con la interpretación preliminar de OSHA, añadiendo que:

[Nosotros] pensamos que cualquier interpretación de umbral en estos estudios es básicamente un artefacto estadístico * * * Yo pienso que es importante entender que cualquier respuesta de exposición verdaderamente lineal o aún meramente de exposición monotónica que no tenga un umbral mostrará un umbral por los métodos que utilizaron. Si se estratifica la métrica de exposición de manera suficientemente refinada y se miran los niveles menores, serán estadísticamente insignificantes en cualquier estudio limitado * * * sin decir nada sobre si en efecto hay o no hay un umbral (Tr. 351).

Para explorar aún más los efectos de individuos altamente expuestos en el modelo de riesgo de OSHA, la Coalición de Cromo sugirió que OSHA debería basar su modelo de exposición-respuesta en una subcohorte de trabajadores, excluyendo aquellos que estaban expuestos a "* * * un nivel de exposición extraordinario por algún período extendido de tiempo * * *", e.g., exposiciones estimadas mayores que el PEL previo durante más de un año (Ex. 38-231, p. 21). La Coalición de Cromo indicó,

No estamos al tanto de estudio alguno que haya realizado este tipo de análisis, pero creemos que debe haber una mejor forma de estimar el riesgo de las exposiciones en la escala que OSHA está considerando para el PEL (Ex. 38-231, p. 21).

Para determinar la utilidad potencial de tal análisis, OSHA examinó el subconjunto de la cohorte de Gibb que se expuso durante más de 365 días y que tenía unos estimados anuales promedio de exposición sobre el PEL previo de 52 $\mu g/m^3$ de Cr(VI). La Agencia encontró que la subcohorte incluye sólo 82 de tales individuos, de los cuales 37 se informaron como difuntos al final del seguimiento y cinco habían muerto de cáncer pulmonar. En una cohorte de 2357 trabajadores con 122 casos de cáncer de 855 muertes, es improbable que la exclusión de un

grupo de este tamaño impactaría los resultados de un análisis de regresión significativamente, especialmente a medida que la proporción de mortandad atribuíble al cáncer pulmonar es similar en el subgrupo de alta exposición y la cohorte en general (5/37 0.135, 122/855 [cong] 0.143). La gran mayoría de los miembros de la cohorte de Gibb no tenían los niveles de exposición "extraordinarios" implicados por la Coalición de Cromo. Como se discutió previamente, la mayoría tenía exposiciones relativamente bajas, promediando menos de 20 $\mu g/m^3$.

Como se discutió en sus comentarios posteriores a las vistas, NIOSH realizó análisis de regresión diseñados para detectar efectos de umbral o de índice de dosis en la relación de exposición-respuesta para el conjunto de datos de Gibb (Ex. 47-19-1, p. 7). NIOSH informó que "los modelos que mejor se ajustan no tenían umbral para intensidad de exposición y el estudio tenía suficiente poder para descartar umbrales tan grandes como 30 $\mu g/m^3$ CrO_3 (15.6 $\mu g/m^3$ Cr(VI) * * * "y que no había un alejamiento estadísticamente significativo de la linearidad de índice de dosis cuando las potencias de los valores promedios anuales de exposición se utilizaron para predecir el riesgo de cáncer pulmonar (Ex. 47-19-1, p. 7). Esto indica que un umbral de aproximadamente 20 $\mu g/m^3$ de Cr(VI) sugerido en algunos comentarios de la industria no es consistente con los datos de la cohorte de Gibb. A base de estos y otros análisis descritos en sus comentarios posteriores a las vistas, NIOSH concluyó que:

[E]xaminación de aspectos no lineales de la respuesta a cáncer pulmonar por cromo hexavalente apoya el uso del tradicional (rezagado) "paradigma acumulativo de exposición * * *": es decir, la respuesta linear de exposición-respuesta sin un umbral (Ex. 47-19-1, p. 7).

OSHA reconoce que, al igual que la mayoría de los estudios epidemiológicos, ni la cohorte de Luippold o la de Gibb provee información ideal con la cual identificar un umbral o detectar no linearidades en la relación entre la exposición a Cr(VI) y el riesgo de cáncer pulmonar, y que es importante considerar otras fuentes de información sobre la relación de exposición-respuesta a niveles muy bajos de exposición a Cr(VI). La agencia concordó con la creencia del Dr. Gibb de que " * * * los argumentos para un 'umbral' no deben basarse en argumentos estadísticos, sino en un entendimiento biológico del proceso de la enfermedad" (Ex. 44-4, p. 7) y la declaración de Crump *et al.* de que " * * * uno necesita considerar los datos sustentandores de estudios mecanísticos y en animales" para determinar la pertinencia de presumir que un umbral (o, presumiblemente, otra no linearidad) en exposición-respuesta existe (Ex. 35-58, p. 1159). Evidencia experimental y mecanística y comentarios relacionados relevantes al asunto de efectos de umbral y de índice de dosis se revisan en la siguiente discusión.

c. Evidencia mecanística y en animales sobre no-linearidades en la exposición-respuesta a Cr(VI)

En el NPRM, OSHA analizó varios estudios mecanísticos y en animales y no encontró evidencia convincente de una concentración umbral en la escala de interés (i.e. 0.25 a 52 $\mu g/m^3$). Sin embargo, la agencia reconoció que la evidencia de efectos del índice de dosis en un estudio de instilación en animales y la existencia de reducción extracelular, reparación de ADN y otras vías moleculares dentro de los pulmones que protegen contra la carcinogénesis del tracto respiratorio inducida por Cr(VI) podría potencialmente introducir no linearidades en la respuesta de exposición-cáncer por Cr(VI). OSHA solicitó comentarios sobre la evidencia científica para una relación no linear de exposición-respuesta en la escala de interés de exposición ocupacional y si hay suficientes datos para desarrollar un modelo no-lineal que proveería estimados de riesgo

más confiables que el acercamiento lineal utilizado en la evaluación preliminar de riesgos (69 FR at 59307).

Algunos deponentes entendieron que la evidencia científica de la instilación intratraqueal e inhalación en animales de compuestos de Cr(VI) mostraron que un modelo linear de riesgos basado en los casos de cáncer pulmonar observados en las cohortes de Gibb y Luippold seriamente sobrepredice el riesgo de cáncer pulmonar a los trabajadores expuestos al PEL propuesto (Exs. 38-216-1; 38-233-4; 38-231). La investigación citada en apoyo de esta presumida respuesta no lineal fue el estudio de instilación intratraqueal de Steinhoff *et al.* y el estudio de inhalación de Glaser *et al.* (Exs. 11-7; 10-11). Por ejemplo, Elementis Chromium indica que:

Considerando cualquiera de los estudios de Steinhoff o Glaser, un riesgo computado basado en la frecuencia de efecto bajo la exposición diaria más alta sería considerablemente mayor que la calculada de la siguiente exposición diaria menor. Creemos que el mismo efecto ocurre cuando los humanos se exponen a Cr(VI) y se debe tomar esto en consideración al estimar el riesgo a niveles muy bajos basados en efectos a niveles de exposición mucho más altos (Ex. 38-216-1, p. 4).

A pesar del diferente modo de la administración y esquemas de dosis de Cr(VI), los estudios de Steinhoff y Glaser presentan niveles de dosis en los cuales no hubo incidencia observada de tumores pulmonares. El estudio de Steinhoff no encontró una incidencia significativa de tumores pulmonares en las ratas a las que se administró intratraquealmente dicromato de sodio altamente soluble en 87 µg Cr(VI)/kg o menos, irrespectivamente de que la dosis haya sido recibida cinco veces a la semana o una vez a la semana durante 30 meses. Sin embargo, las ratas a las que se administró una dosis más alta de 437 µg Cr(VI)/kg de dicromato de sodio o una cantidad similar del ligeramente soluble cromato de calcio una vez a la semana, desarrollaron aumentos significativos (una incidencia de cerca de 17 por ciento) de tumores pulmonares. El estudio documentó un 'efecto del índice de dosis' dado que la misma dosis total administrada con más frecuencia (i.e., cinco veces a la semana) en un nivel de dosis cinco veces menor (i.e. 87 µg Cr(VI)/kg) no aumentó la incidencia de tumores pulmonares en las ratas tratadas con dicromato de sodio altamente soluble. El estudio de inhalación de Glaser no informó ningún tumor en las ratas que inhalaron 50 µg Cr(VI)/m^3 de dicromato de sodio o concentraciones de Cr(VI) menores durante 22 horas al día, siete días a la semana. Sin embargo, el próximo nivel de dosis más alto de 100 µg Cr(VI)/m^3 produjo una incidencia de tumor pulmonar de 15 por ciento (i.e. 3 de 19 ratas). Ambos estudios se describen más abarcadoramente en la Sección V.B.7.a.

La aparente falta de tumores pulmonares en niveles de dosis de Cr(VI) menores es interpretada por los deponentes como evidencia de una relación no lineal de exposición-respuesta y posiblemente, un umbral de exposición por debajo del cual no hay riesgo de cáncer pulmonar.

En su testimonio por escrito, el Dr. Harvey Clewell del Instituto de Ciencias de la Salud de ENVIRON contempló si los estudios de Steinhoff, de Glaser y otros estudios en animales suministraron evidencia de un umbral para la carcinogenicidad pulmonar inducida por Cr(VI) (Ex. 44-5). Indicó que el argumento de la existencia de un umbral descansa en dos premisas erradas:

(1) No lograr detectar una mayor incidencia de tumores para una exposición dada indica que no hay actividad carcinogénica en esa exposición, y

(2) Las no-linearidades en una respuesta de dosis implican un umbral por debajo del cual no hay actividad carcinogénica (Ex. 44-5, p. 13).

En términos de la primera premisa, el Dr. Clewell indica:

La habilidad para detectar un efecto depende de la potencia del diseño del estudio. Un nivel de efecto adverso no observado con base estadística (NOAEL) en un estudio de toxicidad no necesariamente significa que no hay un riesgo de efectos adversos. Por ejemplo, se ha estimado que un típico estudio en animales puede realmente asociarse con la presencia de un efecto en tantos como 10% a 30% de los animales. Por lo tanto, el no lograr observar un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores a una exposición particular no descarta la presencia de un efecto carcinogénico significativo en esa exposición (Ex. 44-5, p. 13-14).

El Dr. Clewell también contempló la segunda premisa según aplica al estudio de instilación de Steinhoff de la siguiente manera:

Se ha sugerido, por ejemplo, que los resultados del estudio de Steinhoff sugieren que el índice de dosis es un factor importante en la potencia carcinogénica de cromo (VI), y por lo tanto, debe haber un umbral. Pero estos datos, a la vez que proveen una indicación de un efecto del índice de dosis * * * no proveen información sobre dónde y si un umbral o aún una no linearidad ocurre, y en qué medida ocurre en concentraciones más bajas (Tr. 158-159).

OSHA concordó con el Dr. Clewell de que la ausencia de incidencia de tumores observada en una exposición dada (i.e. un NOAEL) en un estudio en animales no debe interpretarse como evidencia de un efecto umbral. Esto es particularmente cierto para carcinogénicos claramente genotóxicos, como Cr(VI), donde se considera científicamente razonable esperar cierta probabilidad diminuta, pero definitiva, de que muy pocas moléculas pueden dañar el ADN en una célula simple y eventualmente desarrollarse en un tumor. Por esta razón, no es apropiado considerar la falta de tumores en los estudios de Steinhoff o Glaser como evidencia para un umbral de exposición-respuesta.

Exponent, en un memorando técnico preparado para un grupo ad hoc de manufactureros de acero, plantea la posibilidad de que las respuestas a tumores pulmonares en los estudios de Steinhoff y Glaser fueron el resultado de daños a tejido pulmonar por niveles excesivos de Cr(VI). Exponent sugiere que es improbable que exposiciones más bajas de Cr(VI) que no causan 'irritación respiratoria' resulten en un riesgo excesivo de cáncer pulmonar (Ex. 38-233-4). Exponent prosiguió para resumir:

Al examinar el peso de la evidencia científica, para concentraciones de exposición por debajo del nivel que causa irritación, no se informó cáncer pulmonar. No es sorprendente que la irritación respiratoria inducida por Cr(VI) es una característica importante de la carcinogenicidad inducida por Cr(VI) en tanto los humanos como los animales * * * A base de la información revisada aquí, tal parece que el nivel sin efecto para irritación respiratoria no neoplástica y cáncer pulmonar por exposición ocupacional a Cr(VI) es aproximadamente 20 $\mu g/m^3$. Por lo tanto, establecer un PEL de 1 $\mu g/m^3$ para proteger contra un riesgo excesivo de cáncer pulmonar es innecesariamente conservador (Ex. 38-233-4, p. 24).

En apoyo de la anterior hipótesis, Exponent señala que sólo el nivel de dosis más alto de Cr(VI) (i.e. 437 µg Cr(VI)/kg) de dicromato de sodio empleado en el estudio de Steinhoff resultó en una

incidencia significativa de tumor pulmonar. La instilación tráqueal de esta dosis una vez a la semana daña severamente los pulmones, conduciendo a lesiones enfisematosas y fibrosis pulmonar en las ratas expuestas a Cr(VI). Niveles menores de dosis de Cr(VI) (i.e. 87 µg Cr(VI)/kg o menos) del dicromato de sodio altamente soluble en agua que causa mínimos daños pulmonares que no resultan en una incidencia significativa de tumores. Sin embargo, el estudio también mostró que una dosis relativamente baja (i.e. 81 µg Cr(VI)/kg) de cromato de calcio ligeramente soluble instilada repetidamente (i.e. cinco veces a la semana) en la tráquea de las ratas causó una incidencia significativa de tumor pulmonar (aproximadamente 7.5 por ciento) en ausencia de daños al tejido pulmonar. Este hallazgo es notable debido a que indica que el daño a los tejidos no es un requisito esencial para la carcinogénesis del tracto respiratorio inducida por Cr(VI). La misma dosis instilada de cromato de calcio ligeramente soluble se esperaría que provee una fuente mayor y más persistente de Cr(VI) en proximidad a las células de referencia dentro de los pulmones de lo que sería el dicromato de sodio altamente soluble en agua. Esto sugiere que la dosis interna de Cr(VI) en el lugar del tejido, en vez del grado del daño, puede ser el factor crucial para determinar el riesgo de cáncer pulmonar por exposiciones de bajo nivel de Cr(VI).
Exponent aplica una lógica similar a los resultados del estudio de inhalación de Glaser de dicromato de sodio en ratas. Exponent indica:

En todos los grupos experimentales (i.e. 25, 50 y 100 µg Cr(VI)/m^3), los efectos de inflamación se observaron, pero en 100 µg Cr(VI)/m^3 [el grupo de dosis alta con incidencia significativa de tumor pulmonar], los efectos fueron más severos, según se esperaba (Ex. 38-233-4, p. 22).

Esta evaluación contrasta con el de los autores del estudio, quienes indicaron:

En este estudio de inhalación, en el cual ratas Wistar macho se expusieron continuamente durante 18 meses a dicromato de sodio soluble en agua y aerosoles de mezcla de óxido de cromo ligeramente solubles, no fue obvio ninguna señal clínica de irritación * * * Durante todo el período del estudio no se encontraron efectos significativos de examinaciones hematológicas y clínico-químicas rutinarias en todas las ratas expuestas al aerosol de dicromato de sodio (Ex. 10-11, p. 229).

Las ratas en el estudio de carcinogenicidad de Glaser desarrollaron una forma concentrada de inflamación pulmonar que era solamente evidente a través de examinación microscópica. Esta respuesta moderada no debe considerarse equivalente a la fibrosis bronquiolar generalizada, espacios alveolares colapsados/distorcionados y daño severo encontrado en una examinación macroscópica de los pulmones de ratas instiladas con la alta dosis (437 µg Cr(VI)/kg) de dicromato de sodio en el estudio de Steinhoff. La patología pulmonar no-neoplástica (e.g. acumulación de macrófagos pigmentizados) describió luego de la inhalación de dicromato de sodio bajo todas las concentraciones de Cr(VI) en aire en el estudio Glaser están más en línea con las respuestas no neoplásticas observadas en los pulmones de las ratas instilado intratraquealmente con niveles de dosis más bajos de dicromato de sodio (i.e. 87 µg Cr(VI)/kg o menos) que no causaron una incidencia de tumores en el estudio de Steinhoff. OSHA no encontró evidencia de que ocurriera inflamación pulmonar severa luego de la inhalación de 100 µg Cr(VI)/m^3 en el estudio de carcinogenicidad de Glaser o que los tumores pulmonares observados en estas ratas eran el resultado de "irritación respiratoria". El Dr. Clewell también testificó que el daño pulmonar o inflamación crónica no es una condición necesaria y esencial para la carcinogénesis por Cr(VI) en el estudio de Glaser:

No encontré ninguna evidencia de que [daños pulmonares e inflamación crónica] fueran necesarios y esenciales. En particular, creo que el estudio de Glaser fue bastante bueno en demostrar que habían efectos donde no vieron evidencia de irritación, o cualquier señal clínica de esos tipos de procesos (Tr. 192).

Subsecuentes exposiciones por inhalación más cortas de 30 y 90 días con dicromato de sodio en ratas fueron realizadas por el grupo Glaser para entender mejor los cambios no neoplásticos de los pulmones (Ex. 31-18-11). La investigación encontró una respuesta inflamatoria transitoria relacionada con la dosis en los pulmones en exposiciones de 50 µg Cr(VI)/m^3) y más, siguiendo la inhalación de 30 días. Esta respuesta inflamatoria inicial no persistió durante el estudio de exposición de 90 días, excepto en los niveles de dosis más altos (i.e. 200 y 400 µg Cr(VI)/m^3). Aumentos significativos en biomarcadores para daños de los tejidos pulmonares (como albúmina y deshidrogenasa láctica (LDH) en el fluido de lavado bronquioalveolar (BALF) así como hiperplasia bronquioalveolar) también persistió a través de 90 días en estos niveles de aire de Cr(VI), especialmente 400 µg Cr(VI)/m^3). Los autores del estudio consideraron las respuestas transitorias de 30 días para representar respuestas de adaptación, en lugar de respuestas persistentes y patológicas a la resistencia a Cr(VI). Una elevación relacionada con la dosis en el peso pulmonar debido a histiocitosis (i.e. acumulación de macrófagos pulmonares) se observó en todas las ratas a las que se administró Cr(VI) en ambos períodos de tiempo. La acumulación de macrófagos también es probable que sea una respuesta adaptiva que refleja el despejamiento de Cr(VI) inhalado de los pulmones. Los resultados de este estudio se describen más abarcadoramente en la sección V.C.3.

OSHA cree que la carcinogénesis inducida por Cr(VI) puede estar influenciada no solamente por la dosis total de Cr(VI) retenida en el tracto respiratorio, pero también por el ritmo al cual se administra la dosis. Exponent está correcto en cuanto a que una posible explicación para el efecto del índice de dosis observado en el estudio de Steinhoff puede ser el daño severo y generalizado a los pulmones causado por la instilación inmediata de una dosis alta de Cr(VI) en el tracto respiratorio repetida semanalmente durante 30 meses. Es biológicamente plausible que la proliferación celular prolongada en respuesta a la lesión de tejidos acrecentaría el desarrollo y progresión de tumores en comparación con el mismo total de Cr(VI) instilado más frecuentemente en niveles de dosis más pequeños que no causan daños amplios al tracto respiratorio. Esto es consistente con la opinión del Dr. Clewell, quien testificó que:

Yo no diría que [la irritación del tracto respiratorio, daño pulmonar o inflamación crónica] es necesaria y suficiente, más bien agrava un proceso subyacente. Si hay un proceso carcinogénico, entonces una mayor proliferación celular secundaria a la irritación colocará presión mitogénica en las células y esto causará una mayor probabilidad de una transformación (Tr. 192).

OSHA indica que una mayor incidencia de tumor pulmonar fue observada en animales en los cuales se instiló niveles más bajos de dosis de cromato de calcio en el estudio de Steinhoff y luego de la inhalación de dicromato de sodio en el estudio de Glaser. Estas exposiciones a Cr(VI) no provocaron daños extensos en los pulmones y OSHA cree que no es probable que la respuesta al tumor pulmonar de estos tratamientos fue secundario a la 'irritación respiratoria' como sugirió Exponent. La investigación del grupo Glaser, que fue más exhaustiva, no encontró evidencia substantiva de daño persistente a los tejidos hasta que las ratas inhalaron Cr(VI) en dosis de dos a cuatro veces más altas que la dosis de Cr(VI) que se encontró que elevaba la incidencia de tumores pulmonares en su prueba biológica de cáncer en animales.

Exponent procedió a estimar un NOAEL (nivel de efecto adverso no observable) para la histopatología pulmonar en el estudio de Steinhoff. Escogieron el nivel de dosis más bajo (i.e. 3.8 µg Cr(VI)/kg) en el estudio como su NOAEL a base de la acumulación mínima de macrófagos encontrada en los pulmones instilados con esta dosis de dicromato de sodio cinco veces a la semana (Ex. 38-233-4, p. 21). Exponent calcula que esta dosis pulmonar es aproximadamente equivalente a la dosis diaria inhalada por un trabajador expuesto a 27 µg Cr(VI)/m^3 utilizando valores de referencia estándares (e.g. 70 kg inhalación humana de 10 m^3/día durante un turno de trabajo diario de 8 horas). Exponent considera este nivel calculado de Cr(VI) en aire como un umbral por debajo del cual no se espera un riesgo de cáncer en trabajadores expuestos.

Sin embargo, Steinhoff *et al.* instiló compuestos de Cr(VI) directamente a la tráquea, en lugar de introducir el compuesto de prueba por inhalación, y fue solamente capaz de caracterizar un significante efecto del índice de dosis en un nivel de dosis acumulativo. Por estas razones, OSHA considera que los datos son inadecuados para determinar de modo confiable las exposiciones humanas donde esta potencial transición de dosis podría ocurrir y para predecir confiablemente la magnitud de la no linearidad resultante. NIOSH presenta una postura similar en sus comentarios posteriores a las vistas:

NIOSH no está en acuerdo con el análisis del Dr. Barnhardt [Ex. 38-216-1] y apoya la postura de OSHA de que el estudio de Steinhoff *et al.* [1986] en ratas encontró un efecto de índice de dosis en ratas bajo las condiciones experimentales especificadas, que este efecto puede tener implicaciones para la exposición humana y que los datos son insuficientes para utilizarse en una evaluación de riesgos humanos para Cr(VI) * * * El estudio claramente demuestra que, dentro de las limitaciones del diseño experimental, se observó un efecto del índice de dosis. Esto puede ser una consideración importante para los humanos expuestos a altos niveles de Cr(VI). Sin embargo, la extrapolación cuantitativa de esa información al escenario de exposición humana es difícil (Ex. 47-19-1, p. 8).

Exponent también se basa en la investigación de caso de la metodología del parámetro de dosis aplicada a los datos biomarcadores pulmonares medidos en el estudio Glaser de 90 días (Ex. 40-10-2-8). En este caso, las dosis de parámetro representan el límite menor de 95 por ciento de confiabilidad en el nivel de Cr(VI) en aire que corresponde a un aumento de 10 por ciento en relación a los controles no expuestos para un biomarcador escogido (e.g. proteína total del lavado broncoalveolar, albúminas o LDH). Las dosis inhaladas en animales se ajustaron para reflejar la inhalación humana y acumulación en el tracto respiratorio, así como una contínua exposición ambiental (e.g. 24 horas/día, 7 días/semana) en lugar de un patrón de exposición ocupacional (e.g. 8 horas/día, 5 días/semana). Se informó que las dosis de parámetro variaron de 34 a 140 µg Cr(VI)/m^3.

Exponent concluye que "estos valores [de parámetro] son afines con un nivel de efecto adverso no observado con base estadística (NOAEL) en los humanos, en donde factores de incertidumbre se añaden para calcular un RfC [i.e. Concentración de referencia por debajo de la cual no ocurrirán efectos adversos en la mayoría de los individuos]" y "considerados en conjunto, los estudios de Glaser *et al.* sugieren que tanto el daño no-neoplástico a los tejidos y carcinogenicidad no se observaron entre ratas expuestas a Cr(VI) en concentraciones de exposición por debajo de 25 µg/m^3" (Ex. 38-233-4, p. 22). Dado que la premisa de Exponent es que el cáncer pulmonar inducido por Cr(VI) sólo ocurren como una respuesta secundaria a cambios histopatológicos en el tracto respiratorio, los sugeridos 25 µg Cr(VI)/m^3 esencialmente se

percibe como una concentración umbral por debajo de la cual se presume que no ocurre el cáncer pulmonar.

En su testimonio por escrito, el Dr. Clewell indicó que los datos sobre tumores de la prueba biológica de cáncer de Glaser fueron analizados más apropiadamente utilizando un modelo linear de respuesta-exposición sin umbral en lugar del acercamiento del factor de incertidumbre de parámetro que presume la existencia de la exposición-respuesta umbral.

La prueba biológica de Glaser *et al*. provee un ejemplo de una dificultad relacionada de interpretar datos por estudios de carcinogenicidad. El resultado de los tumores parece ser no lineal (0/18, 0/18 y 3/19 en 0.025, 0.05 y 0.1 mg Cr/m^3). Sin embargo, aunque los resultados están limitados a números enteros (de animales), no deben evaluarse como tal. Debido a la naturaleza del cáncer como un proceso estocástico, cada resultado observado representa una selección aleatorea de una distribución de Poisson. El modelamiento estadístico de dosis-respuesta, como el modelo de múltiples etapas utilizado por OSHA, es necesario para interpretar apropiadamente la dosis-respuesta de cáncer. En el caso del estudio de Glaser *et al*. (1986), tal modelo produciría un estimado de máxima probabilidad del riesgo en la dosis media que era mayor de cero. De hecho, el riesgo estimado en la dosis media sería a razón de varios por cientos, no cero. Por lo tanto, sugerir una falta de riesgo de cáncer pulmonar bajo una exposición humana similar no sería una postura de protección a la salud (Ex. 44-5, p. 14).

La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos aplicó un modelo linearizado (sin umbral) de múltiples etapas a los datos de Glaser (Ex. 17-101). Informaron un estimado de máxima probabilidad para el riesgo vitalicio de cáncer pulmonar de 6.3 por cada 1000 por exposición contínua a 1 µg Cr(VI)/m^3. Este riesgo sería un tanto menor para una exposición ocupacional (e.g. 8 horas/día, 5 días/semana) en el mismo nivel de aire y estaría cerca del riesgo vitalicio excesivo predecido por OSHA (i.e. 2-9 por cada 1000).

En resumen, OSHA no cree que la evidencia en animales demuestre que la irritación respiratoria es requerida para la carcinogénesis inducida por Cr(VI). El aumento significativo en la incidencia de tumores pulmonares fue informado en ratas que recibieron Cr(VI) mediante instilación o inhalación en niveles de dosis que causaron daños mínimos en los pulmones. Consecuentemente, OSHA cree que es inapropiado considerar un NOAEL (como 25 µg/m^3) donde no se observaron tumores pulmonares en un número limitado de animales como una concentración umbral por debajo de la cual no hay riesgo. El análisis estadístico de los datos sobre inhalación en animales utilizando un modelo estándar de dosis-respuesta comúnmente empleado para carcinógenos genotóxicos, como Cr(VI), se informa que predice riesgos similares a los estimados por OSHA de los cohortes ocupacionales de trabajadores de producción de cromato. Mientras que el estudio de instilación intratraqueal en ratas indica que puede existir un efecto del índice de dosis para carcinogénesis inducida por Cr(VI), no puede determinarse con confiabilidad a partir de los datos que el efecto ocurriría en las exposiciones ocupacionales de interés (e.g. exposiciones de una vida de trabajo en 0.25 a 52 µg Cr(VI)/m^3) sin un mejor entendimiento cuantitativo de dosimetría de Cr(VI) dentro de los pulmones. Por lo tanto, OSHA no cree que los datos de animales indica que la exposición acumulativa a Cr(VI) es una métrica inapropiada para estimar el riesgo de cáncer pulmonar.

Exponent utilizó los hallazgos clínicos de trabajadores de producción de cromato en las cohortes de Gibb y Luippold para sustentar su argumento de que la 'irritación respiratoria' fue clave en el cáncer pulmonar inducido por Cr(VI) (Ex. 28-233-4, p. 18-19). Mencionaron que sobre el 90 por

ciento de los trabajadores de producción de cromato empleados en la planta de Painesville durante los 30 y 40, incluyendo algunos miembros de la cohorte de Luippold, se informaron que tuvieron tabiques nasales lastimados. A base de esto, Exponent concluye:

Por lo tanto, es posible que la mayor incidencia de cáncer pulmonar en estos trabajadores (i.e. SMR de 365 de la cohorte de Luippold *et al*. expuesta durante los años 40) se debe, al menos parcialmente, a daños a tejidos del sistema respiratorio resultante de altas concentraciones de Cr(VI) a las cuales estos trabajadores estuvieron expuestos. Estas exposiciones claramente sobrepasan un umbral para los efectos carcinogénicos y no carcinogénicos en la salud (i.e. irritación respiratoria) (Ex. 38-233-4, p. 18).

Exponent mencionó que aproximadamente 60 por ciento de la cohorte de Gibb también sufrió tejidos ulcerados en el tabique nasal. El nivel medio anual estimado de Cr(VI) en aire al momento del diagnóstico fue aproximadamente 25 µg Cr(VI)/m^3. Se encontró que los tabiques nasales ulcerados estaban altamente correlacionados con la exposición anual promedio de Cr(VI) de los trabajadores, según determinada con un modelo de riesgos proporcionales. Estos hallazgos, nuevamente, condujo a Exponent a sugerir que:

Puede ser razonable suponer que los altos índices de riesgo de cáncer pulmonar observados entre las cohortes presentadas (i.e. Gibb y Luippold) se relacionaban, al menos parcialmente, con la irritación respiratoria (Ex. 38-233-4, p. 19).

En sus explicaciones, Exponent presume que la irritación y el daño al tejido del tabique nasal encontrado en los trabajadores expuestos también ocurre en otras partes en el tracto respiratorio. Exponent no suministró que las concentraciones de Cr(VI) que dañan tejidos en la parte más frontal de la nariz también dañarán tejidos en las regiones broncoalveolares donde se encuentra el cáncer pulmonar. Una encuestra médica nacional de los trabajadores de producción de cromato de Estados Unidos realizada por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos a principios de los años 50 encontró que más de la mitad sufrió perforaciones del tabique nasal (Ex. 7-3). Sin embargo, hay poca evidencia de enfermedad pulmonar no cancerosa en los trabajadores. La encuesta encontró que sólo dos por ciento de los trabajadores de cromatos tenían bronquitis crónica que era solamente ligeramente mayor que la prevalencia en los trabajadores que no laboran con cromatos en las mismas plantas y menor de lo que se había informado para trabajadores de fundiciones de hierro. Se encontró que justo sobre un uno por ciento de los trabajadores de producción de cromato en la encuesta tenían rayos X con evidencia consistente con fibrosis pulmonar. Esto lleva al Servicio de Salud Pública de Estados Unidos a concluir "a base de los datos de los rayos X, que no podemos confirmar la presencia de pneumoconiosis por exposición a cromato" (Ex. 7-3, p. 80). Un informe anterior indicó áreas fibróticas en los pulmones bajo autopsia de tres trabajadores de producción de cromato de Painesville empleados durante los años 40 que murieron por cáncer pulmonar (Ex. 7-12). Los autores atribuyeron las lesiones fibróticas a las grandes cantidades de mineral de cromita (un compuesto de Cr(III)) encontradas en los pulmones.

Exponent mencionó correctamente que la prevalencia de ulceraciones del tabique nasal en la cohorte de Gibb fue "significativamente relacionado con concentraciones de exposición a Cr(VI) [en promedio anual]" utilizando un modelo de riesgos proporcionales (Ex. 38-233-4, p. 19). Sin embargo, otra sintomatología relacionada, como irritación y perforación nasal, no se encontró que se correlacionaba con niveles anuales promedio de Cr(VI) en aire. Esto ha llevado a los autores ha sugerir que los daños a tejidos del tabique nasal era más probable que se

relacionaran con niveles de Cr(VI) en aire de corto plazo, en lugar de los niveles anuales. Las ulceraciones del tabique nasal tampoco fueron un predictor significante de cáncer pulmonar cuando los efectos confundidores del fumar y la exposición acumulativa a Cr(VI) se tomaron en cuenta en el modelo proporcional de riesgos (Ex. 31-22-11). Los autores entienden que la falta de correlación probablemente reflejó el Cr(VI) acumulativo como la métrica de exposición dominante relacionada al elevado riesgo de cáncer pulmonar en los trabajadores, en lugar de los altos niveles de Cr(VI) a corto plazo en aire que se pensaba que eran responsables por el alto índice de daños del tabique nasal. Los resultados del modelamiento no son consistentes con daños al tabique nasal como un predictor de cáncer pulmonar inducido por Cr(VI) en trabajadores de producción de cromato. El Dr. Herman Gibb confirmó esto en un testimonio oral:

* * * Tenía curiosidad por ver si la irritación [respiratoria] podía ser predictivo de cáncer pulmonar. Realizamos análisis univariables y encontramos que un número de ellas era [predictivo]. Pero no importa como lo vea, cuando lo coloca en el modelo de regresión, ninguno de ellos lo era. En otras palabras, la irritación [respiratoria] no era predictiva de la respuesta de cáncer pulmonar (Tr. 144).

OSHA no cree que la evidencia indique que el daño a los tejidos en el tabique nasal de trabajadores de producción de cromato expuestos a niveles de Cr(VI) en aire de alrededor de 20 $\mu g/m^3$ es responsable por los casos excesivos de cáncer pulmonar observados. Los casos de cáncer pulmonar se encontraron en la región broncoalveolar, bastante lejos del tabique nasal. El análisis estadístico cuidadoso de la cohorte de Gibb no encontró una relación significativa entre los síntomas clínicos de daños al tabique nasal (e.g. ulceración, sangrado persistente, perforación) y la mortandad por cáncer pulmonar. Una encuesta médica en 1951 del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos encontró una alta prevalencia de daño al tabique nasal con pocos casos de enfermedad pulmonar crónica no neoplástica (e.g. bronquitis crónica, fibrosis pulmonar). Esto sugiere que el daño al tabique nasal causado por altas concentraciones de Cr(VI) en aire no se vió reflejado como daños en regiones más bajos del tracto respiratorio donde ocurre el cáncer pulmonar. Dados estos hallazgos, parece poco probable que los niveles más bajos de Cr(VI) en aire experimentados por la cohorte de Gibb causó daños penetrantes en el tejido broncoalveolar que serían responsables por la incidencia claramente elevada de cáncer pulmonar en estos trabajadores. Por lo tanto, la Agencia no concuerda con Exponent de que hay evidencia creíble de estudios ocupacionales de cohortes de que los altos índices de cáncer pulmonar están relacionados a daños en tejidos del tracto respiratorio o que la exposición ocupacional a 20 μg Cr(VI)/m^3 representa un nivel de "ningún efecto" para el cáncer pulmonar.

Algunos deponentes entendieron que ciertos mecanismos fisiológicos de defensa que protegen contra el proceso carcinogénico inducido por Cr(VI) introducen un umbral o dosis-respuesta sublineal (Exs. 38-233-4; 38-215-2; 38-265). Se piensa que algunas defensas fisiológicas reducen la cantidad de cromo biológicamente activo (e.g. Cr(V) y Cr(III) intracelular, y especies reactivas al oxígeno) son capaces de interactuar con objetivos moleculares cruciales dentro de las células pulmonares. Un ejemplo principal es la reducción extracelular de Cr(VI) permeable a Cr(III) impermeable, que reduce la captación de Cr(VI) hacia las células. Otros mecanismos de defensa, como reparación de ADN y apoptosis, puede interferir con transformación y progresión carcinogénica. Estos mecanismos de defensa son presentados por los deponentes como altamente efectivos en bajos niveles de Cr(VI) pero se sobrecargan en exposiciones a dosis altas y por lo tanto podrían "proveer una base biológica para una dosis-respuesta sublineal o un umbral por debajo del cual se espera que no hay un mayor riesgo de cáncer pulmonar (Ex. 38-215-2, p. 29).

Un estudio, citado en apoyo de un umbral de exposición-respuesta, determinó la cantidad de Cr(VI) altamente soluble reducido a Cr(III) in vitro mediante fluido bronquioalveolar humano y fracciones macrofágicas pulmonares durante un período corto (Ex. 31-18-7). Estas actividades específicas se utilizaron para estimar una "capacidad reductora general" de los pulmones. Como se discutió previamente, las membranas celulares son permeables a Cr(VI), pero no a Cr(III), de modo que solamente el Cr(VI) entra a las células hasta cualquier extensión apreciable. Los autores interpretaron estos datos para significar que altos niveles de Cr(VI) serían requeridos para "sobrecargar" la capacidad de reducción antes de que cantidades significativas de Cr(VI) puedan entrar a células pulmonares y dañar el ADN, creando así un umbral biológico en la respuesta de exposición (Ex. 31-18-8).

Hay varios problemas con esta interpretación de umbral. Las capacidades reductores in vitro se determinaron en ausencia de captación celular. La captación de Cr(VI) hacia las células pulmonares sucede concurrentemente y de manera paralela con su reducción extracelular, de modo que no puede concluirse a partir de los datos del estudio que una capacidad de reducción de umbral debe sobrepasarse antes de que ocurra la captación. El índice de reducción de Cr(VI) a Cr(III) depende crucialmente de la presencia de cantidades adecuadas de reductor, como el ascorbato o GSH (Ex. 35-65). No se ha establecido que suficientes cantidades de estos reductores están presentes a través de las regiones torácicas y alveolares del tracto respiratorio para crear un umbral biológico. Más aún, se mostró que la actividad in vitro de la reducción de Cr(VI) en el fluido del revestimiento epitelial y macrófagos alveolares es altamente variable entre individuos (Ex. 31-18-7, p. 533). Es posible que el Cr(VI) no se reduzca rápidamente a Cr(III) en algunos trabajadores o algunas áreas de los pulmones. Finalmente, aún si había un umbral de exposición creado mediante reducción extracelular, los datos sobre el estudio no establecen la escala de dosis en la cual ocurriría el umbral putativo.

Otros deponentes pensaron que era improbable que la reducción extracelular y otras defensas fisiológicas produjeran un umbral biológico (Exs. 44-5; 40-18-1). Por ejemplo, el Dr. Clewell indicó:

Aunque hay estudios que han intentado estimar las capacidades de Cr(VI) (De Flora *et al.*, 1997), la reducción extracelular y la captación celular de Cr(VI) son procesos cinéticos paralelos y en competencia. Es decir, que aún en bajas concentraciones donde la capacidad reductora se reduce, una fracción de Cr(VI) aún será captada por las células, según determinado por los índices relativos de reducción y transportación. Por esta razón, las capacidades reductoras no se deben interpretar para implicar "umbrales" por debajo de los cuales el Cr(VI) serán completamente reducidos antes de la captación. Más bien, indican que posiblemente hay una "transición dependiente de dosis", i.e. una no linearidad en una concentración dependiente de la exposición celular a Cr(VI). La evaluación de la concnetración-dependencia de la captación celular de Cr(VI) requeriría más datos de los que están actualmente disponibles sobre la cinética relativa de disolución, reducción extracelular y captación celular, así como sobre la respuesta homeostática al agotamiento de recursos reductores (e.g. reducción de glutationa reducida) (Ex. 44-5, p. 16)

La misma lógica aplica a otros "mecanismos de defensa", como la reparación y apoptosis de ADN. A pesar de la habilidad de las células de reparar daños al ADN o para sobrellevar la apoptosis (i.e. una forma de muerte celular programada) ante la exposición a bajos niveles de Cr(VI), estas protecciones no son absolutas. Dado que un solo error en un gen crucial puede activar una transformación neoplástica y los daños en el ADN aumentan con la concentración

intracelular de Cr(VI), es razonable entender que puede haber algún riesgo de cáncer aún en niveles bajos de Cr(VI). Si las vías protectoras son saturables (e.g. capacidad protectora sobrecargada) entonces podría manifestarse como una transición de dosis o no linearidad. Sin embargo, como se explica arriba, una extensa cantidad de datos del modelo cinético serían necesarios para predecir de manera creíble el nivel de dosis en el cual ocurre una potencial transición de dosis. OSHA concuerda con el Dr. Clewell de que "en ausencia de tal modelo de respuesta-dosis de base biológica [cinética], es imposible determinar la concentración de Cr(VI) en aire en la cual podría ocurrir una no linearidad o la medida del alejamiento de una respuesta-dosis lineal que resultaría. Por lo tanto, la presunción de una dosis-respuesta lineal está justificada" (Ex. 44-5, p.17-18).

En conclusión, OSHA cree que la examinación de las cohortes de Gibb y Luippold, las nuevas cohortes de Estados Unidos analizadas en Luippold *et al*. (2005), y la mejor evidencia mecanística y en animales disponible no apoya un alejamiento del tradicional acercamiento lineal, basado en exposición acumulativa a la evaluación del riesgo de cáncer para cromo hexavalente. La conclusión de OSHA está sustentada por varios deponentes (ver e.g. Tr. 121, 186, Exs. 40-10-2, p. 6; 44-7). Por ejemplo, NIOSH indicó:

No es apropiado emplear un acercamiento de dosis-respuesta de umbral para estimar el riesgo de cáncer por un carcinogénico genotóxico, tal como Cr(VI) [Park *et al*. 2004]. La evidencia científica para un umbral de carcinogenicidad para Cr(VI) descrita en el preámbulo [a la regla propuesta] consiste de la ausencia de un efecto observado en estudios epidemiológicos y estudios en animales en exposiciones bajas, y la evidencia in vitro de reducción intracelular. Los estudios epidemiológicos y en animales carecen de poder estadístico para detectar un umbral de dosis baja. En las evaluaciones de riesgo de NIOSH y de OSHA, los modelos lineales de riesgo que no son de umbral proveen un buen ajuste a los datos observados de cáncer. Los estudios de reducción extracelular in vitro que sugieren una base teórica para una respuesta no lineal a la exposición a Cr(VI) se realizaron bajo condiciones no-fisiológicas. Estos resultados no demuestran un umbral de respuesta en la exposición a Cr(VI) (Ex. 40-10-2, p. 6).

La postura de OSHA también es apoyada por el testimonio del Dr. Herman Gibb en la vista, de que un modelo lineal que no es de umbral caracteriza mejor la relación entre la exposición a Cr(VI) y el riesgo de cáncer pulmonar en la cohorte de Gibb (Tr. 121). Las declaraciones de la Srta. Deborah Proctor y Crump *et al*. (que llevan a cabo análisis, utilizando la cohorte de Luippold) también indicaron que estos datos son consistentes con el modelo lineal tradicional (Tr. 1845, Exs. 33-10, p. 456; 35-58, pp. 1159-1160). El significativo riesgo excesivo observado en la cohorte de Gibb, que era más apropiado para contemplar el riesgo de exposiciones acumulativas bajas o promedio, contradice comentarios al efecto de que "se han demostrado mayores casos de cáncer pulmonar sólo en exposiciones del lugar de trabajo significativamente más altas que las de la norma existente * * *" (Ex. 38-185, p. 4) o que caracterizó la evaluación de riesgo de OSHA para el PEL propuesto como "especulativo" (Ex. 47-35-1, p. 4) o "seriamente fallido" (Ex. 38-106, p. 23). OSHA cree que el claro riesgo excesivo entre trabajadores con exposiciones acumulativas equivalentes a las acumuladas a través de una vida de trabajo de 45 años de exposición a Cr(VI) de bajo nivel, en combinación con el buen ajuste de los modelos de exposición-respuesta lineal a los conjuntos de datos de Gibb y Luippold (2003) y la falta de no-linearidades demostrables o efectos de índice de dosis, constituyen una fuerte evidencia de riesgo en bajas exposiciones en la escala de interés de OSHA.

3. Influencia del fumar, la raza y el efecto de supervivencia del trabajador saludable

Un confundidor común al estimar el riesgo de cáncer pulmonar para los trabajadores por exposición a un agente específico como Cr(VI) es el impacto del fumar cigarrillos. Primero, se sabe que el fumar cigarillos causa cáncer pulmonar. Idealmente, el riesgo de cáncer pulmonar atribuible al fumar entre las cohortes expuestas a Cr(VI) debe controlarse o ajustarse al caracterizar la exposición-respuesta. Segundo, el fumar cigarrillos puede interactuar con el agente (i.e., Cr(VI)) o su objetivo biológico (i.e., células pulmonares susceptibles) en una manera que mejore o reduzca el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar inducido por Cr(VI) por exposiciones ocupacionales y sin embargo no se toma en cuenta en el modelo de riesgo. La Procuraduría de la Administración de Pequeños Negocios comentó que tal efecto interactivo puede haber aumentando inapropiadamente los estimados de riesgo de OSHA (Ex. 38-7, p. 4).

OSHA cree que sus estimados de riesgo han respondido adecuadamente a los potenciales efectos confundidores del fumar de cigarrillo en los datos subyacentes de la respuesta de exposición-cáncer pulmonar, particularmente para la cohorte de Gibb. Uno de los asuntos clave al respecto es si la población de referencia utilizada para derivar el número esperado de casos de cáncer pulmonar refleja apropiadamente la conducta del fumar de los miembros de la cohorte. Los análisis de riesgo de la cohorte de Gibb realizados por NIOSH y Environ indican que el fumar cigarillos fueron apropiadamente controlados en el modelamiento de exposición-respuesta. NIOSH aplicó un factor de corrección especificado por el fumar que incluyó un período acumulativo del fumar para miembros individuales de la cohorte (Ex. 33-13). Environ aplicó un factor genérico de corrección y utilizó índices de mortandad por cáncer pulmonar de la ciudad de Baltimore como población de referencia que era la más similar a los miembros de la cohorte en lo concerniente a la conducta del fumar y otros factores que pudieran afectar los índices de cáncer pulmonar (Ex. 33-12). Environ también utilizó modelos estandarizados internamente que no requieren el uso de una población de referencia e incluyen una variable especificada por el fumar (sí/no). Todos estos modelos predijeron estimados de riesgo muy similares a través de una amplia escala de exposiciones de Cr(VI). Hubo menos información sobre el estatus sobre el fumar para la cohorte de Luippold. Sin embargo, el modelamiento de regresión que controlaba el fumar indicó que no fue un significante factor confundidor al relacionar la exposición a Cr(VI) con la mortandad por cáncer pulmonar (Ex. 35-58).

Se ha demostrado que el fumar interactúa de una manera sinergística (i.e., el efecto combinado de dos agentes es mayor que la suma de cualquier agente solo) con ciertos carcinogénicos pulmonares, más notablemente el asbesto (Ex. 35-114). NIOSH informó una interacción ligeramente negativa, pero no significativa entre la exposición acumulativa a Cr(VI) y el fumar en un modelo que tuvo términos lineales separados para ambas variables (Ex. 33-13). Esto significa que, a cualquier edad, el fumar y las contribuciones de Cr(VI) al riesgo de cáncer pulmonar parecen ser añadidos, en lugar de sinergísticos, dada la información sobre el fumar en la cohorte de Gibb junto con las presunciones sobre el fumar acumulativo del análisis. En su modelo lineal de riesgo relativo final, NIOSH incluyó el fumar como un término multiplicativo en el índice de trasfondo para estimar los riesgos vitalicios de cáncer pulmonar atribuibles a Cr(VI) independientemente del fumar. Aunque este modelo lineal de riesgo relativo no hace presunciones explícitas con respecto a una interacción entre el fumar y la exposición a Cr(VI), el modelo sí presume una relación multiplicativa entre el índice de trasfondo de cáncer pulmonar en la población de referencia y la exposición a Cr(VI). Por lo tanto, en la medida en que el fumar sea una influencia predominante en el trasfondo del riesgo de cáncer pulmonar, el modelo lineal de riesgo relativo presume implícitamente una relación (e.g., más que aditiva y sinergística, en la

mayoría de las situaciones) multiplicativa entre la exposición acumulativa a Cr(VI) y el fumar. Dado que los índices actuales de cáncer pulmonar reflejan una mezcla de fumadores y no fumadores, OSHA concuerda con la Procuraduría de la Administración de Pequeños Negocios de que los riesgos excesivos de cáncer pulmonar por la exposición a Cr(VI) predecidos por el modelo lineal de riesgo relativo pueden sobreestimar los riesgos a no fumadores hasta cierta medida desconocida. De la misma manera, el modelo puede subestimar el riesgo por la exposición a Cr(VI) de los fumadores asiduos. Debido a que hay tan pocos no fumadores en las cohortes bajo estudio (aproximadamente 15 por ciento de los trabajadores expuestos y cuatro muertes por cáncer pulmonar en la cohorte de Gibb), no fue posible estimar confiablemente el riesgo para la subpoblación de no fumadores.

Aunque OSHA no tiene conocimiento de evidencia alguna convincente de una interacción específica entre el uso de cigarrillo y la exposición a Cr(VI), el uso prolongado del cigarrillo sí tiene efectos profundos en la estructura y función de los pulmones que indirectamente influencia el riesgo de cáncer pulmonar por la exposición a Cr(VI) (Ex. 33-14). Se conoce que el humo del cigarrillo causa irritación crónica e inflamación del tracto respiratorio. Esto conduce a reducciones en el diámetro de las vías respiratorias que pueden resultar en un aumento de acumulación de particulado de Cr(VI). También resulta en un mayor volumen de mucosidad y menor flujo de mucosa, lo cual puede conducir a un menor despejamiento del particulado de Cr(VI). Una mayor acumulación y menor despejamiento significaría un mayor tiempo de estadía de los particulados de Cr(VI) en el tracto respiratorio y una probabilidad potencialmente mayor de desarrollar cáncer broncogénico. El uso crónico del cigarrillo también conduce a remodelación pulmonar y cambios en el estado proliferativo de células pulmonares que podrían influenciar la susceptibilidad de transformación neoplástica. Mientras que los efectos anteriores son consecuencias plausibles del fumar cigarrillos en la carcinogénesis inducida por Cr(VI), la probabilidad y magnitud de su ocurrencia no se han establecido firmemente y, por lo tanto, el impacto en el riesgo de cáncer pulmonar en trabajadores expuestos es incierto.

Las diferencias raciales en la incidencia de cáncer pulmonar también pueden introducir una incertidumbre en los estimados de riesgo. Gibb *et al.* informó patrones diferentes para la respuesta de exposición acumulativa-mortandad por cáncer pulmonar entre blancos y no blancos en su cohorte de trabajadores de producción de cromato (Ex. 31-22-11). En la evaluación de riesgo de la cohorte de Gibb, NIOSH informó una fuerte interacción entre la exposición acumulativa a Cr(VI) y la raza, de modo que los no blancos tuvieron un mayor coeficiente de exposición acumulativa (i.e., mayor riesgo de cáncer pulmonar) que los blancos a base de un modelo lineal de riesgo relativo (Ex. 33-13). De ser válido, esto podría explicar los estimados de riesgo ligeramente más bajos en la cohorte predominantemente blanca de Luippold. Sin embargo, Environ encontró que incluir la raza como una variable explicativa en el modelo proporcional C1 de riesgos de Cox no mejoró significativamente el ajuste del modelo ($p=0.15$) una vez que se consideró la exposición acumulativa a Cr(VI) y el estatus sobre el fumar (Ex. 33-12).

NIOSH sugirió que la clasificación errónea de exposición o el fumar podría responder posiblemente a las diferencias relacionadas con la exposición a Cr(VI) en el cáncer pulmonar por raza observadas en la cohorte de Gibb (Ex. 33-13, p. 15). Es posible que tal clasificación errónea pudo haber ocurrido como resultado de diferencias sistemáticas entre blancos y no blancos con respecto a exposiciones a Cr(VI) especificadas por trabajo en la planta de Baltimore, exposición no registrada a Cr(VI) u otros carcinogénicos pulmonares cuando no se está trabajando en la planta, o en la conducta del fumar. Diferencias desconocidas en procesos

biológicos cruciales a la carcinogénesis inducida por Cr(VI) podría posiblemente responder a una interacción de raza-exposición. Sin embargo, OSHA no tiene conocimiento de evidencia que sustente convincentemente cualquiera de estas posibles explicaciones.

Otra fuente de incertidumbre que puede impactar los estimados de riesgo es el efecto de supervivencia del trabajador saludable. Los estudios han mostrado consistentemente que los trabajadores con el estatus de empleo a largo plazo tienen menores índices de mortandad que los trabajadores empleados a corto plazo. Esto se debe posiblemente a una mayor proporción de individuos enfermos y aquellos con un estilo de vida menos saludable en el grupo de corto plazo (Ex. 35-60). Similarmente, poblaciones de trabajadores tienden a ser más saludables que la población general, que incluye a individuos empleados y desempleados. Como resultado, los análisis de exposición-respuesta basados en la mortandad de trabajadores a largo plazo tenderán a subestimar el riesgo a los trabajadores a corto plazo y vice versa, aún cuando su exposición acumulativa es similar. También, un aumento en enfermedad por exposiciones ocupacionales en una población trabajadora tal vez no pueda detectarse cuando los trabajadores se comparan con una población de referencia que incluye una mayor proporción de individuos menos saludables.

Generalmente se piensa que el efecto de supervivencia del trabajador saludable es menos que un factor en enfermedades con una causalidad multifactorial y largo período antes del comienzo, como el cáncer, que en enfermedades con una sóla causa o corto período antes del comienzo. Sin embargo, hay evidencia de efectos en trabajadores saludables en varios estudios de trabajadores expuestos a Cr(VI), como se discute más adelante en la siguiente sección ("Idoneidad de estimados de riesgo para exposiciones a Cr(VI) en otras industrias"). En estos estudios, el efecto de supervivencia del trabajador saludable puede ocultar una mayor mortandad por cáncer pulmonar debido a exposición ocupacional a Cr(VI).

4. Idoneidad de estimados de riesgo para exposiciones a Cr(VI) en otras industrias

En cuestión está si los riesgos excesivos de cáncer pulmonar derivados de estudios de cohortes de trabajadores de producción de cromato son representativos de los riesgos para otros trabajadores expuestos a Cr(VI) (e.g., electroenchapadores, pintores, soldadores). Típicamente, OSHA ha utilizado estudios epidemiológicos de una industria para estimar riesgos en otras industrias. Por ejemplo, OSHA se basó en una cohorte de trabajadores de fundición de cadmio para estimar el riesgo excesivo de cáncer pulmonar en una amplia gama de industrias afectadas para su norma de cadmio (57 FR en 42102, 9/14/1992). Este acercamiento usualmente es aceptable debido a que la exposición a un agente común de preocupación es el determinante primario de riesgo y no algún otro factor particular del lugar de trabajo. Sin embargo, en el caso de Cr(VI), los trabajadores en diferentes industrias están expuestos a varios compuestos de Cr(VI) que pueden diferir en potencia carcinogénica, dependiendo en gran medida de la solubilidad en agua. Los trabajadores de producción de cromato en las cohortes de Gibb y Luippold estuvieron expuestos principalmente a ciertos cromatos altamente solubles en agua. Como se describe más ampliamente en la sección V.B de la sección de efectos del cáncer, la evidencia científica indica que todos los compuestos de Cr(VI) son carcinogénicos, pero que los cromatos ligeramente solubles (e.g. cromato de calcio, cromato de estroncio y algunos cromatos de zinc) muestran mayor carcinogenicidad que los cromatos altamente solubles en agua (e.g. cromato de sodio, dicromato de sodio y ácido crómico) o los cromatos insolubles en agua (e.g. cromatos de plomo), siempre y cuando la misma dosis es enviada y depositada en el tracto respiratorio del trabajador. No está claro según la evidencia científica disponible, si la potencia

carcinogénica de los compuestos de Cr(VI) insolubles en agua se esperara que fuera mayor o menor que la de compuestos de Cr(VI) altamente solubles en agua. Por lo tanto, OSHA entiende que es prudente considerar que ambos tipos de compuestos de Cr(VI) son de similar potencia carcinogénica.

La operación primaria en las plantas de producción de cromatos en Painesville (cohorte de Luippold) y Baltimore (cohorte de Gibb) era la producción de dicromato de sodio altamente soluble en agua. El dicromato de sodio sirve como material iniciador para la producción de otros cromatos altamente solubles en agua como cromato de sodio, dicromato de potasio y ácido crómico (Exs. 7-14; 35-61). Como resultado, las cohortes de Gibb y Luippold estuvieron principalmente expuestas a Cr(VI) soluble en agua. En el NPRM, OSHA solicitó comentarios sobre si sus estimados de riesgo basados en los datos de exposición-respuesta de estas dos cohortes de trabajadores de producción de cromato eran razonablemente representativos de los riesgos esperados de exposiciones equivalentes a diferentes compuestos de Cr(VI) encontrados en otros sectores de la industria. De particular interés era si los estimados preliminares de riesgo de cohortes de trabajadores desempeñados primordialmente en la producción del cromato de sodio y dicromato de sodio altamente solubles en agua sobrepredecería substancialmente el riesgo de cáncer pulmonar para trabajadores con el mismo nivel y duración de exposición a Cr(VI), pero involucrando diferentes compuestos de Cr(VI) o diferentes operaciones. Estas operaciones incluyen aerosol de ácido crómico en operaciones de enchapado galvanizado, los particulados de Cr(VI) de menor solubilidad en agua encontrados durante la producción de pigmentos y operaciones de pintura y el Cr(VI) liberado durante la soldadura, así como la exposición en otras aplicaciones.

OSHA recibió comentarios sobre este asunto de parte de representantes de una amplia gama de industrias, incluyendo productores de cromatos, manufactureros de acero especializado, compañías eléctricas y de construcción que se desempeñan en soldaduras de acero inoxidable, la industria militar y aeroespacial que utiliza capas de agarre anti-corrosivas que contienen Cr(VI), la industria de los terminados de superficies, manufactureros de pigmentos de color y la Procuraduría de la Administración de Pequeños Negocios (Exs. 38-231, 38-233; 38-8; 47-5; 40-12-4; 38-215; 40-12-5; 38-106; 39-43; 38-7). Muchos deponentes de la industria expresaron preocupaciones sobre la pertinencia de los conjuntos de datos subyacentes de Gibb y Luippold y la metodología (e.g. modelo lineal en lugar de un modelo de umbral) utilizada para generar los estimados de riesgos de cáncer pulmonar. Estos asuntos se han planteado en otras partes de la Sección VI. Los manufactureros de pigmentos de color afirmaron que los pigmentos de cromato de plomo, a diferencia de otros compuestos de Cr(VI), que carecían de potencial carcinogénico. Este asunto fue contemplado en la Sección V.B.9 de la Sección de Efectos en la Salud. En resumen, OSHA encontró que el cromato de plomo y otros compuestos de Cr(VI) insolubles en agua son carcinogénicos. La Agencia también concluye que es razonable considerar a los compuestos de Cr(VI) insolubles en agua con potencial carcinogénico similar a los compuestos de Cr(VI) altamente solubles. A base de esta conclusión, OSHA ya no cree que sus proyecciones de riesgos subestimarán el riesgo de cáncer pulmonar para los trabajadores expuestos a niveles equivalentes de Cr(VI) insoluble en agua, como se sugiere en el NPRM (69 FR en 59384).

Varios deponentes alentaron a OSHA a basarse en estudios de cohorte que examinaron la mortandad por cáncer pulmonar de los trabajadores en su industria particular a falta de cohortes de producción de cromatos. Miembros de la industria aeronáutica y sus representantes comentaron que OSHA no consideró los resultados de varios estudios grandes de cohortes que mostraron que los trabajadores aeroespaciales no estaban en un mayor riesgo de cáncer

pulmonar (Exs. 38-106; 38-215-2; 44-33; 47-29-2). Además, Boeing Corporation y la Asociación de Industrias Aeroespaciales (AIA) suministraron datos sobre la distribución de tamaño de los aerosoles de Cr(VI) generados durante operaciones de aspersión de capas de agarre que mostraron que la mayoría de las partículas eran demasiado grandes para que se depositaran en la región del tracto respiratorio donde ocurre típicamente el cáncer pulmonar (Exs. 38-106-2; 38-215-2; 47-29-2). La industria del acero especializado sostuvo que los datos epidemiológicos específicos a la manufactura de aleaciones y la experiencia dentro de su industria muestran que el riesgo de cáncer pulmonar estimado por OSHA es irrazonablemente alto para trabajadores de acero expuestos al PEL propuesto de 1 µg Cr(VI)/m^3 (Ex. 38-233, p. 82). Varios comentarios argumentaban que había una falta de evidencia científica para una relación cuantificable de exposición-respuesta entre la exposición a Cr(VI) por la soldadura de acero inoxidable (Exs. 38-8; 38-233-4). Los deponentes prosiguieron para sugerir que el modelo cuantitativo de exposición a Cr(VI)-respuesta al cáncer pulmonar de OSHA derivado de las cohortes de producción de cromatos no debe utilizarse para caracterizar el riesgo para los soldadores. La idoneidad de los estimados de riesgo de OSHA para estas industrias particulares se discute más a fondo a continuación.

a. Manufactura y mantenimiento aeroespacial. La mayoría de los comentarios sobre la idoneidad de los estimados de riesgo de OSHA fueron suministrados por AIA (Exs. 38-215; 47-29-2), deponentes de parte de AIA (Exs. 38-215-2; 44-33) y Boeing Corporation (Exs. 38-106; 38-106-1). El Cr(VI) se utiliza como un anticorrosivo en capas de agarre y otros revestimientos aplicados a las superficies estructurales de la aleación de aluminio de naves aéreas. Las principales exposiciones a Cr(VI) ocurren durante la aplicación de capas de agarre y revestimientos de Cr(VI) y lijado mecánico de las superficies pintadas durante el mantenimiento de naves aéreas. Las exposiciones a Cr(VI) usualmente son en la forma de cromatos de estroncio y zinc ligeramente solubles utilizados en capas de agarre y ácido crómico encontrado en otros tratamientos y revestimientos diseñados para proteger superficies de metal.

Estudios de cohortes de trabajadores aeroespaciales. AIA comentó que:

OSHA ha ignorado del todo un cuerpo significativo de evidencia de estudios que no indican un mayor riesgo de cáncer pulmonar en trabajadores aeroespaciales * * *. Mientras que los estudios epidemiológicos muestran un vínculo entre el cáncer pulmonar y la exposición a cromo VI en otras industrias [e.g. producción de cromatos], esa relación no está establecida en la industria aeroespacial (Ex.38-106, p. 16).

Deponentes aeroespaciales señalaron varios estudios de cohortes de manufactura de naves aéreas y lugares de mantenimiento donde no encontraron una mortandad por cáncer pulmonar significativamente elevada en los trabajadores (Exs. 31-16-3; 31-16-4; 35-213; 35-210). Sin embargo, OSHA cree que la vasta mayoría de los trabajadores en estas cohortes no se desempeñaban rutinariamente en trabajos que involucran exposiciones potenciales a Cr(VI).

Solamente dos de los estudios anteriores (i.e., las cohortes de Alexander y Boice) investigan específicamente la relación entre las exposiciones a Cr(VI) y la mortandad por cáncer pulmonar (Exs. 31-16-3; 31-16-4). La cohorte de Alexander fue evaluada como un conjunto de datos complementarios para la evaluación cuantitativa de riesgos en las secciones VI.B.6 y VI.E.4. En resumen, hubo 15 casos observados de cáncer pulmonar en el estudio de Alexander *et al.* con 19.5 esperados (Ex. 31-16-3). No hubo evidencia de una tendencia positiva entre la exposición acumulativa a Cr(VI) y la incidencia de cáncer pulmonar. La falta de casos excesivos de cáncer

pulmonar se debía en gran parte, probablemente al corto período de seguimiento (mediana de nueve años por miembro) y la joven edad de la cohorte (media de 42 años al final del seguimiento). El cáncer pulmonar generalmente ocurre 20 o más años después de la exposición inicial a un agente carcinogénico y mayormente en personas de 55 años o más. No había datos sobre monitoreo de Cr(VI) en aire para una porción significativa del período de estudio y la reconstrucción de la exposición de los trabajadores se redujo a un número limitado de 'niveles de exposición promedio compendiados calculados en tiempo a base de la categoría de trabajo (Ex. 31-16-3). Estas limitaciones pueden haber causado imprecisiones en los estimados de exposición de los trabajadores que pueden conducir a una potencial clasificación errónea de la exposición y por lo tanto, pueden haber contribuido a la falta de una respuesta positiva de exposición a Cr(VI)-cáncer pulmonar.

En sus comentarios técnicos en representación de AIA, Exponent, Inc. consideró que la cohorte de Boice era "la más grande, mejor definida, más completamente indagada y la que recibió el seguimiento más duradero" de los estudios epidemiológicos que examina la mortandad por cáncer pulmonar y otros resultados de salud de trabajadores aeroespaciales (Ex. 38-215-2, p. 10). La cohorte de Boice (previamente descrita en la sección V.B.6) consistió de 77,965 trabajadores aeroespaciales empleados durante un período de 30 años en una planta grande de manufactura aeronáutica en California (Ex. 31-16-4). La duración promedio del empleo fue de sobre diez años y treinta por ciento de la cohorte había fallecido. Por lo tanto, la cohorte de Boice era más grande y antigua y tuvo un seguimiento mayor que la cohorte de Alexander. Desafortunadamente, las mediciones de Cr(VI) en aire fueron escasas en años recientes y totalmente ausentes durante los primeros años de operación de la planta, de modo que, a diferencia de la cohorte de Alexander, la reconstrucción cuantitativa de la exposición a Cr(VI) no se intentó. En su lugar, todos los trabajos se categorizaron cualitativamente por los químicos involucrados (e.g., cromatos, tricloroetileno, percloroetileno, etc.) y su frecuencia de uso químico (rutinario, intermitente o sin exposición). La duración de la potencial exposición química, incluyendo Cr(VI) fue determinada para los miembros de la cohorte a base del historial de trabajo (Ex. 47-19-15). Había 3,634 trabajadores en la cohorte que se cree tienen exposiciones rutinarias a Cr(VI), mayormente en las operaciones de pintura/capas de agarre o la operación de equipo de proceso utilizado para enchapado y protección contra la corrosión. Se piensa que otros 3809 trabajadores tenían una potencial "exposición intermitente" a cromatos. La mayoría de los trabajadores con una exposición potencial a Cr(VI) también tuvieron exposiciones potenciales a los solventes clorados tricloroetileno (TCE) y percloroetileno (PCE). Debido a una cantidad inadecuada de datos sobre exposición a Cr(VI), OSHA no pudo utilizar el estudio de Boice para la evaluación cuantitativa de riesgos.

El estudio de Boice *et al*. no encontró cáncer pulmonar excesivo entre los 45,323 trabajadores de fábricas de naves aéreas al compararse con los índices ajustados por raza, edad, año calendario y género para la población general del estado de California (SMR=97). Esto no es un resultado sorprendente considerando que más del 90 por ciento no trabajaron en trabajos que involucraran rutinariamente exposición a cr(VI). Los trabajadores de fábrica potencialmente expuestos a Cr(VI) tampoco tenían una mortandad por cáncer pulmonar significativamente elevada (SMR=102; 95% CI: 82-126) en relación con la población general de California a base de 87 muertes por cáncer pulmonar observadas. Sin embargo, los trabajadores que se desempeñan en operaciones de pintura/revestimiento en aspersión/ que sería probable que tendrían el mayor potencial de exposición a Cr(VI) sí experimentaron cierta mortandad excesiva por cáncer pulmonar (SMR=111; 95% CI: 80-151) a base de 41 muertes, pero el aumento no era estadísticamente significativo.

Como es común encontrar en trabajos de fábrica, había evidencia de un 'efecto del trabajador saludable' en esta cohorte aeroespacial que se tornó cada vez más pronunciado en trabajadores con el empleo a largo plazo. El efecto del trabajador saludable (HWE) se refiere al menor índice de enfermedad en relación a la población general algunas veces observado en las cohortes ocupacionales a largo plazo. Por ejemplo, los trabajadores de fábrica de la cohorte de Boice empleados durante 20 años tuvieron unos índices significativamente menores de muerte en términos estadísticos que una población de referencia estandarizada de California para toda causa (SMR=78; 95% CI: 75-81), cáncer pulmonar (SMR=70; 95% CI: 61-80), enfermedad cardíaca (SMR=79; 95% CI: 74-83), enfermedad cerebrovascular (SMR=67; 95% CI: 56-78), enfermedad respiratoria no maligna (SMR=65; 95% CI: 57-74) y cirrosis del hígado (SMR=67; 95% CI: 51-88), entre otras causas específicas (Ex. 31-16-4, Tabla 5). Los autores del estudio señalaron que "estas reducciones [en la mortandad por enfermedad] parecen deberse, en parte, a la selección inicial en la fuerza laboral y el empleo contínuo de personas saludables [i.e. efecto del trabajador saludable] que muchas veces se encuentra en estudios ocupacionales" (Ex. 31-16-4, p. 592). Si no se toma en cuenta apropiadamente en un análisis de mortandad, HWE puede enmascarar evidencia de riesgo de enfermedad. El Sr. Robert Park, epidemiólogo en jefe de NIOSH, confirmó esto en la vista pública al contemplar las implicaciones de HWE para el riesgo de cáncer pulmonar de Cr(VI) en la cohorte de Boice.

Esta [cohorte de Boice] es una población donde se esperaría ver un muy dramático efecto del trabajador saludable * * * así que de primera instancia, yo diría que cualquier estimado [relativo de riesgo] para cáncer pulmonar en la población de Boice a base de SMRs, se querría ajustar ascendentemente por 0.9, por ejemplo, si el SMR real debió estar alrededor de 0.9 debido al efecto del trabajador saludable. Así que si se hace eso en su población, han clasificado algunos trabajadores como expuestos [rutinariamente] a cromatos, aproximadamente 8 por ciento de la población. Observaron un SMR de 1.02 en ese grupo. Si se mira algunos de los otros agrupamientos en ese estudio, por ejemplo, el ensamblaje tiene un SMR de 0.92, la fabricación, que básicamente fabrica todas las piezas, 0.92, mantenimiento, 0.79. Así que hay una gran cantidad de evidencia para el efecto del trabajador saludable en general en esa población. De modo que el grupo de cromatos realmente es al menos 10 ó 12 por ciento más alto en su SMR de cáncer pulmonar. Ahora bien, los números son pequeños, tendría que haber sido un estudio bastante grande para un SMR de 1.1 ó 1.15 para ser estadísticamente significativos. Así que no lo es. Pero es una pista (Tr. 345-347).

OSHA concuerda con el Sr. Park en cuanto a que los riesgos relativos del cáncer pulmonar en la cohorte de Boice son probablemente subestimados debido a HWE. Esto también se ilustra en el análisis de estudio de los patrones de mortandad por cáncer pulmonar por duración de exposición a químicos específicos utilizando comparaciones internas de cohortes. El análisis interno presumiblemente reduce cualquier parcialidad (e.g. fumar, HWE) que pudiera existir a partir de comparaciones con la población general. Los resultados para los trabajadores potencialmente expuestos a Cr(VI), tricloroetileno (TCE) y percloroetileno (PCE) se presentan en la Tabla VI-9.

Tabla VI-9
Riesgo relativo (RR) de cáncer pulmonar en la cohorte de Boice con uan duración de exposición a químicos seleccionados

Años de exposición	Cromato		Tricloroetileno		Percloroetileno	
	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
0	1.00	p>0.2	1.00	P<0.01	1.00	P=0.02
<1	0.90	0.69-1.16	0.85	0.65-1.13	1.15	0.80-1.66
1-4	1.02	0.78-1.33	0.98	0.74-1.30	1.09	0.80-1.48
≥5	1.08	0.75-1.57	0.64	0.46-0.89	0.71	0.49-1.02

Como se indica en la tabla, existe un descenso estadísticamente significativo en el riesgo relativo de cáncer pulmonar entre trabajadores de fábrica con una duración de exposición TCE ($p< 0.01$) y exposición PCE ($p=0.02$). Esto refleja la reducción a mayor duración del empleo vista en comparación con la población general de California y sugiere fuertemente que el análisis interno de la cohorte falló en ajustarse adecuadamente al HWE.

La tabla indica que, a pesar de la influencia descendente del HWE sobre el riesgo de cáncer pulmonar, hubo una ligera tendencia alcista no significativa en la mortandad excesiva por cáncer pulmonar con la duración de la exposición a Cr(VI). El resultado es que los trabajadores aeronáuticos expuestos potencialmente a cromatos durante cinco o más años tenían una mortandad por cáncer pulmonar de 50 a 70 por ciento mayor que la de co-trabajadores con una duración similar de exposición potencial a los solventes clorados. El exceso relativo es aún más notable dado que los subgrupos tuvieron considerable traslapo (e.g., muchos de los mismos trabajadores en los grupos de PCE y TCE también estaban en el grupo de cromatos). Esto implica que un subconjunto de trabajadores de Cr(VI) que no estaban expuestos a solventes clorados, posiblemente aplicadores de pintura en aspersión que rutinariamente aplican capas de agarre de Cr(VI) durante muchos años pueden estar en un mayor riesgo de cáncer pulmonar que otros miembros expuestos a Cr(VI) de la cohorte.

AIA y su representante técnico, Exponent, objetó la dependencia de OSHA en la tendencia alcista estadísticamente no significativa en casos excesivos de cáncer pulmonar con una mayor duración de la exposición a Cr(VI) descrita arriba (Exs. 38-215-2; 47-29-2). Exponent Inc. declaró:

> Pruebas estadísticas sobre tendencias indicaron que no hay evidencia para una tendencia de mayor riesgo de cáncer pulmonar a mayor cantidad de años expuestos a cromatos ($P< 0.20$). OSHA parece haber 'echado un vistazo' los estimados y siente confianza al aceptar los aumentos leves y no significativos entre los estimados de riesgo con intervalos de confiabilidad traslapados como evidencia de una tendencia "ligeramente positiva". Sin embargo, la interpretación de OSHA es una exageración del hallazgo y debe corregirse en la regla final (Ex. 38-215-2, p. 13).

OSHA no concuerda con estos comentarios y cree que ha interpretado objetivamente los datos sobre tendencias en una manera científicamente legítima. El hecho de que una tendencia alcista en el riesgo de cáncer pulmonar con la duración de la exposición a Cr(VI) falla en cumplir con una confiabilidad estadística de 95 por ciento no significa que la relación no existe. Por ejemplo, una tendencia con un valor de p de 0.2 significa que la probabilidad aleatoria no explicará la relación en un 80 por ciento del tiempo. La tendencia positiva es mucho más notable dado que ocurre a pesar de una tendencia significativamente descendente en la mortandad por cáncer pulmonar con los años de empleo. En otras palabras, trabajadores aeroespaciales expuestos a Cr(VI) experimentaron una mortandad por cáncer pulmonar ligeramente mayor con un mayor

número de años bajo exposición, aún mientras sus co-trabajadores expuestos a otros químicos estaban experimentando una mortandad por cáncer pulmonar substancialmente menor con un mayor números de años bajo exposición.

En sus comentarios posteriores a las vistas, NIOSH calculó el riesgo excesivo de cáncer pulmonar observado de los aplicadores de pintura en aspersión de Boice que se espera que tenga las exposiciones a Cr(VI) más altas (SMR=1.11) en un 21 por ciento más alto que los trabajadores de ensamblaje mínimamente expuestos a Cr(VI) (SMR=0.92). NIOSH presumió que los pintores estaban expuestos a 15 µg CrO_3/m^3 (i.e., la media aritmética de datos de muestreo de Cr(VI) en aire en la planta entre 1978 y 1991) por 10 años (i.e., la duración promedio aproximada de empleo) para derivar un riesgo excesivo per mg CrO_3/m^3 de 1.4 (Ex. 47-19-1). NIOSH indicó que esto era muy cercano al riesgo excesivo por mg CrO_3/m^3 de 1.44 determinado de su modelamiento de riesgo de la cohorte de Gibb (Ex. 33-13). En un cómputo relacionado, OSHA derivó la proporción de riesgo excesivo esperado de su modelo lineal de riesgo relativo utilizando un coeficiente de dosis consistente con los conjuntos de datos de Gibb y Luippold. Presumiendo que los aplicadores de pintura en aspersión estaban expuestos a 10 µg Cr(VI)/m^3 (90ava percentila de datos de muestro de aire de la planta, convertidos de µg CrO_3 a µg Cr(VI)) durante 12 años (duración de empleo promedio de los trabajadores de la fábrica de Boice), el modelo predice una proporción de riesgo de 1.20, que también es muy cercana a la proporción observada de riesgo excesivo de 1.21 calculada a partir de los datos del SMR observado para los aplicadores de pintura en aspersión de arriba. Estos cálculos sugieren que la mortandad excesiva por cáncer pulmonar observada en la cubcohorte de Boice de los trabajadores aeroespaciales expuestos a Cr(VI) es consistente con riesgos excesivos predecidos a través de modelos basados en la cohorte de Gibb y Luippold de trabajadores de producción de cromato.

Los otros estudios de cohortes de trabajadores aeroespaciales citados por AIA no eran informativas en lo relacionado a la asociación entre Cr(VI) y cáncer pulmonar. Un estudio de cohorte por Garabrandt *et al.* de 14,067 personas empleadas por una compañía de manufactura aeronáutica encontró una disminución significativa en la mortandad excesiva por cáncer pulmonar (SMR=80; 95% CI: 68-95) en comparación con índices ajustados en las poblaciones de Estados Unidos y el condado de San Diego (Ex. 35-210). La duración media del seguimiento fue de sólo 16 años y los autores del estudio fueron cuidadosos en indicar que el estudio no puede descartar el riesgo excesivo de enfermedades como el cáncer pulmonar, que tienen largas latencias de 20 años o más. Las mortandades por toda causa y por cáncer consistentemente bajas informadas en el estudio sugieren contundentemente la presencia de un efecto del trabajador saludable. Otro estudio de cohorte por Blair *et al.* de 14,457 trabajadores de mantenimiento aeronáutico en la base aérea Hill en Utah, no encontró una elevada mortandad por cáncer pulmonar (SMR=90; 95% CI: 60-130) al compararse con la población general de Utah (Ex. 35-213). Sin embargo, el estudio fue diseñado exclusivamente para investigar la incidencia de cáncer por solventes clorados (e.g. TCE, PCE, cloruro metílico) y no hace mención del Cr(VI). Este también fue el caso de un estudio de cohorte por Morgan *et al.* entre 20,508 trabajadores aeroespaciales empleados en una planta de manufactura aeronáutica de Hughes, que no encontró mortandad por cáncer pulmonar excesiva (SMR=0.96; 95% CI: 87-106) en comparación con la población general de Estados Unidos. Sin embargo, una investigación detallada de los trabajos en una facilidad grande de manufactura aeronáutica (i.e. facilidad estudiada por Boice *et al.*) encontró que sólo aproximadamente ocho por ciento de los empleados tenían potencial para exposición rutinaria a Cr(VI) (Ex. 47-19-15). Si esto es representativo de la fuerza laboral en los otros estudios citados anteriormente, está en duda si un

aumento relacionado a Cr(VI) en cáncer pulmonar de una pequeña proporción de trabajadores se reflejaría en el historial de mortandad de toda la cohorte, la mayoría de la cual no se habría expuesto a Cr(VI).

En resumen, OSHA no encontró evidencia convincente de los estudios de cohortes aeroespaciales de que la evaluación cuantitativa de riesgos sobreestimara el riesgo por cáncer pulmonar de los trabajadores expuestos a Cr(VI). Nunca se contempló una asociación entre la exposición a Cr(VI) y el cáncer pulmonar en la mayoría de las cohortes en lsa que se basó la industria aeroespacial. El análisis del empleo muestra que sólo una pequeña proporción de todos los trabajadores aeroespaciales se desempeñan en actividades en el lugar de trabajo que rutinariamente conducen a una exposición a Cr(VI). Esto podría explicar la falta de mortandad excesiva por cáncer pulmonar que se encuentra en los estudios que caracterizan el historial de mortandad de todos los trabajadores aeroespaciales.

Alexander *et al*. identificó una cohorte de trabajadores expuestos a Cr(VI), realizó estimados de trabajadores individuales de exposiciones acumulativas a Cr(VI) y no encontró una tendencia relacionada con la exposición y la incidencia de cáncer pulmonar. Sin embargo, la ausencia de respuesta-exposición podría ser el resultado de un número de limitaciones del estudio, incluyendo la joven edad de la cohorte (e.g., la mayoría de los trabajadores eran menores de 50 años de edad, cuando la incidencia de cáncer pulmonar es relativamente poco común), el período de seguimiento inadecuado (e.g., la mayoría de los trabajadores que recibieron seguimiento por más de 10 años) y el potencial de clasificación errónea de la exposición (e.g., niveles de exposición a Cr(VI) anteriores a 1975 no fueron monitoreados). Boice *et al*. también identificó una subcohorte de trabajadores aeronáuticos con exposición potencial a Cr(VI), pero carecía de muestreo de aire adecuado para investigar una relación cuantitativa entre la exposición a Cr(VI) y la respuesta de cáncer pulmonar. Hubo una reducción significativa en el riesgo relativo de cáncer pulmonar con la duración del empleo entre trabajadores de fábrica, así como aquellos expuestos a solventes clorados, indicando un fuerte efecto de supervivencia del trabajador saludable entre este conjunto de trabajadores. El efecto del trabajador saludable puede haber enmascarado una tendencia significativa en el cáncer pulmonar con la duración de la exposición a Cr(VI). Se encontró que las proyecciones de riesgo a base del modelo lineal de OSHA eran estadísticamente consistentes con las proporciones relativas de riesgo observadas en la cohorte de Boice.

La distribución del tamaño de partículas de Cr(VI) durante operaciones aeroespaciales. Las diferencias en el tamaño de los aerosoles de Cr(VI) generados durante la producción de cromatos y las operaciones aeroespaciales es otra razón por la cual representantes de la industria aeronáutica creen que los estimados de riesgo de OSHA exageran el riesgo a los trabajadores aeroespaciales (Exs. 38-106; 38-106-1; 38-215-2; 39-43; 44-33; 47-29-2). Los datos suministrados sobre el tamaño de las partículas indicaron que rociar capas de agarre de Cr(VI) genera mayormente gotas grandes en aerosol (e.g.> 10 [μ]m) que no se espera que penetren más allá de las porciones más altas del tracto respiratorio (e.g. pasajes nasales, laringe). Algunos deponentes aeroespaciales también citaron investigaciones que demuestran que los pocos particulados respirables de las capas de agarre que alcanzan las regiones más bajas de los pulmones contienen menos Cr(VI) por masa en cada partícula que las partículas no respirables más grandes (Exs. 44-33; 38-106; 39-43). Como resultado, deponentes aeroespaciales afirman que una muy pequeña proporción de aerosoles de Cr(VI) generados por las operaciones de capas de agarre en aeronaves se deposita en las regiones broncoalveolares de los pulmones donde ocurre el cáncer pulmonar. OSHA está de acuerdo en que los estudios

sobre el tamaño de partículas que se han sometido al expediente demuestran de manera suficiente que una proporción relativamente pequeña de Cr(VI) alcanza las regiones cruciales de los pulmones como resultado de estas operaciones de aspersión en aeronaves. Sin embargo, la Agencia cree que la reducción en el riesgo de cáncer pulmonar de esta menor carga de partículas de Cr(VI) probablemente es contrarrestada por la mayor actividad carcinogénica de los cromatos de estroncio y zinc ligeramente solubles inhalados durante la aplicación de capas de agarre en aspersión. La evaluación de los datos del estudio provistos al expediente y el razonamiento tras la postura de OSHA se describen a continuación.

La agencia revisó la información provista por Boeing sobre el tamaño de las partículas de las pinturas en aerosol del típico equipo de aspersión utilizado en aplicaciones aeroespaciales. Boeing suministró la caracterización de tamaño de la pintura en aerosol de sus pruebas internas del equipo de pintura en aspersión (Ex. 38-106-1, p. 8-11). Midieron las distribuciones del tamaño de las gotas de esmaltes de poliuretano no cromados generados por presión baja de alto volumen (HVLP) y pistolas electrostáticas de aire en aspersión bajo escenarios típicos. El tamaño de las partículas se midió de 10 a 12 pulgadas de la boquilla de la pistola utilizando técnicas de difracción láser. Boeing encontró que el diámetro volumétrico medio de gota (Dv50) de las partículas de pintura estaba en la escala de 17 a 32 [μ]m bajo las condiciones de prueba. Menos de 0.5 por ciento de las gotas en la aspersión fueron de 5 [μ]m y más pequeñas (e.g. típico de partículas que se depositan en la región broncoalveolar). Boeing concluyó:

> En operaciones y productos típicos, el mejor tamaño de aerosol es una distribución con un diámetro de masa media de aproximadamente 30-40 micrones y una distribución relativamente monodispersa. Como resultado, la fracción de la aspersión que es menor de 5 micrones es aproximadamente 1% o menos; en rociado tal vez [ap] 2%. Por lo tanto, la dosis depositada sería mucho menor de la de una exposición a una concentración igual de un tamaño menor de aerosol, y estimados de riesgo a base de estudios de otros ectores de la industria no son relevantes a la evaluación de riesgo en la pintura aeroespacial en aspersión (Ex. 38-106-1, p. 16).

Aunque Boeing utilizó una pintura de esmalte no cromada en sus estudios, afirman que los resultados serían representativos de la distribución del tamaño de las partículas para una capa de agarre de Cr(VI) utilizando el mismo equipo bajo condiciones similares.

Boeing también sometió publicaciones recientes del Centro de Salud Ocupacional y Ambiental de UCLA que miden la distribución del tamaño de las partículas de Cr(VI) durante operaciones de pintura en aspersión en una facilidad de manufactura aeroespacial (Ex. 38-106-1). El Grupo de UCLA investigó las distribuciones de tamaño de particulas de capas de agarre de Cr(VI) rociadas con equipo HVLP en una cabina de aspersión de laboratorio a escala de parámetro y en un estudio de campo de cabinas de aspersión en una facilidad aeroespacial (Ex. 38-106-1, documento adjunto 6). Las capas de agarre sometidas a prueba contenían cromato de estroncio, que es ligeramente soluble. Los datos del estudio se presentan en dos investigaciones de Sabty-Daily *et al*. Las partículas de aerosol se recopilaron de diferentes ubicaciones a varios metros de la pistola rociadora en la cabina de pintura a escala de parámetro utilizando un impactor de cascada. Muestras personales de turno completo de la zona de respiración de trabajadores que rocían capas de agarre también se recopilaron con un impactor de cascada en los estudios de campo. El diámetro aerodinámico de masa media (MMAD) para partículas de Cr(VI) en el estudio de campo se informaron en 8.5 [μ]m con una desviación geométrica estándar de 2.2 [μ]m. En promedio, 62 por ciento de la masa de Cr(VI) estaba asociada con partículas no respirables menores de 10 [μ]m. Tomando en cuenta la eficiencia de acumulación, se estimó que menos de cinco por ciento del Cr(VI) se depositaría potencialmente en las regiones más bajas del tracto respiratorio donde ocurre el cáncer pulmonar. El estudio de escala de parámetros brindó

distribuciones de partículas similares a los estudios de campo. Se demostró que el tamaño de las partículas disminuye ligeramente a medida que aumenta la presión de atomización de pistola. Las partículas en la aspersión directa eran generalmente más grandes que el rociado. Se mostró que el tamaño de partícula disminuye a mayor distancia de la superficie de referencia debido a la evaporación del solvente.

Tanto los artículos de Sabty-Daily como la deposición de Boeing hicieron referencia a otro estudio que midió la distribución del tamaño de partículas de una pintura en aerosol generada por HVLP en la zona de respiración del trabajador (Ex. 48-3). Se recogieron gotas de pintura en filtros de policarbonato con tamaño de poro de 0.2. El tamaño del aerosol se midió utilizando un método microscópico que reduce la parcialidad por la evaporación del solvente. El MMAD de la zona de respiración en el rociado se informó en 15 a 19 [μ]m con un GSD de 1.7 [μ]m. En otro estudio, LaPuma *et al.* investigó el contenido de Cr(VI) de las partículas de las capas de agarre de una pistola de aspersión HVLP, utilizando un impactor de cascada (Ex. 31-2-2). Informaron que las partículas más pequeñas (i.e. < 7 [μ]m) contenían desproporcionadamente menos Cr(VI) por masa de pintura seca que las partículas más grandes.

Boeing concluyó que "la distribución del tamaño de partículas informado por Sabty-Daily *et al.* (2004a) subestima significativamente la distribución del tamaño de la pintura en aerosol" (Ex. 38-106-1, p. 14). Indican que "en operaciones y productos de [rociado] típicos, el mejor tamaño de aerosol es una distribución con un diámetro de masa media de aproximadamente 30-45 micrones" (Ex. 38-106-1, p. 16). Este tamaño de partícula es mayor de 15 a 20 [μ]m informado en mediciones independientes de pintura de aerosol en aspersión en la zona de respiración recopiladas mediante medios convencionales de muestreo (i.e. filtros de policarbonato) (Carlton y Flynn, 1997).

El razonamiento de Boeing para obviar los datos de UCLA fue que el impactor de cascada tenía poca eficiencia de recopilación para partículas más grandes en relación al método de difracción láser de Boeing, el cual Boeing entiende que es más preciso en cuanto a toda la distribución de tamaño. OSHA indica, sin embargo, que Boeing no caracterizó las partículas de aerosol en la zona de respiración de trabajadores que rocían capas de agarre de Cr(VI). Su estudio caracterizó el tamaño de las gotas de un rociado de esmalte no-cromado directamente fuera de la pistola rociadora antes de hacer contacto con la superficie de referencia. Mientras que la eficiencia de recopilación toma en cuenta parte de la diferencia en el tamaño de las partículas, otros factores también pueden haber contribuido. Estos factores incluyen la composición de la pintura en aspersión, la ubicación del muestreo, y el grado de evaporación del solvente. OSHA considera que las gotas de capas de agarre de Cr(VI) con un MMAD promedio de 7 a 20 [μ]m, según se miden en los estudios de zona de respiración para representar mejor el tamaño de las partículas inhaladas por un trabajador durante operaciones de rociado, dado que esta escala se midió en estudios de zonas de respiración. La mayoría de estas partículas de gotas no se esperaría que penetraran a regiones del tracto respiratorio donde ocurre el cáncer pulmonar.

Mientras que el tamaño de las partículas en aerosol durante la aplicación en aspersión de las capas de agarre de Cr(VI) se ha medido, AIA reconoció que la distribución del tamaño de partículas durante procedimientos de lijado no ha sido bien estudiado (Exs. 38-106; 47-29-2). Sin embargo, creen que la mayoría de las partículas liberadas como resultado de operaciones de lijado y pulverización para remover revestimientos de pintura vieja de naves aéreas son no-respirables (e.g. >10 [μ]m). OSHA no tiene conocimiento de datos confiables en el expediente para sustentar o refutar este reclamo.

Los datos sobre el tamaño de las partículas de Cr(VI) de las capas de agarre en aerosol y las aplicaciones de lijado en lo aeroespacial necesitan evaluarse contra el tamaño de partícula de Cr(VI) durante la producción de cromato para determinar su impacto en los estimados de riesgo de OSHA. Boeing observó que el proceso de calcinación a alta temperatura que oxida el mineral de cromita en cromato de sodio es probable que condujera a una alta proporción de emanaciones respirables (Ex. 38-106). Durante los comentarios posteriores a las vistas, AIA suministró una cifra del informe del estudio de 1953 del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos, que indicó que el tamaño medio geométrico de partícula de polvo en aire en una planta de producción de cromatos era de 0.3 a 0.4 m en tamaño (Ex. 47-29-2, p. 3). Los datos provinieron de un análisis de precipitación térmica de muestras de polvo de una hora recopiladas de las áreas de tostado y lixiviación de la planta (Ex. 7-3). Un informe independiente de 1950 de un estudio de higiene industrial en la planta de Painesville del Departamento de Salud de Ohio indica que el tamaño medio del polvo en el interior de la planta fue 1.7 micrones y el tamaño medio de la niebla generada durante las operaciones de lixiviación fue 3.8 micrones (Ex. 7-98). El método de medición utilizado para determinar este tamaño de partícula no estuvo claro en el informe del estudio.

El precipitador térmico utilizado por el estudio del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos es un dispositivo de muestreo más antiguo utilizado específicamente para caracterizar partículas menores de 5 [μ]m. La eficiencia de recopilación del precipitador térmico para partículas >5 [μ]m se consideró sospechosa debido a efectos gravitacionales e inerciales causados por los índices de flujo de aire muy bajos (e.g. 6 ml/min) necesarios para operar el dispositivo. Las cifras del estudio muestran que el 95 por ciento de las partículas recopiladas eran menores de 1 [μ]m. Sin embargo, esto es probablemente un porcentaje inflado dado que el precipitador térmico no puede recopilar efectivamente partículas fuera de la escala fina y ultrafina (e.g. mayores de aproximadamente 5 [μ]m).

En su informe posterior a las vistas, AIA presentó el análisis microscópico realizado por Exponent, Inc. sobre partículas que se reclamó que eran de 'residuo de tostado' de relleno generado como polvo en aire de la planta de Painesville 'décadas' antes (Ex. 47-29-2). AIA indicó que "los diámetros de las partículas variaron de 0.11 a 9.64 [μ]m y que 82 por ciento de las partículas eran menos de 2.5 [μ]m (Ex. 47-29-2, p. 3). OSHA no pudo verificar la naturaleza del polvo de relleno o determinar su relevancia a partir de la información provista por AIA.

En la misma deposición, AIA hizo referencia a varios estudios experimentales y en animales como evidencia de que las partículas pequeñas menores de 2.5 [μ]m en diámetro causan mayor toxicidad pulmonar que las partículas más grandes (Ex. 47-29-2). AIA concluyó que:

> Es importante que OSHA reconozca en la evaluación cuantitativa de riesgo que las partículas a las cuales los trabajadores de producción de cromato presentados fueron expuestos eran finas [diámetros de partícula 0.1-2.5 [μ]m] y partículas ultrafinas [diámetros de partícula < 0.1 [μ]m] y que las partículas en esta escala de tamaño se conoce que están asociadas con mayor toxicidad que las partículas más grandes. Por lo tanto, los estimados cuantitativos de riesgo de cáncer basados en estos estudios son muy conservadores y probablemente sobreestiman los riesgos de exposiciones a Cr(VI) en otras industrias, más notablemente la aeroespacial (Ex. 47-29-2, p. 7).

Los anteriores estudios muestran que las partículas finas/ultrafinas penetran en la región alveolar de los pulmones, se despejan lentamente del tracto respiratorio y pueden conducir a inflamación pulmonar y enfermedad respiratori no neoplástica. OSHA está de acuerdo en que las partículas finas/ultrafinas pueden interrumpir el despejamiento pulmonar y causar inflamación crónica si se inhalan suficientes cantidades. Sin embargo, AIA no provee datos que demuestren que los

trabajadores de Gibb y Luippold estuvieron expuestos de manera rutinaria a niveles de pequeñas partículas que pudieran desencadenar una toxicidad pulmonar seria.

AIA también se refirió a un estudio epidemiológico en humanos que informó que el riesgo excesivo de mortandad por cáncer pulmonar de partículas finas/ultrafinas en aire (i.e., aumento de 8 por ciento por cada 10 $\mu g/m^3$ en partículas) es similar al riesgo excesivo de enfermedad cardiopulmonar (i.e. aumento de 6 por ciento con cada 10 $\mu g/m^3$ en partículas). AIA sugirió que estos resultados eran evidencia de que la mortandad excesiva por cáncer pulmonar atribuible a Cr(VI) en las cohortes de producción de cromatos eran, en gran parte, debido a partículas finas/ultrafinas. Sin embargo, la cohorte de Luippold tenía una mortandad excesiva por cáncer pulmonar (SMR=239) que fue 10.6 veces mayor que la mortandad excesiva por enfermedades del corazón (SMR=113) (Ex. 33-10). La cohorte de Gibb tenía una mortandad excesiva por cáncer pulmonar que era 5.7 mayor que la mortandad excesiva por enfermedad arterioesclerótica del corazón (SMR=114) (Ex. 33-11). Estos patrones de mortandad no son consistentes con los restulados del estudio sobre partículas pequeñas mencionado arriba e indican fuertemente que las partículas finas/ultrafinas no son la causa primaria de cáncer pulmonar excesivo entre los trabajadores de producción de cromato en las cohortes de Luippold y Gibb. Dada la información suministrada, OSHA no tiene razón para esperar que la exposición a partículas finas/ultrafinas en las cohortes de Luippold y Gibb tuvieran un impacto cuantitativo significativo en sus estimados de riesgo de cáncer pulmonar por exposición a Cr(VI).

A base de la evidencia presentada, OSHA cree que la producción de cromato y dicromato de sodio probablemente generó una proporción de partículas respirables de Cr(VI) mayor que las operaciones de revestimiento aeroespacial en aspersión. La operación de tostado que oxida el mineral de cromita trivalente y ceniza de soda en sales de cromato de sodio se esperaría que generara una emanación de partículas pequeñas a base de información de otros procesos de calcinación a alta temperatura (e.g. producción de óxido de berilio).

Esto es sustentado por una pequeña cantidad de información sobre el tamaño de partículas de los años 40 y 50 (Ex. 7-98). Sin embargo, no hay suficientes datos para determinar con confiabilidad el diámetro medio de las partículas de Cr(VI) o de otro modo caracterizar la distribución del tamaño de partículas generadas durante la producción de cromato de sodio en la zona de respiración del trabajador. También debe reconocerse que ocurrieron exposiciones significativas a Cr(VI) durante otras operaciones de producción de cromatos, como el lixiviación de cromato de sodio del tostado, separando los cristales de dicromato de sodio, y secado/embolsado el producto final de dicromato de sodio purificado. No hay información sobre el tamaño de las partículas para estas operaciones, pero es razonable esperar proporciones más grandes de partículas mayores que las generadas durante el proceso de tostado. Por estas razones, hay cierto grado de incertidumbre respecto a la distribución del tamaño de los aerosoles de Cr(VI) inhalados por trabajadores de producción de cromato.

OSHA está de acuerdo con la industria aeroespacial en que la producción reducida de partículas respirables de operaciones de capas de agarre en aspersión relacionadas con la producción de cromato tenderá a disminuir el riesgo de cáncer pulmonar por exposiciones equivalentes a Cr(VI). Esto se debe a que menos Cr(VI) alcanzará las regiones bronquioalveolares del tracto respiratorio donde ocurre el cáncer pulmonar. Sin embargo, la forma química del Cr(VI) también debe ser considerada. Las operaciones de capas de agarre y pintura en aspersión exponen a los trabajadores a los cromatos ligeramente solubles de estroncio y zinc mientras que los

trabajadores de producción de cromatos están expuestos principalmente a cromato/dicromato de sodio altamente soluble.

Como se explica anteriormente en la sección V.B.9 sobre efectos carcinogénicos, la evidencia mecanística y en animales sugiere que los cromatos de estroncio y zinc ligeramente solubles son más carcinogénicos que los compuestos de Cr(VI) altamente solubles cuando dosis equivalentes son llevadas a regiones cruciales del tracto respiratorio. Los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles produjeron una mayor incidencia de tumores broncogénicos que los compuestos de Cr(VI) altamente solubles (e.g., dicromato de sodio, ácido crómico) al instilarse en el tracto respiratorio de ratas en una dosis similar y otras condiciones experimentales (Ex. 11-2; 11-7). Por ejemplo, la instilación intrabronquial de cromato de estroncio produjo una incidencia de tumores de 40 a 60 veces mayor que la instilación de dicromato de sodio en un estudio (Ex. 11-2). A diferencia de los compuestos de Cr(VI) altamente solubles, los compuestos de Cr(VI) de menos solubilidad en agua tiene una mejor capacidad para proveer una fuente constante de una alta concentración de Cr(VI) dentro del microambiente inmediato del epitelio pulmonar que facilita la captación celular de iones de cromato en las células de referencia. La mayor carcinogenicidad de los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles ha resultado en TLVs de ACGIH que son de 5 veces (i.e. cromatos de zinc) a 100 veces (i.e. cromatos de estroncio) más bajos que el TLV para compuestos de Cr(VI) altamente solubles en agua.

Por estas razones, las reducciones de riesgo logradas por la menor carga de partículas de Cr(VI) que alcanza la región broncoalveolar de los pulmones pueden, en gran medida, compensarse con la mayor actividad carcinogénica de los compuestos de Cr(VI) que son inahlados durante las operaciones de pintura en aspersión de naves aéreas. Dado que existe un riesgo significativo de cáncer pulmonar en niveles de Cr(VI) en aire muy por debajo del nuevo PEL (e.g. 0.5-2.5 $\mu g/m^3$) a base de cohortes de producción de cromatos, también sería probable que el riesgo sería significativo si el riesgo de cáncer pulmonar por exposiciones similares a Cr(VI) en operaciones aeroespaciales es ligeramente menor. Por lo tanto, OSHA cree que los modelos de riesgo basados en los conjuntos de datos de Gibb y Luippold proveerá estimados razonables de riesgo de cáncer pulmonar para trabajadores aeroespaciales expuestos a niveles equivalentes de Cr(VI). Sin embargo, a base de la carga pulmonar más baja esperada después de considerar la evidencia de la distribución del tamaño de partículas sometida al expediente, OSHA ya no cree que sus proyecciones de riesgo subestimarán el riesgo de cáncer pulmonar para trabajadores aeroespaciales expuestos a estroncio o cromatos de zinc, como se sugiere en el NPRM (69 FR at 59384).

b. Industria del Acero Especializado y la Soldadura de Acero Inoxidable

Collier Shannon Scott sometió los comentarios a OSHA de parte de un grupo de asociaciones y compañías de la industria de los oficios del acero y las super aleaciones, incluyendo la Industria del acero especializado de Norteamérica (SSINA), la Asociación de Fabricantes de Acero (SMA), y el Instituto Americano de Hierro y Acero (AISI) así como varias compañías individuales. Solicitaron que OSHA "considerara seriamente" los resultados del estudio de Arena *et al.* (1998) sobre trabajadores empleados en la industria de aleaciones altas en níquel (Tr. 661), así como estudios por Huvinen *et al.* (1996, 2002) y Moulin *et al.* (1990) sobre trabajadores de producción de acero inoxidable (Exs. 38-233, p. 85; 47-5, p. 10) y por Danielsen *et al.* (1996) sobre soldadores noruegos de acero inoxidable (Ex. 47-5, p. 10). De parte de SSINA, la Srta. Testificó que el estudio de Arena *et al.* (Ex. 38-233-2), también denominado como el "Estudio Redmond", no encontró ninguna relación entre la exposición a Cr(VI) y el cáncer pulmonar, y en general " * *

* no hay una fuerte evidencia epidemiológica que asocie cusalmente exposiciones ocupacionales con riesgo excesivo" (Tr. 662). La Srta. Fessler concluyó que los resultados del estudio "* * * están en marcado contraste con los estimados extrapolados de riesgo de cáncer que OSHA ha desarrollado a partir de las cohortes de trabajadores de cromatos para desarrollar la regla propuesta" (Tr. 662) y "[muestra] que no hay riesgo excesivo significativo de cáncer pulmonar para trabajadores en la industria del acero" (Ex. 40-12-4, p. 2). Ella citó estudios realizados por Huvinen *et al.* como evidencia adicional de que los trabajadores en la industria de la producción de acero inoxidable no tienen un riesgo excesivo de cáncer pulmonar por exposición a Cr(VI) (Tr. 663).

OSHA revisó el estudio de Arena *et al.* (1998), que examinó la mortandad en una cohorte de 31,165 trabajadores que laboraron en 13 plantas de aleaciones altas en níquel de Estados Unidos durante al menos un añó entre 1956 y 1967 (Ex. 38-233-2, p. 908). El estudio se enfocó en la exposición a níquel; no informó cuántos de los miembros de la cohorte se expusieron a Cr(VI) o los niveles de exposición a Cr(VI) a los que puedan haber sido expuestos. Por lo tanto, parece no haber ninguna base para la conclusión de SSINA de que "no hubo ninguna fuerte evidencia epidemiológica que asociara causalmente las exposiciones ocupacionales con riesgo excesivo" en el estudio y que "ninguna relación de dosis-respuesta fue demostrada * * * " (Tr. 662). La Srta. Fessler indicó, en respuesta a una pregunta del Dr. Lurie de Public Citizen, que no hay información en el estudio sobre exposiciones a Cr(VI) con las cuales evaluar una relación de dosis-respuesta entre la exposición ocupacional a Cr(VI) y riesgo excesivo de cáncer pulmonar en la cohorte (Tr. 685). Sin ninguna información sobre la proporción de trabajadores que fueron expuestos a Cr(VI) o los niveles a los cuales fueron expuestos, uno no puede determinar que no hay efectos carcinogénico de la exposición a Cr(VI), o que los resultados del estudio de Arena contradicen los estimados de riesgo de OSHA.

Para comparar con mayor significancia el riesgo de cáncer pulmonar predecido por el modelo de riesgo de OSHA y el observado en el estudio de Arena *et al.*, OSHA estimó que las exposiciones a Cr(VI) para los miembros de la cohorte a base, en parte, de exposiciones en la industria del acero inoxidable. Aleaciones altas en níquel que contienen cromo son aproximadamente comparables al acero inoxidable en términos del contenido de cromo y las temperaturas bajo las cuales se derriten. Esto a su vez determina la cantidad de cromo trivalente que se convierte en cromo hexavalente en el proceso de calefacción. Por ejemplo, aceros inoxidables fundidos con una composición alta en níquel (e.g. Fundido 18-38, Fundido 12-60, Fundido 15-65 y Fundido 15-35) tienen un contenido de cromo que varía de 10 a 21% y tienen puntos de fundición entre 2350 y 2450 grados Fahrenheit. Otras aleaciones altas en níquel con contenido de cromo, como aleaciones Hastelloy C y G, Incoloy, Nimonic e Inconel varían de 13 a 22% de cromo (excepto el Incoloy 804=29.7% Cr) con puntos de fundición de 2300-2600 grados Fahrenheit. Los aceros inoxidables, en general, tienen de 12-30% de contenido de cromo y puntos de fundición entre 2350 y 2725 grados Fahrenheit.

Para este análisis, OSHA proyectó que la proporción de trabajadores en cada categoría de trabajo de producción es aproximadamente similar en la producción de acero inoxidable y aleaciones altas en níquel. Por ejemplo, OSHA presumió que el por ciento de trabajadores de producción de aleaciones que son operadores de hornos es aproximadamente 5 por ciento, como lo es en la producción de acero. Presumiendo que tanto las exposiciones a Cr(VI) típicas de varios trabajos de producción y la proporción de trabajadores empleados en cada trabajo son aproximadamente similares, es probable que los trabajadores en la cohorte de Arena, que producen aceros inoxidables altos en níquel y aleaciones que contienen cromo, tengan

exposiciones a Cr(VI) comparables a las que se encuentran generalmente en la producción de acero inoxidable. Las exposiciones de los trabajadores se estimaron utilizando el perfil de exposición mostrado en la Tabla III-62 de la sección de análisis económico final sobre las acererías (Ex. 49-1).

No todos los trabajadores en la cohorte de Arena *et al*. tenían exposiciones a Cr(VI) comparables a aquellas en facilidades de acero inoxidable. Como lo discutiera la Sra. Fessler en la vista, la exposición a " * * * cromo no era uniforme en todas las [industrias incluidas en el estudio] debido a que algunas de esas industrias * * * sólo realizaron trabajos altos en níquel o minería de níquel, o cualquier trabajo específico de níquel que hubiera" (Tr. 683). OSHA presumió que las exposiciones a Cr(VI) de trabajadores que producen aleaciones altas en níquel sin contenido de cromo, como aleaciones Duranickel, Permanickel, Hastelloy B,D y G y aleaciones Monel son similares a las encontradas en plantas de acero de carbón y otras facilidades que no son de acero inoxidable, que de acuerdo a los comentarios sometidos por Collier Shannon Scott:

> * * * pueden generar Cr(VI) debido a niveles diminutos de cromo en materiales de inserción o el derretimiento inadvertido de desechos de acero inoxidable, así como durante varias operaciones de mantenimiento y soldadura (Ex. 38-233, p. 10).

Los niveles de exposición para los trabajadores de la cohorte de Arena que producen estas aleaciones se estimaron utilizando el perfil de exposición de acero de carbón mostrado en la Tabla III-64 de la sección de análisis económico final sobre las acererías (Ex. 49-1).

La Tabla VI-10 a continuación muestra las proporciones de riesgo (proporción de casos excesivos de cáncer de trasfondo más los casos de cáncer de solamente trasfondo) predecidas por el modelo de OSHA para trabajadores que producen aleaciones altas en níquel con o sin contenido de cromo. El porcentaje de trabajadores con exposiciones TWA de ocho horas en cada escala indicada más adelante se calculan para aleaciones de Ni-Cr y aleaciones sin Cr utilizando perfiles desarrollados para las secciones de análisis económico final en las industrias de acero inoxidable y acero de carbón, respectivamente (Ex. 49-1). Se presumió una duración promedio de exposición de 20 años. Mientras que no estaba claro cuánto tiempo estaban expuestos, en promedio, los trabajadores, la duración informada de seguimiento en el estudio indica que la duración de la exposición probablemente fue menor de 20 años para la mayoría de los trabajadores. Las proporciones de riesgo se calcularon presumiendo que los trabajadores recibieron seguimiento hasta la edad de 70 años. La edad promedio al final del seguimiento no era clara en la publicación de Arena *et al*. Sobre la mitad de la cohorte original estaba por debajo de los 30 años de edad para el 1978, y el seguimiento terminó en 1988 (Ex. 38-233-2, p. 908). El seguimiento hasta la edad de 70 años puede, por lo tanto, provocar que el modelo de OSHA sobreestime el riesgo en esta población, pero probablemente no conduciría a una subestimación del riesgo.

Tabla VI-10: Riesgos relativos predecidos para trabajadores en la producción de aleaciones altas en níquel

Escala de exposiciones personales TWA (µg/m³)	Exposición de punto medio para el modelo de riesgo	Porcentaje de aleaciones de Ni-Cr	Trabajadores de aleaciones sin Cr	Proporción de riesgo predicho por el modelo de OSHA
No expuesto	0.0	66.1%	66.1%	1.001
bajo LOD	0.15	4.4%	9.8%	1.0002-1.001
LOD - < 0.25	0.133	5.4%	9.1%	1.002-1.009
0.25 - < 0.5	0.375	8.8%	4.1%	1.006-1.026
0.5 - < 1.0	0.750	4.1%	8.1%	1.012-1.051
1.0 - < 5.0	3.0	8.5%	0.3%	1.047-1.206
5.0 - < 10.0	7.5	0.3%	1.7%	1.117-1.514
10.0 – 20.0	15.0	1.7%	0.7%	1.233-2.026
> 20.0	30.0	0.7%	0.0%	1.466-3.046
Total – Aleaciones de Ni-Cr	***	***	***	1.013-1.056
Aleaciones sin Cr	***	***	***	1.005-1.023

El estudio de Arena *et al*. informó índices de cáncer pulmonar entre varones blancos (que constituyeron la mayoría de la cohorte) aproximadamente 2%-13% más alto que el trasfondo dependiendo de la población de referencia utilizada. La tabla anterior ilustra que con presunciones razonables sobre exposiciones en la cohorte de Arena, el modelo de riesgo de OSHA predice riesgos excesivos tan bajos como los informados por Arena *et al*. El modelo de OSHA predice los riesgos más altos (1-6% más alto que el trasfondo) entre trabajadores que producen mezclas de aleaciones similares al acero inoxidable en el contenido de cromo. Desafortunadamente, no está claro en la publicación de Arena *et al*. cuántos de los trabajadores estuvieron involucrados en la producción de aleaciones que contienen cromo. Si se presume una división uniforme entre los trabajadores que producen aleaciones con o sin contenido de cromo en la cohorte de Arena *et al*., el modelo de OSHA predice un índice de cáncer pulmonar de entre 0.8% y 3.8% más alto que el trasfondo.

Información más precisa sobre el nivel o duración de las exposiciones de los miembros de la cohorte podrían aumentar o disminuir un tanto las predicciones del modelo de OSHA. Por ejemplo, algunos trabajadores en la historia de la industria de las aleaciones habrían tenido exposiciones más altas que sus contrapartes modernos, de modo que una mejor información de exposición puede conducir a unos modelos de predicción un tanto más altos. Por otra parte, mejor información sobre la duración de la exposición y la edad de los trabajadores al final del seguimiento reduciría los modelos de predicción debido a que este análisis hizo presunciones que probablemente sobreestimarían ambas. El análisis presentado aquí debe ser interpretado cautelosamente a la luz de la considerable incertidumbre sobre las exposiciones vigentes de los miembros de la cohorte de Arena y el hecho de que los modelos de predicción de OSHA se basan en una tabla vital utilizando datos de mortandad de Estados Unidos por toda causa del año 2000 (en lugar de datos del período de tiempo durante el cual la cohorte recibió seguimiento). Este análisis no pretende proveer un estimado preciso de riesgo por exposición a Cr(VI) en la cohorte de Arena, sino más bien demostrar que el riesgo excesivo relativamente bajo visto en la cohorte es razonablemente consistente con el riesgo excesivo que el modelo de OSHA predeciría en exposiciones bajas. Ilustra que el modelo de riesgo de OSHA no predice un riesgo mucho más alto del observado en esta cohorte. Más bien, se esperaría que la mayoría de los

trabajadores en la producción de aleaciones tendrían un riesgo relativamente bajo de cáncer pulmonar ocupacional a base de su relativamente baja exposición a Cr(VI).

En cuanto a los estudios de Huvinen *et al.* (1996, 2002), los comentarios sometidos por Collier Shannon Scott indican que "no había un aumento significativo en la incidencia de cualquier enfermedad, incluyendo cáncer pulmonar, en comparación con la población de control" (Ex. 38-233, p. 85). Sin embargo, los autores también indicaron que el riesgo no podía excluirse debido a que el tiempo de seguimiento era corto y el grupo expuesto era joven y pequeño (Ex. 38-233-3, p. 747).

Además del pequeño tamaño (109 trabajadores) y la corta edad (media de 43.3 años) del grupo expuesto a Cr(VI) en la población de estudio de Huvinen *et al.*, el diseño de este estudio limita su relevancia al asunto del riesgo de cáncer pulmonar entre los trabajadores de acero inoxidable. Los sujetos estuvieron todos empleados por la compañía al momento del estudio. Los individuos con cáncer pulmonar se esperaría que abandonarían el empleo activo y no habrían sido encuestados en el estudio. Los autores sólo hicieron un intento limitado de rastrear ex trabajadores: aquellos que cumplen con los criterios del estudio de ocho años de empleo en un solo departamento de producción fueron encuestados mediante cuestionario enviado por correo (Ex. 38-233-3, p. 743), y no fue informado un seguimiento a los no-respondedores. Un segundo estudio realizado sobre el grupo de estudio original cinco años después se limitó nuevamente a trabajadores empleados, como aquellos que habían dejado a la compañía" * * * no habían podido ser contactados" (Ex. 38-233-3, p. 204). Debido al corto período de seguimiento y la limitación a trabajadores vivos (aún empleados o respondedores de encuesta), estos estudios no son adecuados para identificar casos de cáncer pulmonar.

Los comentarios posteriores a las vistas indicaron que "* * * OSHA ha fracasado hasta en considerar estudios epimediológicos específicos realizados sobre los trabajadores de producción y soldadores de acero inoxidable que serían mucho más relevantes que los estudios sobre la producción de cromatos en los que OSHA se basó para su análisis" (Ex. 47-5, p. 10). En particular, sugirieron que OSHA debe considerar un estudio por Danielsen *et al.* (1996) sobre los soldadores noruegos de calderas y un estudio por Moulin *et al.* (1990) sobre trabajadores franceses de producción de acero inoxidable (Ex. 47-5, p. 10). Sin embargo, el estudio de Moulin *et al.* (Ex. 35-282) fue discutido en el preámbulo de la regla propuesta (69 FR at 59339). OSHA concluyó que la relación entre Cr(VI) y el cáncer del tracto respiratorio en este y similares estudios es difícil de evaluar debido a co-exposiciones a otros potenciales carcinogénicos como asbesto, hidrocarburos policíclicos aromáticos, níquel y la falta de información sobre el fumar (69 FR en 59339).

El estudio de Danielsen *et al.* no fue evaluado en el NPRM, pero es similar a otros estudios sobre soldadores evaluados por OSHA en los cuales el riesgo de cáncer pulmonar no parece estar asociado con la soldadura de acero inoxidable. En Danielsen *et al.*, como en la mayoría de otros estudios de soldadura, no había información cuantitativa disponible sobre la exposición a Cr(VI), había una potencial confusión por el fumar y la exposición a asbesto, y pareció haber en general un efecto del trabajador saludable en el estudio (625 muertes vs. 659 esperadas). Por lo tanto, OSHA no cree que Danielsen *et al.* contribuye información significativa más allá de la de los estudios que se revisan en la Sección V.B.4 de este preámbulo. La interpretación y conclusiones de OSHA concernientes a los hallazgos generales de estudios de cohortes de soldadura, discutidos más adelante en el contexto de los comentarios sometidos por el Instituto de

investigación de energía eléctrica ("Electric Power Research Institute"), aplican también a los resultados de Danielsen *et al.*

El Instituto de Investigación de Energía Eléctrica ("Electric Power Research Institute") (EPRI), Exponent, Inc., y otros, sometieron comentarios a OSHA que cuestionaban si el modelo de exposición-respuesta de la Agencia, a base de las cohortes de Gibb y Luippold de la industria de la producción de cromatos debía ser utilizado para estimar los riesgos de cáncer pulmonar a los soldadores expuestos a Cr(VI) (Exs. 38-8; 38-233-4; 39-25, pp. 2-3). EPRI indicó que:

> La revisión de OSHA de la toxicología, epidemiología y datos mecanísticos asociados con los efectos en la salud entre los soldadores fue exhaustiva y certera. Concurrimos con la selección de las dos cohortes enfocadas (Luippold *et al.* 2003 y Gibb *et al.* 2000) como los mejores datos disponibles en los cuales basar un estimado de la relación de exposición-respuesta entre la exposición ocupacional a Cr(VI) y un mayor riesgo de cáncer pulmonar", sin embargo * * * puede ser cuestionable que esa relación deba utilizarse para soldadores de acero inoxidable dado que una relación positiva entre la exposición a Cr(VI) y el riesgo de cáncer pulmonar no se observó en la mayoría de los estudios de cohortes de soldadores (Ex. 38-8, pp. 6-7).

Las preocupaciones de EPRI, al igual que otros comentarios sometidos a OSHA sobre el riesgo a los soldadores, se basan primordialmente sobre los resultados del estudio Gerin *et al.* (1993) y en varios estudios que comparan los soldadores de acero inoxidable y de acero suave.

Como se discutiera anteriormente en la Sección V, Gerin *et al.* (1993) es el único estudio disponible que intenta relacionar la exposición acumulativa a Cr(VI) estimada y el riesgo de cáncer pulmonar entre los soldadores. Mientras que se encontraron riesgos de cáncer pulmonar entre los soldadores de acero inoxidable, no había una clara relación observada entre la cantidad estimada de exposición a Cr(VI) y el cáncer pulmonar (Ex. 38-8, p. 8). Esto condujo a los autores a sugerir que los riesgos elevados podían estar "* * * relacionados a otras exposiciones como el consumo de cigarrillos, exposición de trasfondo al asbesto en el trabajo u otros riesgos ocupacionales o ambientales * * *" en lugar de la exposición a Cr(VI). Por otra parte, Gerin *et al.* indicó que " * * * las exposiciones a emanaciones de soldadura en estas poblaciones puede ser demasiado baja para demostrar un gradiente de riesgo" o clasificación errónea de exposición podría opacar la relación dosis-respuesta (Ex. 7-120, pp. S25-S26), un punto en el cual EPRI estuvo de acuerdo (Ex. 38-8, p. 8).

OSHA concuerda con Gerin *et al.* de que las co-exposiciones a carcinogénicos como níquel, asbesto y humo de cigarrillo pueden haber contribuído a los elevados riesgos de cáncer pulmonar entre los soldadores. OSHA también está de acuerdo con los autores en cuanto a que la clasificación errónea de exposición puede explicar la ausencia de una clara relación entre Cr(VI) y cáncer pulmonar en este estudio. Gerin *et al.* derivó sus datos de exposición primordialmente de literatura sobre emanaciones de soldaduras, así como de un número limitado de mediciones de higiene industrial tomadas a mediados de los años 70 en ocho de las 135 compañías que participaban del estudio (Ex. 7-120, p. S24, p. S27). Sus estimados de exposición tomaron en cuenta el proceso de soldadura utilizado y el metal base soldado por los individuos en la cohorte, pero aparentemente no tenían información sobre otros importantes renglones, como el tamaño de la pieza de trabajo y la duración de la soldadura, que fueron identificados por EPRI como factores que afectan el nivel de exposición a Cr(VI) por las soldaduras (Ex. 38-8, p. 5).

EPRI también identificó la ventilación como un determinante particularmente importante de exposición (Ex. 38-8, p. 5). Gerin *et al.* no parece tener información individual sobre el uso de

ventilación para sus estimados de exposición, basándose, en su lugar, en "información sobre el historial de prácticas de soldadura * * * obtenida de cada compañía a base de un cuestionario ad hoc" que describía para cada compañía el por ciento promedio de tiempo que los soldadores utilizaban ventilación local, operada en áreas confinadas o abiertas, y trabajando en interiores o exteriores (Ex. 7-120, p. S23). El uso de ventilación local, el tiempo transcurrido soldando en áreas confinadas y el tiempo utilizado en soldaduras en exteriores puede haber variado considerablemente de trabajador a trabajador dentro de cualquier compañía sola. En este caso, los estimados de exposición basados en información de la compañía promedio tendería a sobreestimar la exposición de algunos trabajadores y subestimarla para otros, por lo tanto debilitando la aparición de una relación de exposición-respuesta en la cohorte.

Gerin *et al*. también indicó que los valores promedio de exposición que estimaron no toman en cuenta un número de factores que afectan los niveles de exposición de los soldadores, incluyendo " * * * tipo de actividad (e.g. mantenimiento, varios tipos de producción), procesos especiales, duración del arco, características de voltaje y corriente eléctrica, posición del soldador, uso de electrodos o varillas especiales, presencia de pinturas de capa de agarre y emanaciones de trasfondo provenientes de otras actividades" (Ex. 7-120, p. S25). Indicaron que la dificultad resultante en la preparación de estimados de exposición indivudales se exarceba con la agregación de datos a través de cohortes pequeñas de muchas diferentes compañías que pueden tener diferentes condiciones de exposición (Ex. 7-120, p. S25). De acuerdo a Gerin *et al*., la clasificación errónea de exposición de esta clase pueden haber opacado una relación dosis-respuesta en esta cohorte (Ex. 7-120, p. S25). Los autores sugiereron que sus estimados deberían ser revisados o corregidos "* * * con datos provenientes de estudios o bancos de datos de higiene industrial bien documentados, incluyendo información sobre los factores relevantes principales" (Ex. 7-120, p. S26). OSHA cree que no hay suficiente información para determinar por qué una relación clara entre la exposición a Cr(VI) y el cáncer pulmonar no se observó en el estudio de Gerin *et al*., pero concuerda con los autores de que la clasificación errónea de exposición y la influencia de exposiciones de trasfondo pueden explicar este resultado.

EPRI mencionó que la aparente falta de una relación entre la duración de la exposición y el riesgo de cáncer pulmonar en la cohorte de Gerin *et al*. (Ex. 38-8, p. 10). Se espera que la duración de la exposición muestre una relación con el riesgo de cáncer si la duración sirve como un sustituto razonable para una medida de exposición (e.g. exposición acumulativa) que se relaciona al riesgo. Dado que la exposición acumulativa es igual a la duración de exposición multiplicada por el nivel de exposición promedio, la duración de la exposición puede correlacionar razonablemente bien con la exposición acumulativa si los niveles de exposición promedio son similares en los trabajadores, o si los trabajadores con mayor empleo tienden a tener niveles de exposición promedio más altos. En una cohorte donde se cree que la duración de la exposición correlaciona bien con la exposición acumulativa, la ausencia de una relación entre la duración de la exposición y el riesgo de enfermedad podría interpretarse como evidencia en contra de una relación entre la exposición acumulativa y el riesgo.

Gran variación en las exposiciones promedio entre los trabajadores, no relacionadas con la duración de su empleo, tenderían a reducir la correlación entre la duración de la exposición y la exposición acumulativa. Si, como indica EPRI, la exposición a Cr(VI) depende fuertemente del proceso, metal base y otras condiciones de trabajo pueden variar de un lugar de trabajo a otro, entonces la duración de la exposición tal vez no correlacionaría bien con la exposición acumulativa a través de 135 compañías incluidas en el estudio Gerin *et al*. La falta de una relación positiva entre la duración de la exposición y el cáncer pulmonar en la cohorte de Gerin

et al. puede por lo tanto significar que la duración de la exposición no es un buen sustituto para la cantidad de exposición acumulada por los trabajadores y no debe interpretarse como evidencia contra una relación exposición-respuesta.

En los comentarios posteriores a las vistas, el Sr. Robert Park de NIOSH discutió otros asuntos relacionados con la duración de la exposición en la cohorte de Gerin *et al.* y otras cohortes de soldadura:

Varios factores pueden impactar la interpretación de [los estudios de cohortes de soldadores de Gerin *et al.* (1993) y Simonato *et al.* (1991)] y son consistentes con un riesgo subyacente asociado con la duración * * *. El efecto de supervivencia del trabajador saludable es una forma de confundimiento en la cual los trabajadores con largas duraciones de empleo sistemáticamente se apartan de la población de trabajadores en general sobre los factores de riesgo para mortandad. Por ejemplo, debido a que el fumar es un factor de riesgo de enfermedad, incapacidad y muerte, los trabajadores de larga duración tenderían a tener una menor prevalencia del fumar y por tanto, menores índices esperados de enfermedades que se relacionan con el fumar, como el cáncer pulmonar. No tomar esto en cuenta entre los soldadores puede resultar en soldadores de larga duración parecen haber disminuido el riesgo excesivo cuando, de hecho, el riesgo excesivo continúa aumentando con el tiempo (Ex. 47-19-1, p. 6).

El Sr. Park también enfatizó la especial importancia de la información detallada para los trabajadores individuales en estudios sobre múltiples patronos con condiciones de exposición que varían ampliamente a través de los patronos. Menciona que un alto movimiento de empleados en trabajos altamente expuestos" * * * podrían resultar en un empleo de soldadura de larga duración parece tener menor riesgo que algunos empleos de corta duración de [soldadura] cuando no es así" (Ex. 47-19-1, p. 6).

EPRI comparó el riesgo de cáncer pulmonar entre un sub-conjunto de trabajadores en la cohorte de Gerin expuesta a altos niveles acumulativos de Cr(VI) con el riesgo encontrado entre los trabajadores de producción de cromato en los estudios de Gibb *et al.* y Luippold *et al.* "Enfocándose en el grupo de más alta exposición, los SMRs para las cohortes de trabajadores de acero inoxidable estudiados por Gerin et al (1993) * * * varían de 133 a 148 para exposiciones mayores de 1.5 mg-años/m^3 * * *. En comparación, el SMR de la cohorte de Luippold *et al.* (2003) es 365 para exposiciones acumulativas de 1.0 a 2.69 mg-años/m^3", una diferencia que EPRI argumenta " * * * coloca en una interrogante si los estimados de riesgo especificados por exposición de la industria de la producción de cromatos pueden extrapolarse a los soldadores" (Ex. 38-8, p. 25). No está claro por qué EPRI opta por enfocarse en el grupo de alta exposición, el cual tuvo un mínimo de 1.5 mg/m^3-años de exposición acumulativa de Cr(VI), una media de 2.5 mg/m^3-años y ningún límite superior definido. En comparación con los otros grupos de exposición descritos por Gerin *et al.*, este grupo es probable que haya tenido una exposición más heterogénea; puede esperarse que tenga un efecto más fuerte en la salud de los trabajadores debido a la asociación entre la alta exposición acumulativa y un largo historial de empleo; y es el menos comparable con los trabajadores expuestos para una vida de trabajo bajo el PEL propuesto (1 µg/m^3 * 45 años = exposición acumulativa de 0.045 mg/m^3-años) o con los soldadores en condiciones de trabajo modernas, quienes de acuerdo a una revisión de IARC y citados en comentarios de EPRI, típicamente tienen niveles de exposición menores de 10 µg/m^3 (< 0.45 mg/m^3-años de exposición acumulativa a través de 45 años) (Ex. 38-8, p. 4). Además, la mayoría del tiempo de observación en la cohorte de Luippold et al y la vasta mayoría en la cohorte de Gibb et al se relaciona con estimados de exposición menores de 1.5 mg/m^3-años de Cr(VI) (Ex. 33-10, p. 455, Tabla 3; 25, p. 122, Tabla VI).
Cabe señalar que los niveles de riesgo excesivo de cáncer pulmonar observados entre los soldadores en la cohorte de Gerin *et al.* y los trabajadores de producción de cromato en las cohortes de Gibb y Luippold son bastante similares en escalas más bajas de exposición

acumulativa que son más típicas de exposiciones a Cr(VI) experimentadas en las cohortes. Por ejemplo, el grupo de soldadores con exposiciones acumulativas estimadas que varían de 50 a 500 µg-años/m^3 tiene un SMR de 230. Los trabajadores de producción de cromato de las cohortes de Gibb y Luippold con exposiciones acumulativas dentro de esta escala tienen SMRs comparables, que varían de 184 a 234, como se demuestra en la Tabla VI-11 a continuación. Para referencia, 45 años de exposición ocupacional en aproximadamente 1.1 µg/m^3 Cr(VI) resultaría en una exposición acumulativa de 50 µg-años/m^3; 45 años de exposición ocupacional en aproximadamente 11.1 µg/m^3 Cr(VI) resultaría en una exposición acumulativa de 500 µg-años/m^3.

Tabla VI-11

Comparación del grupo de exposición de Gerin *et al.* y las cohortes presentadas en exposiciones acumulativas que varían de 50 a 500 µg-años/m^3

Grupo de exposición	SMR
Cohorte de Gerin *et al.* (Ex. 35-220, Tabla 3)*	
Soldadores de ocasionalmente acero inoxidable, 50-500 µg-años/m^3	230
Soldadores de predominantemente acero inoxidable, 50-500 µg-años/m^3	214
Cohorte de Luippold *et al.* (Ex., Tabla 3)	
200-480 µg-años/m^3	184
Cohorte de Gibb *et al.* (Ex. 35-435, Tabla 1)	
49-190 µg-años/m^3	197
190-570 µg-años/m^3	234

* limitado a trabajadores con historiales de trabajo individuales para reducir la clasificación de exposición

OSHA llevó a cabo un análisis comparando los riesgos predecidos por los modelos de OSHA, a base de los datos de Gibb y Luippold recopilados sobre los trabajadores de producción de cromato, con muertes por cáncer pulmonar informadas para los soldadores en el estudio de Gerin *et al.* Gerin *et al.* presentó muertes por cáncer pulmonar observadas y esperadas para cuatro categorías de exposición acumulativa: < 50 µg-años/m^3, 50-500 µg-años/m^3, 500-1500 µg-años/m^3 y 1500+ µg-años/m^3. La gran mayoría de los datos de Gerin *et al.* sobre los soldadores de acero inoxidable (98% de años-persona) están en las tres categorías más altas, mientras que la categoría más baja es extremadamente pequeña (< 300 años-persona de observación). Los modelos de riesgo preferidos de OSHA (a base de las cohortes de Gibb y Luippold) se utilizaron para predecir el riesgo de cáncer pulmonar para cada una de las tres categorías de exposición más grandes. Las predicciones de OSHA se derivaron utilizando los valores medios de cada escala de exposición, excepto por la categoría abierta más alta para la cual Gerin *et al.* informó un nivel medio de exposición de 2,500 µg-años/m^3 (Ex. 7-120, p. S26). La proporción de muertes por cáncer pulmonar predecidas con las de trasfondo, que caracteriza aproximadamente los SMRs esperados para estos grupos de exposición, se computaron para cada grupo.

Las predicciones del modelo de OSHA se computaron presumiendo que los trabajadores se expusieron primeramente a Cr(VI) a la edad de 29 años, que es la edad promedio al comienzo del empleo informado por Gerin *et al.* (Ex. 7-120, p. S26). Los SMRs informados por Gerin *et al.* se computaron para los soldadores con al menos cinco años de empleo y al menos 20 años de

seguimiento. Sin embargo, la duración promedio del empleo y seguimiento no era evidente en la publicación. Los modelos de predicción de OSHA se calcularon, por tanto, utilizando una escala de presunciones razonables sobre la duración del empleo durante el cual los trabajadores estuvieron expuestos (5, 10, 15 y 20 años) y la duración del seguimiento (30, 40 y 50 años).

La Tabla VI-12 a continuación presenta los SMRs informados por Gerin *et al.* para los soldadores de acero inoxidable en las tres categorías de exposición más altas, junto con la proporción de muertes por cáncer pulmonar predecidas con las de trasfondo de los modelos de riesgo de OSHA. Cabe mencionar que la proporción se computó utilizando índices de mortandad por cáncer pulmonar de Estados Unidos del año 2000, mientras que los SMRs informados por Gerin *et al.* se computaron utilizando índices nacionales de mortandad por cáncer pulmonar para los nueve países europeos representados en el estudio (Ex. 7-114).

Tabla VI-12

Comparación de Gerin *et al.* Predicciones del modelo de riesgos de SMRs y OSHA

Cohorte de Gerin *et al.*		**Modelo de riesgo de OSHA**	
Escala de exposición acumulativa (µg/m³-años)	*Proporción entre las muertes por cáncer pulmonar observadas y esperadas (SMR) (95% C.I.)*	*Exposición acumulativa (µg/m³-años)*	*Proporción de muertes por cáncer pulmonar predecidas con las de trasfondo (95% C.I.)*
50-500	214-230 (44-589)	275	119-194 (111-260)
500-1500	252-258 (69-661)	1000	168-441 (140-677)
> 1500	130-133 (36-339)	2500	270-941 (201-1510)

* limitado a trabajadores con historiales de trabajo individuales, para reducir la clasificación errónea de la exposición

La Tabla VI-12 indica que la escala de proporciones de riesgos predecidas por el modelo de OSHA es mayor que la de las proporciones informadas para el grupo de exposición más alto en la cohorte de Gerin *et al.*, consistente con las observaciones de EPRI (Ex. 38-8, p. 25). Sin embargo, las proporciones de riesgo predecidas por el modelo de OSHA son consistentes con los SMRs de Gerin para la escala de exposición acumulativa de 500-1500 µg-años/m³. Para la escala de exposición acumulativa de 50-500 µg-años/m³, la predicción de OSHA cae ligeramente por debajo de la proporción de mortandad por cáncer pulmonar observada para la cohorte de Gerin *et al.* Las predicciones de OSHA para cada grupo traslapan con los intervalos de confiabilidad de 95% de los SMRs de Gerin *et al.*, sugiriendo que el error de muestreo puede ser responsable en parte por las discrepancias entre las proporciones de riesgo observadas y predecidas en los grupos de exposición más baja y más alta.

Según discutido anteriormente, OSHA cree que la falta de una clara tendencia de exposición-respuesta en el estudio de Gerin *et al.* puede explicarse en parte por clasificación errónea de la exposición. Como se indica en la Tabla VI-12, el grupo de mayor exposición tiene un riesgo menor de lo que podría esperarse a base de los modelos de riesgo preferidos de OSHA, mientras que el grupo de menor exposición parece tener un mayor riesgo de lo que predecirían los modelos de OSHA. Este patrón en general de SMRs generalmente elevados, pero no en aumento a través de los tres grupos de mayor exposición en el estudio de Gerin es consistente con una clasificación errónea potencialmente severa de la exposición. Los riesgos más altos de lo esperado entre soldadores en el grupo de menor exposición podía, de manera similar, reflejar una clasificación errónea. Sin embargo, no es posible determinar con certeza que la clasificación

errónea de la exposición es la causa de las diferencias entre el riesgo predicho por el modelo de OSHA y el observado en la cohorte de Gerin.

Finalmente, EPRI cita los riesgos relativos generalmente similares encontrados entre los soldadores de acero inoxidable y acero suave como evidencia adicional de que la exposición a Cr(VI) tal vez no conlleve el mismo riesgo de cáncer pulmonar en operaciones de soldadura del mismo modo que en la industria de la producción de cromatos. EPRI indica:

Es razonable esperar que si el Cr(VI) fuera un factor de riesgo relevante para los soldadores en el desarrollo de cáncer pulmonar, y ciertos tipos de soldadura involucran Cr(VI) en mayor medida que otros tipos, entonces los subgrupos de soldadores que están más expuestos a Cr(VI) por virtud del tipo de soldadura deben tener índices más altos de cáncer pulmonar que los soldadores que no están expuestos a Cr(VI) en su ocupación de soldadura; en particular, "* * * los soldadores de acero inoxidable deben tener un mayor riesgo de cáncer pulmonar que los soldadores de acero suave" (Ex. 38-8, p. 13). OSHA piensa que el punto de EPRI sería correcto si los subgrupos en cuestión son similares en términos de otros factores de riesgo importante para el cáncer pulmonar, como el fumar, las co-exposicioens y la salud en general de la población. Sin embargo, ningún análisis que compare los soldadores de acero inoxidable con soldadores de acero suave ha controlado apropiadamente estos controles, y de hecho, ha habido indicaciones de que los soldadores de acero suave pueden estar en un mayor riesgo de cáncer pulmonar que los soldadores de acero inoxidable por causas no ocupacionales. Como fue discutido por EPRI, "los resultados de estudios de cohorte de soldadores de acero inoxidable con SMRs mucho menores de 100 sustentan el argumento de que el efecto en los trabajadores saludables puede ser más marcado entre trabajadores de acero inoxidable en comparación con soldadores de acero suave'; también " * * *los soldadores de acero inoxidable son generalmente más cualificados y mejor pagados que otros soldadores" (Ex. 38-8, p. 16), un factor socioeconómico que sugiere posibles diferencias en el riesgo de cáncer pulmonar debido al fumar, exposiciones de la comunidad o exposiciones ocupacionales por empleos aparte de la soldadura.

Los comentarios sometidos por Exponent, Inc. (Ex. 38-233-4) y EPRI (Ex. 38-8) comparan los compuestos de Cr(VI) encontrados en emanaciones de soldadura y los encontrados en los ambientes de producción de cromatos de las cohortes de Gibb y Luippold. Exponent indicó que "las formas de Cr(VI) a las cuales los trabajadores de producción de cromato han estado expuestos históricamente son primariamente los cromatos solubles de potasio y de sodio" que se encuentran en las emanaciones de soldaduras de acero inoxidable. Formas menos solubles de Cr(VI) también se encuentran en emanaciones de soldaduras de acero inoxidable en cantidades limitadas, como se discutió en la monografía de IARC de 1990 sobre las soldaduras (Ex. 35-242, p. 460), y se cree que han estado presentes en cantidades limitadas en las plantas donde los trabajadores de Gibb y Luippold fueron empleados (Ex. 38-233-4, p. 4). Exponent concluye que, aunque es difícil comparar las exposiciones de los soldadores con los trabajadores de producción de cromato, " * * * no hay una diferencia obvia* * * en solubilidad* * *" que conduciría a un riesgo significativamente menor de exposición a Cr(VI) en las soldaduras en comparación con las exposiciones de las cohortes de Gibb y Luippold (Ex. 38-233-4, p. 3, p. 11). OSHA cree que la similitud en la solubilidad de las exposicioens a Cr(VI) entre los soldadores y los trabajadores de producción de cromato apoya el uso por parte de la Agencia de su modelo de riesgos para describir los riesgos relacionados a Cr(VI) de los soldadores.

Exponent, Inc. y otros (Exs. 38-8; 39-25) comentaron sobre la posibilidad de que la bio-disponibilidad de Cr(VI) pueden, no obstante, diferir entre los soldadores y trabajadores de producción de cromato, indicando que " * * * la bio-disponibilidad de partículas que contienen

Cr(VI) de las emanaciones de soldadura pueden no estar específicamente relacionadas con la solubilidad de las especies químicas de Cr(VI) en la emanación" (Ex. 38-233-4, p. 11). En este caso, según argumenta Exponent, dosis suministradas de Cr(VI) a los pulmones, podrían ser bastante diferentes entre los soldadores en comparación con los trabajadores de la industria de la producción de cromatos expuestos a las mismas especies químicas de Cr(VI) bajo las mismas concentraciones de Cr(VI) en aire (Ex. 38-233-4, p. 11).

Sin embargo, Exponent no suministró datos o un razonamiento plausible que sustentara una diferencia de bio-disponibilidad de Cr(VI) entre la producción de cromatos y las soldaduras. La baja proporción de partículas respirables de Cr(VI) que aparentemente limita la bio-disponibilidad de Cr(VI) inhalado durante operaciones de revestimiento en aspersión de naves aéreas descritas previamente no es un asunto con las soldaduras. La soldadura alta temperatura genera emanaciones de partículas pequeñas de Cr(VI) de tamaño respirable capaces de penetrar la región broncoalveolar de los pulmones. OSHA no encontró evidencia que indique que el Cr(VI) de las soldaduras en de menor biodisponibilidad que el Cr(VI) de la producción de cromatos solubles.

En resumen, OSHA concuerda con EPRI y otros deponentes de que la evidencia de una relación de exposición-respuesta no es tan fuerte en estudios de soldadores expuestos a soldadores expuestos a Cr(VI) en comparación con estudios de trabajadores de producción de cromato. OSHA cree que los estudios de soldadura disponibles eran menos capaces de detectar una relación de exposición-respuesta, debido a la potencialmente severa clasificación errónea de la exposición, exposición ocupacional a otros agentes causantes de cáncer y la falta general de información con la cual controlar cualquier diferencia en el riesgo de trasfondo de cáncer pulmonar entre soldadores expuestos y no expuestos a Cr(VI). En contraste, las dos cohortes presentadas tuvieron suficiente información sobre las exposiciones de los trabajadores a Cr(VI) y potenciales exposiciones confundidoras para apoyar una evaluación de respuesta-exposicion confiable. Estos son los factores principales que llevan a OSHA a determinar (al igula que EPRI y Exponent) que las cohortes de Luippold y Gibb son los mejores datos disponibles sobre los cuales basar un modelo de exposición-respuesta entre Cr(VI) y el cáncer pulmonar (Exs. 38-8, p. 6; 38-233-4, p. 1). Más aún, EPRI admitió que la examinación de "* * * las formas de Cr(VI) a las cuales están expuestos los soldadores, las concentraciones de exposición, y otras consideraciones como el tamaño de partícula * * * "identificadas * * * no tiene base específica * * * "para una diferencia en el riesgo de cáncer pulmonar relacionado con Cr(VI) entre los soldadores y las cohortes de producción de cromatos de Gibb y Luippold (Ex. 38-8, p. 7). OSHA concluye que es razonable y prudente estimar el riesgo de los soldadores utilizando el modelo de exposición-respuesta desarrollado a base de los conjuntos de datos de Gibb *et al.* y Luippold *et al.*

H. Conclusiones

OSHA cree que los mejores estimados cuantitativos de riesgos vitalicios excesivos de cáncer pulmonar son los que se derivan de los conjuntos de datos descritos por Gibb *et al.* y Luippold *et al.* Ambos conjuntos de datos muestran una tendencia positiva significante en la mortandad por cáncer pulmonar con una mayor exposición acumulativa a Cr(VI). Las evaluaciones de exposición para estas dos cohortes se reconstruyeron a partir de mediciones en aire e historiales de trabajo durante tres o cuatro décadas y fueron superiores a las de otras cohortes de trabajadores. El modelo lineal de riesgo relativo por lo general provee el mejor ajuste entre una variedad de diferentes modelos aplicados a los conjuntos de datos de Gibb *et al.* y Luippold *et al.* También suministró un ajuste adecuado a tres conjuntos de datos adicionales (Mancuso, Hayes *et al.* y

Gerin *et al.*). Por lo tanto, OSHA cree que el modelo lineal de riesgo relativo es el modelo más apropiado para estimar el riesgo vitalicio excesivo por la exposición ocupacional a Cr(VI). Utilizando los conjuntos de datos de Gibb *et al.* y Luippold *et al.* y un modelo lineal de riesgo relativo, OSHA concluye que el riesgo vitalicio de cáncer pulmonar se expresa mejor mediante la escala de tres a cinco veces mayor de proyecciones de riesgo delimitada por los estimados de máxima probabilidad de los dos conjuntos de datos presentados. Esta escala de riesgos proyectados está dentro de los intervalos de confiabilidad de 95 por ciento de todos los cinco conjuntos de datos.

OSHA no cree que es apropiado emplear un acercamiento de dosis-respuesta de umbral para estimar el riesgo de cáncer de un carcinogénico genotóxico, como el Cr(VI). Las agencias federales, incluyendo OSHA, presumen un umbral de exposición para las evaluaciones de riesgo de cáncer sobre los agentes genotóxicos sólo cuando hay evidencia convincente de que existe tal umbral (ver e.g. EPA, Guías de evaluación de riesgo de carcinógenos "Guidelines for Carcinogen Risk Assessment", marzo 2005, pp. 3-21). Además, OSHA no considera que la ausencia de un efecto estadísticamente significante en un estudio epidemiológico o animal que carece de poder para detectar que tales efectos fueran evidencia convincente de un umbral u otra no linearidad. OSHA tampoco considera capacidades teóricas de reducción determinadas in vitro con preparaciones que no representan totalmente condiciones fisiológicas dentro del tracto respiratorio como evidencia convincente de un umbral. Mientras que los mecanismos de defensa fisiológica (e.g. reducción extracelular, reparación de ADN, apoptosis) pueden potencialmete introducir transiciones de dosis, no hay evidencia de una respuesta de cáncer pulmonar-dosis de Cr(VI) significativamente no lineal en las exposiciones de interés para OSHA. Finalmente, como se discutió previamente, los modelos lineales de riesgo que no son de umbral se ajustan adecuadamente a los datos existentes de exposición-respuesta.

Los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles producen una mayor indicencia de tumores en el tracto respiratorio que los compuestos de Cr(VI) altamente solubles en agua o altamente insolubles en agua en estudios en animales que sometieron a prueba los compuestos de Cr(VI) bajo condiciones experimentales similares. Esto probablemente refleja la mayor tendencia para cromatos de solubilidad en agua intermedia para proveer una concentración local persistentemente alta de Cr(VI) solubilizado en proximidad cercana a la célula de referencia. Los cromatos altamente solubles se disuelven y se difunden rápidamente en el fluido acuoso que forra el epitelio de los pulmones y se despejan más rápidamente del tracto respiratorio. Por lo tanto, estos cromatos son menos capaces de lograr las concentraciones locales más altas y más persistentes en cercana proximidad de la superficie de las células pulmonares que los cromatos ligeramente solubles en agua. Los particulados Cr(VI) insolubles en agua también son capaces de entrar en contacto cercano con la superficie de las células pulmonares, pero no liberan iones de cromatos de pronta absorción en el ambiente biológico tan rápidamente. OSHA concluye que los compuestos de Cr(VI) ligeramente solubles es probable que muestren un mayor grado de carcinogenicidad que el Cr(VI) altamente soluble en agua o insoluble en agua cuando la misma dosis se lleva a células de referencia cruciales en el tracto respiratorio del trabajador expuesto. OSHA también cree que es razonable considerar que el Cr(VI) insoluble en agua es de similar potencia carcinogénica que los compuestos de Cr(VI) altamente solubles en agua ante la ausencia de evidencia científica convincente que indique otra cosa.

Las cohortes de Gibb y Luippold estaban expuestas predominantemente a cromatos altamente solubles en agua, particularmente cromato de sodio y dicromato. Luego de evaluar los índices de cáncer pulmonar en otros estudios ocupacionales de la cohorte con respecto a las formas de

Cr(VI) en el lugar de trabajo, la confiabilidad en los datos de exposición a Cr(VI) y la presencia de influencias potencialmente confundidoras (e.g. fumar) y parcialidad (e.g. parcialidad de supervivencia de trabajador saludable), así como la información sobre solubilidad, tamaño de partícula, captación celular y otros factores que influencian el envío de Cr(VI) a las células pulmonares, OSHA entiende que los riesgos estimados de las cohortes de Gibb y Luippold representant adecuadamente los riesgos de los trabajadores expuestos a niveles equivalentes de compuestos de Cr(VI) en otras industrias.

Al igual que con cualquier evaluación de riesgo, hay cierto grado de incertidumbre en la proyección de riesgos que resultan de los datos, presunciones y la metodología utilizada en el análisis. Los estimados de exposición en los conjuntos de datos de Gibb *et al*. y Luipold *et al*. se basaron, hasta cierta medida, en una insuficiencia de las mediciones de aire utilizando técnicas de muestreo menos deseasbles para reconstruir exposiciones a Cr(VI), particularmente en los años 40 y 50.

Se introduce incertidumbre adicional al extrapolar las exposiciones de las cohortes, que usualmente involucran exposiciones a niveles más altos de Cr(VI) para períodos más cortos de tiempo, con una exposición acumulativa equivalente que involucra un nivel menor de exposición para una vida de trabajo. Las cohortes bajo estudio consistieron mayormente de fumadores, pero información detallada sobre su conducta del fumar no estuvo disponible. Mientras que las evaluaciones de riesgo hacen algunos ajustes para los efectos confundidores del fumar, se desconoce si las evaluaciones responden por completo a cualquier efecto interactivo que el fumar y la exposición a Cr(VI) pueden tener sobre la acción carcinogénica. En cualquier caso, OSHA no tiene razón para creer que las anteriores incertidumbres introducirían errores que resultarían en una seria sobrepredicción o predicción insuficiente del riesgo.

El estimado de OSHA para el riesgo de cáncer pulmonar por una exposición ocupacional a Cr(VI) durante 45 años bajo el PEL previo de 52 $\mu g/m^3$ es de 101 a 351 muertes excesivas por cada 1000 trabajadores. Esta escala, que se define por estimados de máxima probabilidad a base de cohortes epidemiológicas de Gibb y Luippold, es el mejor estimado de OSHA de riesgos excesivos. No toma en cuenta la incertidumbre estadística o para otras potenciales fuentes de incertidumbre o parcialidad. La escala más amplia de 62 a 493 muertes excesivas por cada 1000 representa la incertidumbre estadística asociada con el estimado de riesgo excesivo de OSHA bajo el PEL previo, a base de los límites más bajos y más altos de 95 por ciento de confiabilidad en los estimados de máxima probabilidad para los dos conjuntos de datos presentados. Los riesgos excesivos de cáncer pulmonar en PELs alternos con TWA de ocho horas que estaban bajo consideración de la Agencia se indicaron previamente en la Tabla VI-7, junto con los límites de incertidumbre para los estudios primarios y complementarios en estas concentraciones de exposición. Los estimados de exposición de 45 años satisfacen la obligación estatutoria de la Agencia de considerar el riesgo de desmejoramiento físico para un empleado con la exposición regular al agente peligroso para el período de su vida de trabajo (29 U.S.C. 651 et seq.). Los riesgos ocupacionales de la exposición a Cr(VI) a menos de toda la vida de trabajo se consideran en la Sección VII de significancia del riesgo y en la Sección VIII sobre el análisis de beneficios.

VII. Significancia del riesgo

Al promulgar normas de salud, OSHA utiliza la mejor información disponible para evaluar el riesgo relacionado con las exposiciones ocupacionales para determinar si este riesgo es lo

suficientemente severo para ameritar una acción reglamentadora, y para determinar si una nueva o revisada regla reducirá significativamente este riesgo. OSHA toma estas decisiones, a las que se refiere como la "determinación de riesgo significativo", a base de los requisitos de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional y la interpretación del Tribunal Supremo sobre la Ley en su decisión de benceno de 1980 (Industrial Union Department, AFL-CIO v. American Petroleum Institute, 448 U.S. 607). La Ley de Seguridad y Salud Ocupacional instruye al Secretario del Trabajo a:

Establece el estándar que más adecuadamente garantiza, en la medida que sea viable, a base de la mejor evidencia disponible, que ningún empleado sufrirá desmejoramiento físico de la salud o capacidad funcional aún si tal empleado tiene exposición regular al riesgo * * * para el período de su vida de trabajo [6(b)(5)].

La autoridad de OSHA de promulgar reglamentos para proteger a los trabajadores es limitada por el requisito de que las normas deben ser "razonablemente necesarias y adecuadas para proveer un empleo seguro y saludable" [3(8)]. En la decisión de benceno, la interpretación del Tribunal Supremo de la Sección 3(8) definió aún más la autoridad reglamentadora de OSHA. El tribunal indicó:

Al facultar al Secretario a promulgar normas que son "razonablemente necesarias o apropiadas para proveer un empleo y lugares de empleo seguros o saludables", la Ley implica que, antes de promulgar cualquier norma, el Secretario debe tomar una determinación de que los lugares de trabajo en cuestión no son seguros (IUD v. API 448 U.S. en 642).

"Pero 'seguro' no es el equivalente de 'libre de riesgo'", sostuvo el tribunal. "Se requiere que el Secretario tome la determinación inicial de que un lugar de empleo no es seguro en el sentido de que hay riesgos significativos presentes y que pueden eliminarse o aminorarse mediante un cambio en las prácticas" (IUD v. API, 448 U.S. en 642). Ha sido una práctica de la Agencia al reglamentar los riesgos de salud para establecer este hallazgo, estimando el riesgo a los trabajadores mediante el uso de evaluación cuantitativa de riesgo y determinando la significancia de este riesgo a base de una guía judicial, el lenguaje de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional y las consideraciones de política de la Agencia.

La agencia ha tenido considerable flexibilidad al definir riesgo significante y determinar la significancia de cualquier riesgo en particular. El tribunal no estipula un medio para distinguir los riesgos significativos de los riesgos insignificativos, pero en su lugar ha dado instrucciones a OSHA de que desarrolle un acercamiento razonable a la determinación de riesgo significativo. El tribunal indicó que "es responsabilidad de la Agencia determinar en primera instancia lo que considera como un 'riesgo significativo" y no expresó "cualquier opinión sobre la * * * difícil interrogante de cuáles determinaciones de hecho ameritarían una conclusión de que hay riesgos significativos presentes que hacen necesaria o pertinente la promulgación de una nueva norma" (448 U.S. en 659). El tribunal indicó que, mientras que la determinación de OSHA de riesgo significativo debe estar sustentada con evidencia substancial, a la Agencia "no se le requiere sustentar la determinación de que existe un riesgo significativo con cualquier cosa que se acerque a la certidumbre científica" (448 U.S. en 656). Más aún,

Un tribunal revisor debe dar a OSHA cierto espacio donde sus hallazgos deban hacerse sobre las fronteras del conocimiento científico [y] * * * la Agencia tiene la libertad de utilizar presunciones conservadores al interpretar los datos con respecto a los carcinogénicos, arriesgándose a errar por sobreprotección en lugar de poca protección [siempre y cuando tales presunciones se basen] en un cuerpo de reputable pensamiento científico (448 U.S. en 655, 656).

Para tomar la determinación de significancia del riesgo para una norma nueva o propuesta, OSHA utiliza la mejor evidencia científica disponible para identificar desmejoramientos físicos a la salud asociados con exposiciones potencialmente peligrosas y, cuando sea posible, proveer una evaluación cuantitativa del riesgo de estos desmejoramientos para los trabajadores expuestos. OSHA ha revisado amplias investigaciones epidemiológicas y experimentales concernientes a los efectos adversos en la salud de la exposición ocupacional a (Cr(VI), incluyendo cáncer pulmonar y ha establecido estimados cuantitativos del riesgo excesivo de cáncer pulmonar asociado con concentraciones de exposición a Cr(VI) previamente permisibles y el impacto esperado del nuevo PEL. OSHA ha determinado que la exposición a largo plazo bajo el PEL previo podría representar un riesgo significativo a la salud de los trabajadores y que la adopción del nuevo PEL y otras disposiciones de la regla final reducirían significativamente este riesgo.

A. Desmejoramiento físico de la salud

Como se discutió en la Sección V de este preámbulo, existe evidencia convincente de que la exposición a Cr(VI) puede causar una variedad de efectos adversos en la salud, incluyendo cáncer pulmonar, daños al tejido nasal, asma y dermatitis. OSHA considera estas condiciones como desmejoramientos físicos de la salud, ya que se caracterizan por incomodidad significativa y efectos adversos duraderos, pueden tener consecuencias ocupacionales y sociales adversas y en algunos casos pueden tener consecuencias permanentes o de potencial riesgo para la vida. A base de este hallazgo, y de la evidencia científica que vincula el Cr(VI) ocupacional a cada uno de estos efectos, OSHA concluye que la exposición a Cr(VI) causa "desmejoramiento físico de la salud o en la capacidad funcional" dentro del significado de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional.

1. Cáncer pulmonar

OSHA considera el cáncer pulmonar, que es una enfermedad irreversible y frecuentemente mortal, como un claro desmejoramiento físico a la salud. El hallazgo de OSHA de que el Cr(VI) inhalado causa cáncer pulmonar se basa en los datos epidemiológicos disponibles, refleja evidencia significativa de investigaciones mecanísticas y en animales, y es consistente con las conclusiones de otras organizaciones gubernamentales y de salud pública, incluyendo a NIOSH, EPA, ACGIH, NTP y IARC (Exs. 35-117; 35-52; 35-158; 17-9-D; 18-3, p. 213). La evidencia primaria de la Agencia proviene de dos estudios epidemiológicos que muestran una incidencia significativamente mayor de cáncer pulmonar entre los trabajadores de la industria de la producción de cromatos (Exs. 25; 33-10). La alta calidad de los datos recopilados en estos estudios y los análisis realizados a los mismos han sido confirmados por OSHA y por revisión independiente de colegas. Evidencia que sustenta la carcinogenicidad de Cr(VI) proviene de estudios ocupacionales de cohorte en la producción de cromatos, la producción de pigmentos de cromato y enchapado de cromo y mediante investigación de cultivos celulares sobre los procesos mediante los cuales el Cr(VI) interrumpe la expresión y replicación genética normal. Los estudios que demuestran captación, metabolismo y genotoxicidad en una variedad de compuestos de Cr(VI) solubles e insolubles sustentan la postura de la Agencia de que todos los compuestos de Cr(VI) deben ser reglamentados como carcinogénicos ocupacionales (Exs. 35-148; 35-68; 35-67; 35-66; 12-5; 35-149; 35-134).

2. Desmejoramientos no relacionados con cáncer

Mientras que OSHA se ha basado primordialmente en la relacion entre la inhalación de Cr(VI) y cáncer pulmonar para demostrar la necesidad de la norma, la Agencia también determinó que varios otros desmejoramientos físicos a la salud pueden resultar por la exposición a Cr(VI) en aire. Como se indica en varios de cohorte y transversales, la inhalación de Cr(VI) puede causar ulceración de los pasajes nasales y perforación del tabique nasal (Exs. 35-1; 7-3; 9-126; 35-10; 9-18; 3-84; 7-50; 31-22-12). Las ulceraciones de los tejidos nasales usualmente está acompañadas de hinchamiento y sangrado, sanan lentamente y en algunos casos puede progresar hasta una perforación permanente del tabique nasal que sólo puede repararse quirúrgicamente. La inhalación de Cr(VI) también puede conducir a asma, una condición que es potencialmente de peligro a la vida, en la cual los trabajadores se tornan alérgicos a los compuestos de Cr(VI) y experimentan síntomas como tos, estornudos y dificultad al respirar ante la exposición a pequeñas cantidades de Cr(VI) en aire. Varios informes de caso han documentando asma por exposición a Cr(VI) en el lugar de trabajo, sustentando el Cr(VI) como el agente sensibilizante por resistencia bronquial (Exs. 35-7; 35-12; 35-16; 35-21).

Durante el período de comentarios, NIOSH solicitó que OSHA considerara la dermatitis alérgica de contacto (ACD) como un desmejoramiento físico a la salud debido a exposición ocupacional a Cr(VI). NIOSH razonó:

> La exposición dérmica a Cr(VI) a través del contacto con la piel * * * puede conducir a sensitivización o dermatitis alérgica de contacto. Esta condición, aunque no es de amenaza para la vida, es debilitante y caracterizada por una significativa incomodidad y efectos adversos de larga duración; pueden tener consecuencias ocupacionales y sociales adversas y debe representar un desmejoramiento a la salud física de los trabajadores afectados * * * Incluyendo dermatíticas alérgica de contacto en la determinación de OSHA de desmejoramiento en la salud física, llama la atención al hecho de que el Cr(VI) es tanto un riesgo de exposición dérmica como un riesgo de inhalación, y alerta a los patronos de que deben procurar la reducción de la exposición en ambas rutas (Ex. 40-10-2, p. 3)

OSHA concuerda totalmente con el comentario de NIOSH. No hay evidencia contundente de que el contacto de la piel desprotegida con materiales y soluciones que contienen Cr(VI) puede causar ACD, así como dermatitis irritante y ulceraciones en la piel (ver sección V.D). ACD es una respuesta postergada de hipersensitividad. El trabajador inicialmente se torna sensitivizado a Cr(VI) luego de la exposición dérmica. Luego que un trabajador se torna sensitivizado, exposiciones breves a pequeñas cantidades de Cr(VI) pueden activar síntomas como enrojecimiento, hinchazón, picor y escamocidad. ACD se caracteriza por la aparición inicial de pequeñas pápulas levantadas que pueden posteriormente desarrollarse hasta formar ampollas y piel seca, agrietada e hinchada. La condición alérgica es persistente, causando que algunos trabajadores abandonen sus trabajos (Ex. 35-320). Los síntomas de ACD frecuentemente continúan mucho después de que termina la exposición ocupacional a Cr(VI), dado que los individuos sensitivizados pueden reaccionar al contacto con Cr(VI) en productos para el consumidor y otras fuentes no ocupacionales.

La exposición de la piel a compuestos de Cr(VI) también puede causar una forma no alérica de dermatitis. Este desmejoramiento resulta del contacto directo con dosis de Cr(VI) que dañan o irritan la piel, pero no involucran sensitivización inmunológica. Esta forma de dermatitis puede variar desde enrojecimiento moderado hasta quemaduras y úlceras severas, conocidas como "agujeros crómicos", que penetran profundamente en los tejidos. Una vez que el trabajador es removido de la exposición, las úlceras de la piel sanan lentamente, muchas veces con cicatrización.

B. Evaluación de riesgos

Cuando es posible, se utilizan datos epidemiológicos o experimentales y métodos estadísticos para caracterizar el riesgo de una enfermedad que los trabajadores pueden experimentar bajo las condiciones de exposición actualmente permitidas, así como la reducción esperada en el riesgo que ocurrirían con la implementación del nuevo PEL. La Agencia encuentra que los datos epidemiológicos disponibles son suficientes para sustentar la evaluación cuantitativa de riesgo para el cáncer pulmonar entre los trabajadores expuestos a Cr(VI). Utilizando los mejores estudios disponibles, OSHA ha identificado una escala de riesgo esperado por la exposición ocupacional regular bajo el PEL previo (101-351 muertes excesivas por cáncer pulmonar por cada 1000 trabajadores) y al nuevo PEL de 5 $\mu g/m^3$ (10-45 por cada 1000 trabajadores), presumiendo una exposición de una vida de trabajo de 45 años en cada caso. Estos valores representan los mejores estimados de múltiples analistas que trabajaron con datos de dos poblaciones de trabajadores ampliamente estudiadas y son altamente consistentes a través de los análisis, utilizando una variedad de técnicas y presunciones de modelamiento. Mientras que se han hecho algunos intentos para evaluar la relación entre el nivel de exposición a Cr(VI) y efectos adversos en la salud no relacionados con cáncer, la Agencia no cree que puede realizarse una evaluación cuantitativa confiable de riesgos para efectos no relacionados con cáncer en este momento, y por lo tanto, ha caracterizado el riesgo no relacionado con cáncer cualitativamente.

Para estimados del riesgo de cáncer pulmonar por exposición a Cr(VI), OSHA se ha basado en datos de dos cohortes de trabajadores de producción de cromato. La cohorte de Gibb, que se origina de una facilidad de producción de cromatos en Baltimore, Maryland, incluye 2357 trabajadores que comenzaron a laborar entre 1950 y 1974 y que recibieron seguimiento hasta 1992 (Ex. 33-11). La extensa documentación sobre exposición disponible para esta cohorte, el alto poder estadístico que brindó el tamaño grande de la cohorte y la disponibilidad de información sobre la raza y estatus sobre el fumar de los trabajadores individuales provee una fuerte base para el análisis de riesgo. La cohorte de Luippold, de una facilidad en Painesville, Ohio, incluye 482 trabajadores que comenzaron a laborar entre 1940 y 1972, trabajaron durante al menos un año en la planta y que recibieron seguimiento hasta 1997 (Ex. 33-10). Esta cohorte también provee una fuerte base para el análisis de riesgo, en cuanto a que tiene una documentación de alta calidad de la exposición y mortandad por Cr(VI) de los trabajadores, un largo período de seguimiento, y una gran proporción de empleados de relativamente largo plazo (55% fueron empleados durante más de 5 años).

1. Riesgo de cáncer pulmonar basado en la cohorte de Gibb

Las evaluaciones de riesgo se realizaron sobre los datos de la cohorte de Gibb por Environ International Corporation (Ex. 33-12), bajo contrato con OSHA; Park *et al.*, como parte de un esfuerzo en marcha de NIOSH (Ex. 33-13); y Exponent de parte de la Coalición de Cromo (Ex. 31-18-15-1). Se consideró una variedad de modelos estadísticos, permitiiendo que OSHA identificara los modelos más apropiados y evaluara la sensitividad de los resultantes estimados de riesgo para alternar los acercamientos de los modelos. Se intentaron modelos con presunciones de riesgo añadido y relativo; varios agrupamientos de exposición y períodos de rezago; funciones lineales y no lineales de exposición-respuesta; estandarización externa e interna; índices de referencia de cáncer pulmonar de datos a nivel de ciudad, estatal y nacional; inclusión y exclusión de trabajadores a corto plazo; y una variedad de maneras para controlar los efectos del fumar. El acercamiento preferido de OSHA, un modelo de riesgo relativo que

utiliza índices de referencia de cáncer pulmonar de Baltimore, y el acercamiento preferido de NIOSH, un modelo de riesgo relativo utilizando información detallada sobre el fumar e índices de referencia de cáncer pulmonar, se encuentran entre varios modelos que utilizan presunciones razonables y proveen buenos ajustes con los datos. Como se discutió en la sección VI, los modelos lineales de Environ, Park *et al.*, y Exponent produjeron similares predicciones de riesgo excesivo por exposición bajo el PEL previo y el nuevo PEL (ver Tablas VI-2 y VI-3). Los modelos preferidos de OSHA (del conjunto de datos de Gibb) predicen aproximadamente 300-350 casos excesivos de cáncer pulmonar por cada 1000 trabajadores expuestos durante una vida de trabajo de 45 años bajo el PEL previo y aproximadamente 35-45 casos excesivos de cáncer pulmonar por cada 1000 trabajadores bajo el nuevo PEL de 5 $\mu g/m^3$.

Environ y Crump *et al.* llevó a cabo evaluaciones de riesgo en la cohorte de Luippold, explorando modelos de riesgo añadido y relativo, funciones lineales y cuadráticas de exposición-respuesta y varios agrupamientos de exposición (Exs. 35-59; 35-58). Los modelos de riesgo añadido y relativo por ambos grupos analistas se ajustan adecuadamente a los datos con una respuesta lineal de exposición-respuesta. Todos los modelos lineales predijeron riesgos similares excesivos, de los cuales OSHA ha seleccionado estimados preferidos a base del análisis de Crump *et al.* de aproximadamente 100 muertes por cáncer pulmonar excesivo por cada 1000 trabajadores expuestos durante 45 años bajo el PEL previo, y diez muertes por cáncer pulmonar excesivo por cada 1000 trabajadores bajo el nuevo PEL.

2. Riesgo de cáncer pulmonar basado en la cohorte de Luippold

Las evaluaciones de riesgo realizadas en la cohorte de Luippold produjeron unos estimados un tanto menores de riesgo de cáncer pulmonar que las realizadas en la cohorte de Gibb. Esta discrepancia no se debe probablemente a error estadístico en los estimados de riesgo, ya que los intervalos de confiabilidad para los estimados no se traslapan. Los estimados de riesgo basados en las cohortes de Gibb y Luippold son, sin embargo, razonablemente cercanos. OSHA cree que ambas cohortes sustentan estimados razonables del riesgo de cáncer pulmonar y a base de sus resultados, ha seleccionado una escala representativa de 101-351 por cada 1000 para una exposición ocupacional de 45 años bajo el PEL previo y de 10-45 para una exposición ocupacional de 45 años bajo el nuevo PEL para la determinación de riesgo significativo. La confianza de OSHA en estos estimados de riesgo se fortaleza aún más con los resultados de la revisión independiente de colegas a la que se sometió la evaluación de riesgo, que sustentó el acercamiento y resultados de la Agencia. OSHA también recibió varios comentarios en apoyo de sus estimados de riesgo (Exs. 44-7, 38-222; 39-73-1). Un completo análisis de comentarios principales sobre los resultados de la evaluación de riesgo cuantitativo de OSHA puede encontrarse en la sección VI.F.

3. Riesgo de desmejoramientos no relacionados con cáncer

Aunque el daño nasal y el asma pueden estar asociados con exposición ocupacional a Cr(VI) en aire, OSHA ha determinado que hay suficientes datos para sustentar una evaluación cuantitativa de riesgo formal para estos efectos. Los estudios ocupacionales disponibles de daños nasales inducidos por Cr(VI) son de diseño transversal y no proveen datos adecuados sobre la exposición a corto plazo en aire a Cr(VI) durante todo un período de emplo o no responden por una posible contribución por la transferencia de manos a nariz de Cr(VI) (Exs. 31-22-12; 9-126; 35-10; 9-18). El asma ocupacional causado por Cr(VI) ha sido documentado en informes de casos clínicos, pero la incidencia de asma no se ha vinculado a exposiciones específicas de Cr(VI) en una

investigación epidemiológica debidamente realizada. No obstante, la Agencia utilizó cuidadosamente la mejor información científica disponible en su evaluación de los riesgos de salud no relacionados con cáncer por exposición ocupacional a Cr(VI). A falta de un análisis cuantitativo que vincule el riesgo de efectos en la salud no relacionados con cáncer, como los daños a los tejidos nasales, con unas condiciones específicas de exposición ocupacional, la Agencia ha considerado cualitativamente información en la medida que estos efectos y los factores ocupacionales que afectan el riesgo, como se discute a continuación.

Los daños a la mucosa y tabique nasal pueden ocurrir por la inhalación de Cr(VI) en aire o la transferencia de Cr(VI) de las manos de los trabajadores al interior de la nariz. Los estudios epidemiológicos han encontrado una prevalencia variante, pero significativa, de daño nasal entre trabajadores expuestos a altas concentraciones de Cr(VI) en aire. En la cohorte de 2357 trabajadores de producción de cromato estudiados por Gibb *et al.*, sobre el 60 por ciento experimentaron ulceraciones en los tejidos nasales en algún punto durante su empleo, con la mitad de las primeras ulceraciones de estos trabajadores ocurriendo dentro de 22 días a partir de la fecha cuando fueron reclutados (Ex. 31-22-12). Los autores encontraron una relación estadísticamente significativa entre las ulceraciones nasales y las exposiciones contemporáneas de los trabajadores, con aproximadamente la mitad de los trabajadores que desarrollaron ulceraciones que se diagnosticaron primeramente mientras estaban empleados en un trabajo con unas concentraciones de exposición promedio mayores de 20 $\mu g/m^3$. Se informaron perforaciones del tabique nasal en el 17% de los trabajadores de la cohorte de Gibb y se desarrollaron durante períodos relativamente largos de exposición (tiempo medio de 172 días desde la fecha de reclutamiento hasta el diagnóstico).

Se encontró también una alta prevalencia de daño nasal en un estudio de enchapadores de cromo suecos (Ex. 9-126). Los enchapadores expuestos a concentraciones de Cr(VI) promedio de ocho horas sobre 2 $\mu g/m^3$ con excursiones a corto plazo sobre 20 $\mu g/m^3$ en trabajos cerca del baño de cromo tuvieron una prevalencia de casi 50 por ciento (i.e. 11 de 24 trabajadores) de ulceraciones nasales y perforaciones del tabique. Estos datos, junto con el de la cohorte de Gibb, sugieren un riesgo significativo y claramente significante de daños a los tejidos nasales por exposiciones regulares a corto plazo sobre 20 $\mu g/m^3$. Más de la mitad de los enchapadores (i.e. 8 de 12 sujetos) excursiones a corto plazo a concentraciones de Cr(VI) un tanto menores, entre 2.5 y 11 $\mu g/m^3$ tenían mucosa nasal atrofiada (i.e. deterioro celular de los pasajes nasales) pero no ulceraciones o perforaciones. Esta alta incidencia de atrofia nasal era significativamente mayor que la encontrada entre los trabajadores con niveles medios de Cr(VI) menores de 2 $\mu g/m^3$ (4 de 19 sujetos) y exposiciones a Cr(VI) de corto plazo menores de 1 $\mu g/m^3$ (1 de 10 sujetos) o entre los empleados de oficina no expuestos a Cr(VI) (0 de 19 sujetos). Este resultado es consistente con una gradación dependiente de la concentración en respuesta a una atrofia del tejido nasal relativamente moderada hasta la más seria ulceración del tejido nasal con exposiciones a corto plazo a niveles de Cr(VI) sobre aproximadamente 10 $\mu g/m^3$. Por esta razón, OSHA cree que las exposiciones a corto plazo a Cr(VI) regularmente sobrepasan aproximadamente 10 $\mu g/m^3$ pueden aún resultar en un riesgo considerable de desmejoramiento nasal. Sin embargo, los datos disponibles no permiten un estimado cuantitativo preciso de este riesgo.

Mientras que la exposición dérmica a Cr(VI) puede causar desmejoramiento físico de la piel, una evaluación cuantitativa creíble del riesgo no es posible debido a los pocos estudios ocupacionales que han medido las cantidades de Cr(VI) que entran en contacto con la piel durante actividades de trabajo; los estudios raramente disinguen entre la dermatitis causada por Cr(VI) y otras

fuentes ocupacionales y no-ocupacionales de dermatitis; y respuestas de hipersensitividad inmunológica, como ACD, tienen una dosis-respuesta sumamente compleja.

C. Significancia de los riesgos y su reducción

La decisión de benceno de 1980 del Tribunal Supremo indica que "antes que pueda promulgar cualquier norma permanente de salud o seguridad, se requiere que el Secretario del Trabajo tome una determinación inicial de que un lugar de empleo no es seguro—en el sentido de que los riesgos significativos están presentes y que pueden eliminarse o reducirse mediante un cambio en las prácticas" (IUD v. API, 448 U.S. en 642). El tribunal describe ampliamente la escala de riesgos que OSHA podría determinar como significante:

> Es responsabilidad de la Agencia determinar en primera instancia lo que considera como un riesgo "significativo". Algunos riesgos son simplemente aceptables y otros son sencillamente inaceptables. Si, por ejemplo, las probabilidades son de una en un billón de que una persona muera de cáncer por tomar agua clorada, el riesgo claramente no se consideraría como significativo. Por otra parte, si las probabilidades son de una en mil de que la inhalación regular de vapores de gasolina que son de un dos por ciento de benceno serán fatales, una persona razonable podría considerar que el riesgo es significativo y tomará los pasos apropiados para disminuirlo o eliminarlo. (IUD v. API, 448 U.S. en 655).

El tribunal indicó además que, "El requisito de que un riesgo "significativo" sea identificado no es una camisa de fuerza matemática * * *. Aunque la Agencia no tiene el deber de calcular la probabilidad exacta del daño, sí tiene la obligación de encontrar que un riesgo significativo está presente antes de que pueda caracterizar un lugar de empleo como "inseguro" y proceden a promulgar un reglamento (IUD v. API, 448 U.S. en 655).

La Tabla VII-1 presenta el riesgo excesivo estimado de cáncer pulmonar relacionado con varios niveles de exposición de Cr(VI) permitidos bajo la regla actual, a base de la evaluación de riesgos de OSHA y presumiendo una exposición ocupacional de 20 ó 40 años a Cr(VI), según se indica. El propósito de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional, según se indica en la Sección 6(b), es asegurar "que ningún empleado sufrirá desmejoramiento físico de la salud o capacidad funcional aún si tal empleado tiene una exposición regular al riesgo * * * para el período de su vida de trabajo". 29 U.S.C. 655(b)(5). Tomando una vida de trabajo de 45 años de la edad de 20 a 65, como OSHA siempre lo ha hecho en las determinaciones de riesgo significativo para normas previas, la Agencia encuentra un riesgo excesivo de cáncer pulmonar de aproximadamente 100 a 350 por cada 1000 trabajadores expuestos bajo el PEL previo de 52 $\mu g/m^3$ Cr(VI).

Este riesgo es claramente significativo, recayendo muy por arriba del nivel de riesgo que el Tribunal Supremo indicó que una persona razonable podría considerar como aceptable. Aún presumiendo solamente una vida de trabajo de 20 años, el riesgo excesivo de aproximadamente 50 a 200 por cada 1000 trabajadores es aún claramente significativo. Se espera que el nuevo PEL de 5 $\mu g/m^3$ Cr(VI) reduzca estos riesgos significativamente, hasta por debajo de 50 casos excesivos de cáncer pulmonar por cada 1000 trabajadores. Sin embargo, aún bajo el nuevo PEL, el riesgo que representa para los trabajadores un vida de exposición rutinaria es aún claramente significativo.

Tabla VII-1: Muertes excesivas por cáncer pulmonar esperadas por cada 1000 trabajadores

Concentración de Cr(VI), μg/m³		*Exposición de 20 años*	*Exposición de 45 años*
PEL previo:	52	43-198	101-351
	20	17-83	41-164
	10	9-43	21-86
Nuevo PEL:	5.0	4.3-22	10-45
	1.0	0.85-4.4	2.1-9.1
	0.5	0.43-2.2	1.1-4.6
	0.25	0.21-1.1	0.53-2.3

Los trabajadores expuestos a concentraciones de Cr(VI) menores que el nuevo PEL y para períodos de tiempo más cortos también pueden tener riesgo de cáncer excesivo significativo. Los estimados de riesgo de la agencia son aproximadamente proporcionales a la duración para cualquier concentración de exposición dada. El riesgo estimado de los trabajadores expuestos a cualquier concentración fija durante 10 años es de aproximadamente la mitad del riesgo de los trabajadores durante 20 años; el riesgo de una exposición durante cinco años es cerca de un cuarto del riesgo durante 20 años. Por ejemplo, aproximadamente de 11 a 55 de cada 1000 trabajadores expuestos al PEL previo durante cinco años se espera que desarrollen cáncer pulmonar como resultado de su exposición. Aquellos expuestos a 10 μg/m³ Cr(VI) durante 5 años tienen un riesgo excesivo estimado de aproximadamente 2-12 muertes por cáncer por cada 1000 trabajadores. Por lo tanto no sólo los trabajadores expuestos por muchos años a altos niveles tienen un riesgo de cáncer significativo bajo la antigua norma; aún los trabajadores expuestos durante períodos más cortos a niveles por debajo del PEL previo se encuentran bajo un riesgo significativo, y se beneficiarán con la implementación del nuevo PEL.

Para demostrar aún más un riesgo significativo, OSHA compara el riesgo de actuales exposiciones permisibles de Cr(VI) a riesgos encontrados a través de una amplia variedad de ocupaciones. La Agencia ha utilizado similares comparaciones de riesgos ocupacionales en la determinación de riesgo significativo para normas de substancias específicas promulgadas desde la decisión de benceno. Este acercamiento está sustentado con evidencia en el expediente legislativo que la intención del Congreso es que la Agencia reglamente riesgos ocupacionales inaceptablemente severos y no "establecer una utopía libre de riesgo alguno" (116 Cong. Rec. 37614 (1970), Leg. Hist 480), o para contemplar riesgos comparables a los que existen en virtualmente toda ocupación o lugar de trabajo. También es consistente con la Sección 6(g) de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional, que indica:

> Al determinar la prioridad para establecer normas bajo esta sección, el Secretario debe atender debidamente la urgencia de la necesidad de normas mandatorias de seguridad y salud para industrias, gremios, oficios, ocupaciones, negocios, lugares de trabajo o ambientes de trabajo particulares.

Los índices de lesiones fatales para la mayoría de las industrias y ocupaciones en Estados Unidos pueden obtenerse a través de datos recopilados por el Negociado de Estadísticas Laborales. La Tabla VII-2 indica índices anuales promedio de muerte por cada 1000 empleados para varias industrias entre 1992 y 2001, así como muertes proyectadas por cada 1000 empleados para períodos de 20 y 45 años a base de estos índices anuales (Ex. 35-305). Mientras que es difícil comparar índices agregados de mortandad de manera significativa a los riesgos estimados en la evaluación cuantitativa de riesgos para Cr(VI), que se enfocan en un riesgo específico (exposición por inhalación a Cr(VI)) y resultado de salud (cáncer pulmonar), estos índices proveen un marco

útil de referencia para considerar el riesgo de la inhalación de Cr(VI). Las exposiciones regulares a altos niveles, incluyendo el PEL previo de 52 μg/m^3 Cr(VI), se espera que causen significativamente más muertes por cada 1000 trabajadores por cáncer pulmonar de las que resultarían por lesiones ocupacionales en gran parte de la industria privada. Bajo el nuevo PEL de 5 μg/m^3 Cr(VI) la escala estimada de la Agencia sobre la mortandad excesiva por cáncer pulmonar se traslapa con el riesgo de muerte para la minería y se acerca a la de construcción, pero aún sobrepasa claramente el riesgo en industrias de menor riesgo como la manufactura.

Tabla VII-2: Lesiones fatales por cada 1000 empleados, por industria

	Sobre un año	*Sobre 20 años*	*Sobre 45 años*
Toda la industria privada:	0.06	1.1	2.5
Minería de carbón:	0.41	8.3	18.6
Minería (General):	0.27	5.5	12.3
Construcción:	0.19	3.9	8.7
Manufactura:	0.04	0.8	1.8
Comercio al por mayor:	0.04	0.8	1.7
Comercio al detal:	0.03	0.6	1.4
Finanzas, Seguros y Bienes Raíces:	0.02	0.3	0.7
Servicios de salud:	0.01	0.2	0.4

Debido a que hay poca información disponible sobre la incidencia de cáncer ocupacional, el riesgo por la exposición a Cr(VI) no puede compararse con los riesgos en general por otros carcinogénicos en el lugar de trabajo. Sin embargo, las evaluaciones de riesgo previas de OSHA prveen estimados de riesgo de la exposición a ciertos carcinogénicos. Estas evaluaciones de riesgo, al igual que la actual evaluación de Cr(VI), se basó en datos sobre animales o humanos de razonable o alta calidad y utilizaron la mejor información disponible en ese entonces. La Tabla VII-3 indica los mejores estimados de la Agencia del riesgo de cáncer por la exposición ocupacional durante 45 años a varios carcinogénicos, según publicados en los preámbulos de las reglas finales promulgadas desde la decisión de benceno en 1980.

Tabla VII-3: Estimados de riesgo selectos de OSHA
(Casos excesivos de cáncer por cada 1000 trabajadores)

Norma	*Riesgo bajo el PEL previo*	*Riesgo bajo el nuevo PEL*	*Fecha del Federal Register*
Óxido etilénico	63-109 por cada 1000	1.2-2.3 por cada 1000	22 de junio, 1984
Asbesto	69 por cada 1000	6.7 por cada 1000	20 de junio, 1986
Benceno	95 por cada 1000	10 por cada 1000	11 de septiembre, 1987
Formaldehído	0.43-18.9 por cada 1000*	.0056-2.64 por cada 1000*	4 de diciembre, 1987
Metilenedianilina	6-30 por cada 1000*	0.8 por cada 1000	10 de agosto, 1992
Cadmio	58-157 por cada 1000	3-15 por cada 1000	14 de septiembre, 1992
1,3-Butadieno	11.2-59.4 por cada 1000	1.3-8.1 por cada 1000	4 de noviembre, 1996
Cloruro metílico	126 por cada 1000	3.6 por cada 1000	10 de enero, 1997
Cromo VI	101-351 por cada 1000	10-45 por cada 1000	2006

* La escala se basa en un estimado de máxima probabilidad (0.43, .0056) y un límite superior de confiabilidad de 95% (18.9, 2.64)
** Ninguna norma anterior; el riesgo informado se basa en exposiciones estimadas al momento de la reglamentación

El estimado de riesgo de Cr(VI) bajo el PEL previo es mayor que muchos riesgos que la Agencia ha encontrado que son significativos en reglas previas (Tabla VII-3, "Riesgo bajo el PEL previo"). El riesgo estimado de una exposición ocupacional vitalicia a Cr(VI) bajo el nuevo PEL es 10-45

muertes excesivas por cáncer pulmonar por cada 1,000 trabajadores, una escala que traslapa los riesgos estimados por la exposición bajo los PELs actuales para benceno y cadmio (Tabla VII-3, "Riesgo bajo el PEL nuevo").

A base de los resultados de la evaluación cuantitativa de riesgos, la guía del Tribunal Supremo sobre riesgos aceptables, comparación con los índices de muerte ocupacional en varias industrias, y la comparación con estimados de riesgo de cáncer desarrollados en reglas previas, OSHA encuentra que el riesgo de cáncer pulmonar que recae sobre los trabajadores bajo el nivel permisible previo de exposición ocupacional a Cr(VI) es significativo. Se espera que el nuevo PEL de 5 reduzca significativamente los riesgos a los trabajadores en ocupaciones expuestas a Cr(VI) (en cerca de 8 a 10 veces). OSHA encontró también que las ulceraciones en el tejido nasal y perforaciones en el tabique nasal pueden ocurrir bajo condiciones de exposición permitidas por el PEL previo que conducen a un riesgo adicional de salud más allá del significante riesgo de cáncer pulmonar presente. La reducción del PEL de Cr(VI) de 52 $\mu g/m^3$ a 5 $\mu g/m^3$ se espera que reduzca significativamente el riesgo de los trabajadores de daños al tejido nasal. En cuanto a los efectos dérmicos de la exposición a Cr(VI), OSHA cree que el suministro de vestimenta de protección adecuada y el acatamiento de las prácticas de higiene estipuladas servirá para proteger a los trabajadores contra el riesgo de desmejoramiento de la piel inducido por Cr(VI).

VIII. Resumen del Análisis económico final y análisis de flexibilidad reglamentaria

A. Introducción

El Análisis económico final y análisis de flexibilidad reglamentaria (FEA) de OSHA contempla asuntos relacionados con los costos, beneficios, viabilidad tecnológica y económica e impactos económicos (incluyendo los impactos sobre los pequeños negocios) de la regla de exposición ocupacional a cromo hexavalente de la Agencia. Todo el análisis económico final y de flexibilidad reglamentaria se ha colocado en el acta como Ex. 49. El análisis también evalúa alternativas que fueron consideradas por la agencia antes de adoptar la regla final. Esta regla es una regla económicamente significativa bajo la Sección 3(f)(1) de la Orden Ejecutiva 12866 y ha sido revisada por la Oficina de Información y Asuntos Reglamentarios en la Oficina de Gerencia y Presupuesto, según lo requiere la orden ejecutiva. El propósito de este análisis económico final y de flexibilidad reglamentaria es:

- Identificar los establecimientos e industrias potencialmente afectadas por la regla final;
- Estimar exposiciones actuales y los métodos tecnológicamente viables para controlar estas exposiciones;
- Estimar los beneficios de la regla en términos de la reducción del cáncer pulmonar y dermatosis que lograrán los patronos al cumplir con la norma;
- Evaluar los costos e impactos económicos que los establecimientos en la comunidad reglamentada incurrirán para lograr el cumplimiento con la norma final;
- Determinar la viabilidad económica de la regla para las industrias afectadas; y
- Evaluar las principales alternativas reglamentadoras a la regla final que OSHA ha considerado.

El análisis económico final completo contiene los siguientes capítulos:

Capítulo I. Introducción
Capítulo II. Perfil industrial

Capítulo III. Viabilidad tecnológica
Capítulo IV. Costos de cumplimiento
Capítulo V. Impactos económicos
Capítulo VI. Beneficios y beneficios netos
Capítulo VII. Análisis final de flexibilidad reglamentaria
Capítulo VIII. Impactos ambientales
Capítulo IX. Evaluación de la necesidad de reglamentación

Estos capítulos se resumen en las Secciones B a la H de este resumen de preámbulo.

B. Introducción y perfil industrial (Capítulos I y II)

La norma final de exposición ocupacional a cromo hexavalante fue desarrollada por OSHA en respuesta a la evidencia de que la exposición ocupacional a Cr(VI) representa un riesgo significativo de cáncer pulmonar, ulceraciones y perforaciones del tabique nasal y dermatosis. La exposición a Cr(VI) también puede resultar en asma. Para proteger a los trabajadores expuestos contra estos efectos, OSHA ha establecido un límite de exposición permisible (PEL) de 5 $\mu g/m^3$ medido como un promedio calculado en un período de ocho horas. OSHA también examinó PELs alternos que varían de 20 $\mu g/m^3$ a 0.25 $\mu g/m^3$ medidos como promedios calculados en un período de ocho horas.

Las normas finales de OSHA de exposición ocupacional a Cr(VI) son similares en formato y contenido a otras normas de salud de OSHA promulgadas bajo la Sección 6(b)(5) de la Ley. Además de establecer PELs, la regla final requiere a los patronos:

- Monitorear la exposición de los empleados (aunque permitiendo un acercamiento del monitoreo orientado hacia el desempeño);
- Establecer áreas reglamentadas donde se espera razonablemente que las exposiciones sobrepasen el PEL (excepto en astilleros y la construcción);
- Implementar controles de prácticas de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir las exposiciones de los empleados a Cr(VI);
- Proveer protección respiratoria para complementar controles de ingeniería y prácticas de trabajo donde tales controles no sean viables, donde tales controles sean insuficientes para cumplir con el PEL, o durante emergencias;
- Proveer otra vestimenta y equipo de protección según sea necesario para la protección dérmica;
- Tener disponibles facilidades de higiene industrial (estaciones de lavado de manos) en algunas situaciones;
- Proveer vigilancia médica cuando los empleados estén expuestos sobre el nivel de acción durante 30 días o más;
- Adiestrar a los trabajadores sobre los riesgos de Cr(VI) (incluyendo elementos ya requeridos por la norma de comunicación de riesgos de OSHA); y
- Conservar expedientes relacionados con la norma.

El contenido de las normas y las razones para emitir normas separadas para la industria general, la construcción y el empleo en astilleros se discuten más ampliamente en la Sección de resumen y explicación de este preámbulo.

El Capítulo II de todo el FEA describe los usos de Cr(VI) y las industrias donde tales usos ocurren. Las exposiciones de los empleados se definen en términos de "grupos de aplicación", i.e., grupos de compañías donde los empleados están expuestos a Cr(VI) cuando llevan a cabo una función en particular. Esta metodología es apropiada para la exposición a Cr(VI) donde un químico ampliamente utilizado como el cromo puede resultar en exposiciones en muchos tipos de compañías en muchas industrias, pero los procesos utilizados, las exposiciones generadas y los controles necesarios para lograr el cumplimiento pueden ser los mismos. Por ejemplo, debido a que un tipo dado de soldadura produce exposiones a Cr(VI) que son esencialmente los mismos, irrespectivamente de que la soldadura ocurra en un barco, en un proyecto de construcción, como parte de un proceso de manufactura o como parte de un proceso de reparación, es pertinente analizar tales procesos como un grupo. Sin embargo, los análisis de OSHA sobre costos y viabilidad económica reflejan el hecho de que los controles de referencia, la facilidad de implementar disposiciones complementarias y la situación económica del patrono pueden diferir dentro de diferentes industrias en un grupo de aplicación.

Las fuentes más comunes de exposición ocupacional a Cr(VI), además de la producción y uso de metal cromo y aleaciones de metal cromo, son el enchapado galvanizado de cromo; soldadura de metales que contienen cromo, particularmente acero inoxidable u otros aceros altos en cromo o con revestimientos de cromo; y la producción y uso de compuestos que contienen Cr(VI), particularmente pigmentos de Cr(VI), pero también catalizadores de Cr(VI), ácido crómico y la producción de pesticidas que contienen cromo.

Algunas industrias están viendo una reducción marcada en el uso de cromo. Sin embargo, muchas de las industrias que están viendo una reducción marcada tienen un pequeño número de empleados o tienen niveles bajos de exposición (e.g., ebanistería, manufactureros de tinta de imprenta e impresos). En el caso del cromato de plomo en la producción de pigmentos, las fuentes de OSHA indican que ya no hay producción local que contenga cromatos de plomo. Por lo tanto, esta tendencia ha sido reconocida en el FEA. Las actividades de pintura en la industria general involucran primordialemente la aplicación de revestimientos de cromato de estroncio a piezas aeroespaciales; es probable que estas exposiciones continúen en el futuro previsible. Similarmente, la remoción de pinturas de cromato de plomo en la construcción y lo marítimo es probable que presente riesgos ocupacionales durante muchos años.

En los grupos de aplicación donde las exposiciones eran particularmente significativas, tanto en términos del tamaño de la fuerza laboral, como en los niveles de exposición—notablemente en el enchapado galvanizado y las soldaduras—OSHA anticipa muy poca reducción en las exposiciones a cromo hexavalente debido al bajo potencial de sustitución en el futuro previsible.

OSHA ha hecho una serie de cambios al perfil industrial de los grupos de aplicación como resultado de comentarios sobre la regla propuesta. Entre los más importantes están:

- Adiciones al grupo de aplicación de enchapado galvanizado para incluir procesos como la conversión de cromo, que no se consideraban al momento de la propuesta;
- Adiciones al grupo de aplicación de pintura para cubrir usuarios en la parte inferior de la cadena de distribución, particularmente los talleres de reparación automotriz y pintura de construcción en vías de tránsito;
- Adiciones a la manufactura de vidrios para cubrir las industrias de fibra de vidrio, vidrio plano y envases de vidrio;
- Adición a la industria de las forjaduras;

- Adición a la industria del concreto premezclado;
- Adiciones al grupo de aplicación de soldaduras para incluir soldaduras en acero bajo en cromo y aumentar el número estimado de trabajadores expuestos en el sector marítimo; y
- Una división más cuidadosa de las muchas diferentes industrias en donde el enchapado galvanizado, las soldaduras y la pintura pueden aparecer como aplicaciones.

La Tabla VIII-1 indica los grupos de aplicación analizados en el FEA de OSHA, así como las industrias en cada grupo de aplicación, y para cada uno provee el número de establecimientos afectados, el número de empleados que trabajan en esos establecimientos, el número de entidades (compañías o gobiernos) (compañías o gobiernos) que se ajusta a los criterios de pequeños negocios de SBA para la industria y el número de empleados en esas compañías. (La tabla indica datos para tanto los establecimientos y entidades—definidos como compañías o gobiernos. Una entidad puede ser propietaria de más de un establecimiento). La tabla también muestra los ingresos de establecimientos y entidades afectadas, actualizados para reflejar datos del 2002. (Esta tabla provee los datos disponibles más recientes al momento de que se produjera este análisis.) Como se muestra en la tabla, existe un total de 52,000 establecimientos afectados por la norma final.

Varios tipos de aplicaciones de soldadura representan el mayor número de establecimientos y de empleados afectados por la norma final.

BILLING CODE 4510-26-P