

El estudio Takenaka se desarrolló de un estudio piloto por Herring et al (Ex. 4-04). En el estudio, 10 ratas fueron expuestas a aerosoles de cloruro de cadmio por 18 meses con una concentración nominal de cadmio de $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Los animales fueron sacrificados al terminar la exposición y se observó cuatro carcinomas y un adenocarcinoma.

Los resultados de un estudio de instilaciones intratraqueales de óxido de cadmio son más equívocas. En un estudio de ratas macho Fisher-44, Sanders y Mahaffey no hallaron evidencia de carcinomas pulmonares inducidos por cadmio, pero sí observaron una incidencia aumentada de fibroadenomas mamarios (Ex. 4-61). En ese estudio, a tres grupos de ratas se administró instilaciones intratraqueales de $25 \mu\text{g}$ de óxido de cadmio. Cuarenta y ocho ratas recibieron un tratamiento a los 70 días de edad, 46 ratas recibieron dos tratamientos a los 70 y 100 días de edad para una dosis total de $50 \mu\text{g}$ de óxido de cadmio; y 50 ratas recibieron tres tratamientos a los 70, 100 y 130 días para una dosis total de $75 \mu\text{g}$ de óxido de cadmio. Cuarenta y seis ratas que sirvieron como controles recibieron una instalación intratraqueal de 0.9% de solución de cloruro de sodio.

La incidencia observada de fibroadenomas mamarios fue 3/45 (7%) en los controles, 7/44 (16%) en el grupo de dosis baja, 5/41 (12%) en el grupo de dosis mediana, y 11/48 (23%) en el grupo de dosis alta. Usando la Prueba Exacta Fisher, sólo el grupo de dosis alta tenía una incidencia significativamente elevada sobre la incidencia en los controles ($p = .027$). Dos adenocarcinomas (5%) del pulmón fueron observados en el grupo de la dosis mediana. El número promedio de tumores por rata con tumor fueron 1.4, 1.5, 1.6, y 1.8 para el grupo de control, dosis baja, dosis mediana, y dosis alta respectivamente. Los autores informaron que esta diferencia era significativa ($p = .044$) en la prueba cuadrado-chi para independencia entre el número de tumores y grupos de tratamiento. Se halló que ligeramente más ratas en el grupo de control no tenían tumores (16%) que las ratas tratadas (5 a 7%).

Evidencia adicional de la carcinogenicidad del cadmio inhalado está provista por los resultados de un bioestudio a largo término por Oldiges et al (Exs. 12-1ih, 12-10h, y 12-35). En este estudio, grupos de 20 ratas Wistar machos y hembras fueron expuestos a concentraciones de cloruro de cadmio a $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ o $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$, concentraciones de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ o $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de polvos de óxido de cadmio, emanaciones de óxido de cadmio en concentraciones de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ o $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$, de sulfato de cadmio en concentraciones de $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $270 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $810 \mu\text{g}/\text{m}^3$, o $2430 \mu\text{g}/\text{m}^3$, o una combinación polvos de óxido de cadmio y óxido de zinc en concentraciones de 30 y $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ respectivamente o 90 y $900 \mu\text{g}/\text{m}^3$ respectivamente. Veinte ratas macho y 20 hembras sirvieron de controles.

La mayoría de los grupos de animales estuvieron expuestos por 22 horas por día por siete días a la semana. Para cada uno de estos grupos, la exposición continuó por 18 meses o hasta que 25% del grupo se hubiera muerto. Otros grupos de animales fueron expuestos a su compuesto de cadmio por 40 horas por semana por seis meses. Este protocolo de exposición más corto fue elegido para determinar si un período de exposición breve induciría a tumores pulmonares primarios. Los grupos de animales fueron seguidos hasta el 31er mes del estudio, o hasta que 75% del grupo había muerto. En muchas de las concentraciones de exposición las dosis resultaron demasiado

tóxicas y muchos animales no sobrevivieron los 31 meses del estudio. Los resultados preliminares de este estudio están presentados en la Tabla V-22. Los tumores primarios observados en estas ratas fueron adenomas bronquio-alveolares, adenocarcinomas, y tumores de célula escamosa.

TABLA V-22.- Incidencia de tumores pulmonares primarios en ratas Wistar machos y hembras expuestos a cuatro compuestos de cadmio

Exposure ^c	Dose (µg/m ³)	Sexo	Exposición por meses	Estudio por meses ^b	Incidencia de tumor en el pulmón
Controles.....	M	3,1313e+67	0/20
		F		0/20
Cadmium.....	30	M	18		15/20
Chloride.....	30	F	18		13/18
Cadmium.....	90	M	6		11/20
Chloride.....	90	F	6		3/18
Cadmium.....	90	M	14		11/20
Sulfate.....	90	F	18		18/20
Cadmium.....	90	M	18		17/20
Sulfide.....	90	F	18		15/10
Cadmium.....	270	M	16		14/19
Sulfide.....	270	F	16		16/19
Cadmium.....	810	M	7		11/20
Sulfide.....	810	F	10		13/20
Cadmium.....	2430	M	4		7/16
Sulfide.....	2430	F	3		6/19
Cadmium.....	^D 270	M	6		3/20
Sulfide.....	^D 270	F	6		3/20
Cadmium.....	30	M	18		15/20
Oxide Dust.....	30	F	18		15/20
Cadmium.....	90	M	7		9/17
Oxide Dust.....	90	F	11		11/16
Cadmium.....	^D 90	M	6		4/20
Oxide Dust.....	^D 90	F	6		3/20
Cadmium.....	^E 30	M	18		13/28
Oxide Dust.....	^E 30	F	18		12/20
Cadmium.....	10	M	18		0/19
Oxide Fume.....	10	F	18		0/19
Cadmium.....	30	M	18		3/19
Oxide Fume.....	30	F	18		4/17
Cadmium Oxide ad Zinc Oxide Dust.....	^F 30/300	M	18		0/20
		F	18		0/20
Cadmium Oxide ad Zinc Oxide Dust.....	^F 90/900	M	18		8/20
		F	18		7/20

^A El protocolo de estudio mandaba de 6 a 18 meses de exposición, pero fue terminado cuando 25% de los animales de un grupo murió.

^B Meses de estudio incluye meses de exposición. Todos los animales de un grupo fueron sacrificados cuando la mortalidad en ese grupo excedía el 75%.

^C La incidencia es el número de animales con al menos un tumor primario dividido por el número de animales en riesgo. Los tumores pulmonares primarios son adenomas bronquio-pulmonares, adenocarcinomas, y tumores de células escamosas.

^D La exposición fue 40 horas por semana.

^E Se alimentó a las ratas con una dieta baja en zinc.

^F La dosis fue 30 mg/m³ de cadmio y 300 µg/m³ de zinc o 90 µg/m³ de cadmio y 900 µg/m³ de zinc.

Los índices de mortalidad extremadamente altos parece hacer este estudio poco apropiado para avalúo cuantitativo del riesgo asociado con cada uno de los compuestos de cadmio estudiados o para avalar su potencia carcinogénica relativa. Los resultados del estudio indican, sin embargo, que aunque el polvo de oxido de zinc puede mitigar el potencial carcinogénico de dosis mas bajas

de óxido de cadmio, cada uno de los compuestos de cadmio sólo es carcinogénico en animales expuestos a estos niveles mediante inhalación.

En un estudio de inhalación por Heinrich (Ex. 12-42), cricetos sirios dorados machos y hembras y ratones hembra fueron expuestos a cloruro de cadmio, sulfato de cadmio, óxido de cadmio, o sulfito de cadmio usando concentraciones de exposición entre 10 y 270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ por 19 horas al día, cinco días a la semana, por 50-70 semanas. Un abstracto de dicho estudio ha informado que no se observó aumento significativo en índice de tumores pulmonares relacionados con cadmio en alguna de las especies. Sin embargo, los datos experimentales completos no fueron incluidos.

Ha habido numerosos estudios que envuelven la inyección subcutánea o intramuscular de cadmio en ratas y ratones. El "Updated Mutagenicity and Carcinogenicity Assessment of Cadmium" de la Agencia de Protección Ambiental de EEUU presenta un sumario de muchos de estos estudios (Ex. 4-4, p.62-64).

Un corto sumario de varios de estos estudios está provisto en la siguiente sección. Varios estudios han fallado en demostrar un efecto carcinogénico del cadmio. En una serie de estudios, se administró a ratas y ratones 5 ppm de acetato u oxalato de cadmio en agua de beber durante sus vidas (Ex. 8-308; 8-121; 8-196). Comparado con los controles, no hubo diferencias significativas en la incidencia de tumores en animales tratados con cadmio, aunque la mortalidad fue aumentada en ratas y ratones machos. En un estudio de cambios prostáticos debidos a cadmio, Levy et al. (Ex. 8-194) trató ratas mediante inyección subcutánea de sulfato de cadmio en el flanco una vez a la semana por dos años en dosis de 0.2, 0.1 y 0.05 mg. Se vio una baja incidencia de sarcomata en el sitio de la inyección en los grupos tratados. Levy declaró que el hallazgo no era inesperado, habiendo sido previamente informado por Haddow et al., en 1964 Kazanttis, en 1963 y health et al. en el 1962 (Ex. 8-117). No se vio cambios neoplásticos en la glándula prostática y no hubo aumento relacionado con tratamiento en la incidencia de neoplasmas en otros sitios.

En dos estudios nuevos a adicional a posteriores del efecto del cadmio sobre la glándula prostática por Levy et al. (Ex. 8-034; 8-117), ratones y ratas fueron tratados con sulfato de cadmio por instalación gástrica. Los regímenes de dosis fueron 0.35, 0.18, y 0.087 mg/kg peso de cuerpo una vez a la semana por dos años para ratas y 1.75, 0.88, y 0.44 mg/kg peso de cuerpo una vez a la semana por 18 meses para ratones. Los regímenes de dosis concurrentes de controles de ratas y ratones se corrieron usando instalaciones gástricas de cantidades equivalentes de agua destilada. En ninguno de los estudios se vio lesiones neoplásticas de la próstata o tracto urinario. Los tumores vistos en otros órganos no podían estar relacionados con el tratamiento de cadmio.

Lozier (Ex. 8-643) trató ratas con cloruro de cadmio en la dieta por dos años en dosis de 1, 3, 10, y 50 ppm. Se usó cincuenta ratas macho y cincuenta ratas hembra para cada nivel; 100 ratas de cada sexo sirvieron como controles concurrente. El tratamiento de cadmio no fue asociado con un aumento en la incidencia de número total de tumores o cualquier tipo específico de neoplasia.

Otros estudios (Exs. 4-55; 4-57; 8-253) muestran que la inyección de metal de cadmio o ciertas sales de cadmio producen sarcomas en el sitio de la inyección así como tumores intersticiales y de

la célula de Leydig de los testículos en animales experimentales. La administración simultánea de zinc y cadmio ha sido hallada que reduce la incidencia de tumores testiculares inducidos por cadmio (Ex. 8-253). Para una discusión de estos estudios, por favor, véase Elinder (Ex. 8-086B p.206).

OSHA no ha dependido de los estudios de inyección o perorales para avalar el riesgo carcinogénico, ni sobre la data preliminar sobre inhalación. Las razones para esto se exponen a continuación en la sección de Significado de Riesgo del preámbulo.

OSHA dependió, en parte, de la revisión por la Agencia Internacional para Investigación sobre el Cáncer [(IARC) Ex. 8-656] usando los criterios de IARC para categorizar datos de animales. IARC establece que el CdCl₂, CdO, CdSO₄, y CdS producen sarcomas locales en ratas siguiente a inyección. El CdCl₂ y CdSO₄ produjeron tumores testiculares en ratones y ratas después de la administración subcutánea. IARC concluyó que los datos sobre animales son "suficientes", esto es, que se ha establecido una relación causal entre exposiciones a cadmio y una incidencia aumentada de neoplasmas malignos o una combinación de neoplasmas benignos y malignos en dos o mas especies o en dos o mas estudios independientes en una especie. IARC clasifica el cadmio como un probable carcinógeno humano porque es biológicamente plausible y prudente considerar agentes para los cuales haya evidencia animal "suficiente" de carcinogenicidad como si presentaran un riesgo carcinogénico a humanos. OSHA recibió varios comentarios sobre el estudio por Takenaka et al., y sobre el estudio por Oldiges et al., que han sido discutidos en la sección sobre avalúo de riesgo cuantitativo. Sin embargo, OSHA recibió comentarios substanciales sobre el asunto de la fotodescomposición en el estudio por Oldiges et al., el cual fue subsiguientemente re-publicado por Glaser et al. con esencialmente los mismos datos, basado sobre los mismos experimentos. Estos comentarios están discutidos a continuación.

2. La carcinogenicidad de los pigmentos de cadmio

DCMA ha sometido comentarios de que no hay evidencia de que los pigmentos de cadmio per se, sean carcinógenos y aún si hubieran de considerarse carcinogénicos, son menos potentes como carcinógenos. Estos argumentos están basados sobre la opinión de que la carcinogenicidad del pigmento sulfito de cadmio (CdS) según administrado en el estudio de inhalación crónica por ratas por Oldiges et al. fue el resultado de que CdS sufriera fotodescomposición a sulfato de cadmio (CdSO₄), siendo el último compuesto responsable de los cánceres observados en los animales experimentales. Segundo, el DCMA arguyó que aún si se determinara que son los pigmentos de cadmio carcinogénicos, estos son menos potentes como carcinógenos que las formas mas solubles de cadmio tales como CdCl₂ y CdSO₄ porque son menos solubles y por lo tanto menos bioaccesibles en tejido humano. DCMA señala que hay aplicaciones donde los pigmentos de cadmio son la única fuente de exposición a cadmio y que en esas situaciones debería darse a los pigmentos de cadmio un límite de exposición permisible diferente de otros compuestos de cadmio (Ex. 144-20).

DCMA pidió que OSHA reabriera el expediente en la reglamentación de cadmio sobre el asunto de la toxicidad y la carcinogenicidad de los pigmentos de cadmio para darle a DCMA la oportunidad

de contrainterrogar a los testigos de OSHA sobre este asunto (Ex. 144-20). OSHA reabrió el expediente para recibir los resultados de nuevos estudios y comentarios sobre estos estudios y para permitir a las partes interesadas comentar sobre las opiniones del Dr. Oberdöster y el Dr. Heinrich, a quienes OSHA pidió que discutieran el asunto de la carcinogenicidad de los pigmentos de cadmio.

[El Dr. Oberdöster es en la actualidad Profesor de Toxicología en la Universidad de Rochester y antes del Instituto Fraunhofer de Investigación de Toxicología y Aerosol en Alemania, donde los estudios de carcinogenicidad de compuestos de cadmio y algunos estudios de la fotodescomposición del CdS fueron conducidos. El Dr. Heinrich es un toxicólogo con el Instituto Fraunhofer de Investigación de Toxicología y Aerosol en Hannover, Alemania.] OSHA denegó una petición de comenzar una serie nueva de vistas sobre el asunto de la carcinogenicidad de los pigmentos de cadmio. OSHA ha considerado todos los comentarios recibidos durante el período en que se abrió el expediente. OSHA también consideró todos los comentarios recibidos antes de que se reabriera el expediente.

Para información de trasfondo, una sustancia es definida como un pigmento de cadmio, si (1) el cadmio contenido está químicamente ligado a azufre (CdS) o selenio (CdSSe) (Sic), y (2) es usado como colorante, y (3) contiene menos de 0.1% de cadmio ácido extractible, según determinado por el método de extracción EN-71 (DCMA Ex. 120). "Solubilidad" es el proceso mediante el cual una sustancia es disuelta en otra. Algunos compuestos de cadmio, como el óxido de cadmio (CdO) y el sulfato de cadmio (CdS), son casi insolubles en agua, mientras que el cloruro de cadmio (CdCl₂) es altamente soluble en agua. El CdO, por otra parte, aunque es insoluble en agua, es altamente soluble en los pulmones (Ex. 142). En adición al medio en el cual una sustancia pueda ser disuelta, la solubilidad también depende de la forma del material que esté siendo disuelto. Por ejemplo, las partículas finamente divididas, debido a su mayor área de superficie/radio de masa son más solubles que las partículas más grandes (Ex. 152). Los compuestos más solubles pueden ser más bioaccesibles y así más tóxicos que los compuestos menos solubles, pero la bioactividad también puede estar relacionada a propiedades mecánicas y de superficie (por ejemplo, fibras, SiO₂). La "bioaccesibilidad" del cadmio se refiere al grado al cual el cadmio se hace accesible al tejido blanco después de la exposición.

Según presentado en la propuesta de OSHA, los datos de los estudios de Takenaka et al. y Oldiges et al. sugieren que todos los compuestos de cadmio administrados por inhalación demostraron una respuesta carcinogénica cuantitativa y cualitativa similar. Sin embargo, durante la vista de OSHA, se trajo el asunto de que la respuesta de cáncer resultante de la exposición por inhalación de CdS a ratas Wistar en el estudio de Oldiges et al. (1989) puede haber sido el resultado de la fotodescomposición del CdS a sulfato de cadmio, este último causante de cáncer pulmonar (Ex. 8-694-D). [Nota: Virtualmente el mismo estudio fue publicado en 1989 por Oldiges et al. (Ex. 8-694) y en 1990 por Glaser et al. (Ex. 8-694-B). En esta sección del preámbulo, el estudio de inhalación crónica por ratas para carcinogenicidad de cuatro compuestos de cadmio se hará referencia como el estudio Oldiges et al. (Ex. 8-694-D).]

Basado sobre los resultados preliminares en su laboratorio, el Sr. Leonard Ulicny de SCM Chemicals sugirió que las partículas del pigmento de CdS en la suspensión acuosa usada en el estudio de Oldiges et al. pudiera haber sido solubilizado bajo la influencia de luz (fotodescomposición). Así, OSHA reabrió el sumario para recibir comentarios sobre el asunto de la fotodescomposición del CdS en el estudio de Oldiges et al. y el rol que puede haber tenido en la respuesta carcinógena observada en el estudio. Si sólo la completa solubilización de los pigmentos de cadmio y la formación de Cd⁺⁺ iónico es responsable de la carcinogenicidad de estos compuestos, los resultados del estudio Oldiges et al. para CdS necesitan reconsiderarse en términos de la respuesta carcinogénica observada en los animales. Si, de otra parte, un efecto particulado tóxico intrínseco contribuye también al efecto carcinogénico de los pigmentos de cadmio tales como el CdS, entonces la solubilidad in vivo puede no ser un buen indicador de la potencia carcinogénica.

Los datos de varios estudios relacionados con insolubilidad, estabilidad e ionización del CdS fueron sometidos al expediente. Los datos indican que bajo las condiciones apropiadas de luz y suspensión acuosa de CdS, el CdS se descompone y forma sulfato de cadmio (CdSO₄), y el porcentaje de CdS ionizado bajo tales condiciones depende de la concentración de CdS en la suspensión acuosa y la intensidad de la luz presente.

El Sr. Ulicny primero trajo el asunto de que las partículas de CdS en suspensión pueden ser solubilizadas bajo la influencia de la luz (fotodescomposición) basado en los resultados preliminares en su laboratorio. El llevó a cabo un estudio de solubilidad del CdS en suspensión acuosa bajo condiciones de alumbrado de 1000 lux por alrededor de una semana. Gagliardi y Ulicny (1990) presentaron resultados detallados de sus experimentos in vitro (Ex. 144-1) y cuestionaron la validez de la respuesta carcinogénica observada en ratas expuestas a CdS en el estudio de Oldiges et al. ya que una fracción significativa de CdS pudiera haber sido solubilizada a CdSO₄ soluble. Ellos se refirieron a la fotodescomposición o foto-oxidación del CdS como habiendo ocurrido bajo condiciones similares en el estudio de Oldiges et al. Sin embargo, no se proveyó evidencia al tiempo de la vista de cadmio de que tal fotodescomposición pudiera ocurrir bajo las condiciones de bajo alumbrado que estaban presentes en el estudio de inhalación de Oldiges et al. (aproximadamente 50 Lux por 12 horas/día solamente).

La fotodescomposición del CdS fue estudiada subsiguientemente por Glaser et al. en 1991 (Ex. L-140-14). Ellos replicaron el procedimiento de generación de aerosol empleado en el estudio de inhalación a largo término por Oldiges et al. (1989), siendo la única excepción que el tipo de CdS usado por Glaser et al. era ligeramente diferente del que se usó en el estudio de cáncer de Oldiges et al. (Ex. 8-694-D). El estudio de inhalación por ratas había sido realizado con CdS tipo E que consistía de 77.1% Cd, 22.0% S, 0.024% y 0.64% BaSO₄, mientras que el estudio de solubilidad se usó el tipo de CdS E1, consistente en 76.5% Cd, 22.2% S, 0.14% Zn, y 0.8% BaSO₄. La solubilidad de acuerdo a DIN53770 fue ligeramente diferente, siendo 0.07% para el tipo E y 0.04% para el tipo E1, y también el área de superficie específica fue 11.8 m²/g para el tipo E y 8.7 m²/g para el tipo E1. El tipo E y el E1 habían sido manufacturados por el mismo proceso y el mismo productor, Bayer AG, R.F. de Alemania, pero fueron tomados de diferentes hornadas. El

Dr. Oberdoster declaró que las diferencias psicoquímicas muy pequeñas entre los dos tipos debieran ser irrelevantes en lo que concierne a efectos biológicos (Ex. 141).

En el estudio de solubilidad por Glaser et al., el aerosol de CdS fue generado de dos diferentes concentraciones de la suspensión, i.e., 0.38 mg/ml Cd y 1.25 mg/ml. Estas concentraciones de suspensión de CdS fueron usadas para generar concentraciones de aerosol de 90 y 270 ug por m³ en el estudio de inhalación por ratas a largo término. Los aerosoles fueron generados mediante pisteros de atomizador con ciclona adheridas para eliminar las partículas mas grandes. El volumen que fue usado diariamente para generar el aerosol fue añadido cada día y ascendió a alrededor de 300 ml por día. Esto fue ajustado con respecto al total de cadmio para mantener la constancia de la concentración total de cadmio. La intensidad de la luz dentro de la reserva de suspensión de CdS fue medida siendo alrededor de 50 Lux y el aerosol fue generado a las cámaras de inhalación después de ser eléctricamente descargado por una fuente es Kr antes de entrar a las cámaras con el propósito de simular tanto como fuera posible las condiciones del estudio de cáncer a largo término. El experimento de solubilidad duró 64 días; las muestras de la suspensión fueron tomadas los días 2, 4, 8, 16, 32 y 64 para medir los iones de Cd⁺⁺ mediante voltimetría y SO₄⁺⁺ mediante cromatografía de iones. Se recogieron muestras de aerosol en los filtros tomados de las cámaras de inhalación el día 15 y 30 fueron analizadas separadamente para Cd⁺⁺ y total de cadmio. Las partículas de CdS fueron separadas de los iones de Cd⁺⁺ mediante centrifugación (1400 g por 30 min) y triple filtración subsiguiente del sobrenadante.

Los resultados mostraron que bajo estas condiciones de iluminación (50 Lux) ocurrió un índice de solubilización significativo de partículas de CdS en suspensión acuosa. Durante el período de estudio de 64 días, se halló 0.24 mg Cd⁺⁺ por ml en la concentración mas baja de la suspensión (0.38 mg/ml), equivalente a 63% solubilizado. En contraste, la suspensión de CdS en la concentración mas alta (1.25 mg Cd por ml) mostraron una solubilización de solo 11% de Cd total. Hubo un aumento constante de Cd soluble durante este período que no había alcanzado del todo el equilibrio al final del período de estudio de 64 días. Concurrente con el aumento de Cd⁺⁺, pudo medirse un aumento en sulfato que pareció alcanzar un equilibrio para la concentración mas baja (0.38 mg/ml) después de alrededor de 40 días en el estudio.

El examen de las muestras de filtro de los aerosoles recogidos mostraron similarmente que la concentración mas baja de Cd (generada de una suspensión de 0.38 mg Cd/ml) tenía un porcentaje mas alto de contenido de Cd soluble (50.6% de cadmio total), comparado a la concentración mas alta (generada de una suspensión de 1.25 mg Cd/ml) la cual mostró sólo una fracción de Cd soluble de alrededor de 15% (Ex. L-140-14). De acuerdo al Dr. Oberdöster, los aerosoles son mas relevantes a la exposición actual que las concentraciones de CdS en la suspensión porque es el aerosol al cual los animales de prueba están actualmente expuestos (Ex.141). Estos resultados indican que las bajas condiciones de alumbrado presente durante el estudio de inhalación crónica por ratas pudieron haber resultado en alrededor de 50% de la concentración mas baja de 90 ug CdS/m³ y alrededor de 15% de la concentración mas alta de 270 ug CdS/m³ convertido a una forma soluble de cadmio (Ex. L-140-14).

Konig et al. también evaluó el potencial de fotodescomposición del pigmento de CdS usando el mismo equipo generador de aerosol y protocolo que fue empleado en el estudio de carcinogenicidad a largo término por Oldiges et al. (Exs. L -140-3 y L -140-27-B). La concentración de aerosol de CdS fue mantenida a aproximadamente 90 ug/m³. En alrededor de cuatro semanas después de comenzar el experimento, la concentración de iones de cadmio en la suspensión y en el aerosol alcanzaron una meseta a 43.5% y 35.8% respectivamente.

Estos resultados indican un porcentaje ligeramente mas bajo de fotodescomposición según comparado al estudio de fotodescomposición de Glaser (L-140-14).

Konig et al (Ex.(L-140-27-B) también ha mostrado que el CdS suspendido en una solución salina fisiológica (0.9%) a concentraciones de 3.33 y 0.83 g Cd/l según aplicado en los estudios de instalación intratraqueal con ratas por Pott et al. (1987) llevó a la solubilización de CdS (Ex.8-757). La fracción solubilizada de Cd dentro de 24 horas fue alrededor de 3% para la concentración mas baja de Cd (0.83 mg Cd/ml) y alrededor de 1% para la concentración de Cd mas alta (3.33 mg Cd/ ml). Las muestras habían sido iluminadas con 800 Lux de lámparas fluorescentes por 24 horas para aproximarse a las condiciones en el estudio por Pott et al. (1987). La concentración mas baja de suspensión de CdS de 0.16 mg Cd/ml en estos mismos experimentos con salina dieron la mayor solubilización a alrededor de 13% dentro de 24 horas.

Como resultado de los hallazgos anteriores, se han traído varias preguntas relacionadas a la carcinogenicidad del CdS: ¿Puede la descomposición del CdS a CdSO₄ ser el único responsable del efecto carcinogénico en las ratas observado en el estudio Oldiges et al.? ¿Es el CdS inhalado un carcinógeno pulmonar? Y si es así, ¿cómo compara la potencia de carcinogenicidad a la de otros compuestos de Cd?

Ulicny y Gagliardi (Ex. 141-1)concluyeron que el estudio de fotodescomposición de Glaser et al. demostró que la co-exposición inadvertida a cadmio iónico (CdSO₄) fue suficiente para explicar la respuesta carcinogénica en el estudio Oldiges et al. y que éste último estudio no podría ser usado para definir potencia carcinogénica para el pigmento de cadmio.

Sobre las bases de sus resultados de estudio, Konig et al. fueron de la opinión de que la respuesta de tumores pulmonares observada en el estudio Oldiges et al.: no puede ser atribuida solamente al efecto del CdS * * * La contribución real de las partículas del CdS al índice observado de tumores pulmonares después de la inhalación de una mezcla de CdSO₄ y CdS depende exclusivamente de la bioaccesibilidad o solubilidad de las partículas de CdS retenidas en los pulmones (Ex. L-140-27-B).

Konig et al. entonces citó estudios por Klimisch et al. en los cuales usaron una técnica de dispersión seca para exponer a las ratas a aerosoles de CdS. Esta técnica de preparación y administración de CdS hace improbable que ocurra la sólo descomposición porque la humedad y la luz no están presentes simultáneamente. El estudio mostró que el Cd era retenido en los pulmones y estaba bioaccesible ya que este se encontró en los riñones.

Konig et al. también citó estudios de inhalación con ratas y monos que medían la retención pulmonar (Oberdorster y Cox, 1989) y concluyeron que el estudio "claramente mostró" la bioaccesibilidad del CdS retenido en los pulmones. El CdS en estos últimos experimentos estuvo suspendido en etanol y la exposición al aerosol duró por sólo 10 minutos. Ya que el CdS en etanol es mucho más estable que en agua, Koning et al. asumieron que casi ningún CdSO₄ fue inhalado por los animales en el estudio y concluyó:

*** debido a la alta potencia carcinogénica de los iones Cd⁺⁺ en los pulmones también cantidades muy pequeñas de CdS disuelto pudiera llevar a una respuesta de tumores *** y por lo tanto el CdS inhalable debe ser considerado como un probable carcinógeno humano. (L-140-27-B)

*** debido a la baja solubilidad del CdS en los pulmones y el medio-tiempo biológico relativamente alto de las partículas inhaladas en el pulmón humano comparado a los pulmones de las ratas el riesgo carcinogénico del polvo de CdS para humanos pudiera haber sido más alto de lo esperado sobre las bases de los datos de las ratas. (Ex. L-140-27-B)

El estudio por Ulicny y Gagliardi mostró baja solubilidad in vitro del pigmento de CdS siguiente a 30 días de suspensión en una solución con un pH de 4.0—un pH similar a aquella en los macrófagos alveolares del pulmón (Ex. 144-1). El estudio por Klimisch y Gembardt evaluó la depuración y excreción de CdS y su bioaccesibilidad en términos de absorción renal en las ratas Wistar (Ex. 151). Ellos no midieron la absorción hepática. Se usó una técnica de dispersión en seco para exponer a los animales mediante inhalación a 0.3 mg/m³ CdCl₂, 0.2 mg/m³ CdS, 1mg/m³ CdS y 8 mg/m³ CdS. Incluyendo a los controles, cinco grupos de 60 animales fueron expuestos por hasta 10 días y seguidos post exposición por hasta tres meses. Para CdCl₂, la acumulación renal fue 35% de depuración pulmonar. Para CdS, la acumulación renal fue 1% de la depuración pulmonar. Este estudio nuevamente muestra la bioaccesibilidad del cadmio como resultado de la exposición por inhalación a CdS, sin embargo, la cantidad de acumulación es baja comparada a la del CdCl₂. No obstante, la solubilización y bioaccesibilidad del cadmio debidos a inhalación de CdS ha sido demostrada en varios estudios.

Aunque los resultados por Konig et al. muestran ligeramente menos fotodescomposición según comparado a los resultados por Glaser et al. de una suspensión acuosa y aerosol se relacionado a 90 ug/m³ de CdS, ellos no obstante confirmaron los hallazgos en el estudio por Glaser et al. (1991) quienes observaron que el CdS se solubilizará a un grado significativo cuando es mantenido en una suspensión acuosa aun bajo bajas condiciones de luz durante un período de tiempo extendido y que condiciones más bajas de suspensiones de CdS llevaran a índices de solubilización relativamente más altos.

El Dr. Oberdörster consideró el asunto de la carcinogenicidad del CdS parcialmente desde el punto de vista de la evaluación de la respuesta de cáncer pulmonar en ratas observadas en el estudio de inhalación de Oldiges et al. (Ex. 141). Debido a que la alta mortalidad que necesitaba el cese de la

exposición en los grupos de animales expuestos a las tres concentraciones más altas de CdS (270, 810 y 2430 ug/m³), el Dr. Oberdorster evaluó la respuesta de cáncer pulmonar en el grupo de mas baja exposición a CdS (90 ug/m³). Para maximizar el estimado del pigmento de CdS que pudiera haberse solubilizado en el estudio de carcinogenicidad por Oldiges et al. (Ex. 8-964-D), Oberdöster usó los datos de Glaser et al. (Ex. L-140-14), en vez de datos de Konig et al. (Ex. L-140-27-B) y por lo tanto asumió que 50% (en vez de 38%) del CdS se descompondría a CdSO₄ al nivel de exposición de 90 ug/m³. Así, existe la posibilidad de que el índice de respuesta de cáncer en el estudio de Oldiges et al. (75% en machos y 85% en hembras) puede haber resultado de la exposición combinada a CdS y CdSO₄ de 45 ug/m³ cada uno. Cuando estos resultados fueron comparados a los datos de respuesta de dosis para CdCl₂ y el cáncer pulmonar en el estudio Takenaka, el Dr. Oberdörster fue de la opinión que éste alto índice de respuesta de tumor en los animales expuestos a CdS pudiera haber resultado de los 45 ug/m³ de CdSO₄ que fueron producidos por fotodescomposición. Por otra parte, señaló que los animales expuestos a 90 ug/m³ de CdSO₄ tuvieron un índice de respuesta de tumor similar a aquellos expuestos a 90 ug/m³ CdS, i.e., 90 ug/m³ de cualquiera de los compuestos de cadmio resultó en la misma respuesta de cáncer. Por esta razón, él también fue de la opinión de que el índice de respuesta de tumor en el grupo de ratas expuestas a 90 ug/m³ de CdS pudiera haber sido el resultado de la restante exposición de 45 ug/m³ de CdS en combinación con CdSO₄ si los efectos en ambos compuestos fueran aditivos. En otras palabras, el Dr. Oberdorster también fue de la opinión que ambos compuestos de cadmio pueden haber sido responsables de la alta incidencia de tumores observada en el estudio Oldiges et al., ya que el alto índice de tumor colocó este valor en la parte plana de la curva de respuesta de exposición. Así, el pensó que la evidencia para carcinogenicidad del CdS no podría determinarse conclusivamente de este estudio.

El Dr. Oberdörster también consideró el asunto de la carcinogenicidad del CdS mediante la evaluación de la respuesta de tumor observada en ratas como resultado de la administración de varios compuestos de cadmio mediante instalación intratraqueal en el estudio de Pott et al. (1987). Se usó tres niveles de dosis separados para cada compuesto de cadmio en este estudio (Ex. 8-757). Los animales fueron expuestos a un total de 20 ug, 60 ug o 135 ug de CdCl₂ o CdSO₄ y a un total de 630 ug, 2500 ug y 10,000 ug de CdS. Estas dosis de CdS resultarían en aproximadamente 60 ug, 70 ug y 100 ug de CdSO₄ formado mediante fotodescomposición (Ex. 141). En este análisis, el Dr. Oberdorster estimó que la cantidad de CdS que se habría foto descompuesto a CdSO₄ en el estudio Pott basado sobre el estudio de Koning et al. (1991)

Nota: El Dr. Oberdorster sobreestimó la cantidad actual de CdS que se hubiera descompuesto a CdSO₄ soluble en su análisis porque asumió que la suspensión de CdS estuvo expuesta a la luz por 24 horas cuando tenía información de que el Dr. Pott había mantenido la suspensión en un refrigerador oscuro durante la noche.

El Dr. Oberdörster comparó la respuesta de cáncer en los grupos de dosis media y baja porque hubo mortalidad temprana en los grupos de dosis altas - sobre 50% de los animales en los grupos de dosis altas habían muerto antes de que se observara el primer tumor en este estudio.

*** La respuesta de tumor (5.1%) en el grupo de dosis baja de animales expuestos a CdS no fue significativamente diferente de la respuesta de tumor de los grupos de baja dosis aunados expuestos a CdCl₂ y CdO (2.7%) o a la respuesta de tumor (6.2%) observada en los grupos aunados de la dosis mediana expuestos a CdS (equivalente a alrededor de 70 µg de CdSO₄ soluble) fue: (1) Significativamente mayor que la respuesta de tumor (5.1%) en el grupo de baja dosis de CdS (equivalente a 60 µg de CdSO₄ soluble) y (2) significativamente mayor que la respuesta de tumor (6.2% con los datos combinados para los grupos de respuesta mediana expuestos a 60 µg de CdCl₂ o CdO soluble).

Así, en presencia de CdS, un aumento de ligeramente menos de 10 ug de exposición a CdSO₄ (60 a 70 µg) aumentó significativamente la respuesta de tumor de 5.1% a 22.2%. En adición, la exposición a ligeramente menos de 70 µg de CdSO₄ en la presencia de una alta dosis de CdS resultó en una respuesta de tumor significativamente mas alta (6.2% versus 22.5%) que lo observado con exposición a 60 µg de CdCl₂ soluble o CdSO₄. En la opinión del Dr. Oberdörster, esta respuesta de tumor significativamente aumentada como resultado de sólo un ligero aumento en exposición a CdSO₄ en el grupo de CdS de dosis media según comparado al grupo de CdS de dosis baja, o en comparación al grupo de CdCl₂ o CdO de dosis media pudiera no haber sido el resultado de exposición a sólo 10 ug adicionales de CdSO₄. Por lo tanto, en la opinión del Dr. Oberdorster, la exposición a CdS fue la causa mas probable del aumento en cáncer pulmonar en el grupo de dosis media expuesto a CdS en este estudio. Así, el estudio Pott proveyó evidencia de una respuesta carcinogénica cualitativa como resultado de la exposición a CdS. El Dr. Oberdorster declaró:

* * * no puede sacarse conclusión firme alguna sobre la carcinogenicidad pulmonar del estudio de Glaser et al. (1990). Sin embargo, cuando el estudio de inhalación y el de instalación son revisados juntos, la evidencia de carcinogenicidad del CdS se hace mas fuerte. (Ex. 141).

El estudio Pott, sin embargo, en la opinión del Dr. Oberdörster no puede usarse para proveer evidencia cuantitativa de potencia de cáncer porque los compuestos de cadmio fueron administrados mediante instalación intratraqueal. El Dr. Oberdörster fue de la opinión de que probablemente el CdS sea menos potente como un carcinógeno en ratas que otros compuestos de cadmio probados. El declaró que "para determinar cuanto menos es esta potencia de carcinogenicidad requiere un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares subyacentes de la carcinogenicidad del cadmio de lo que tenemos al presente.

Sobre las bases de sus resultados experimentales según presentados anteriormente, Glaser et al. declararon que:

La solubilización del CdS puede haber contribuido a las altas incidencias de tumores en las ratas expuestas a CdS. Sin embargo, las partículas de CdS aún tienen un potencial carcinogénico a los pulmones de las ratas según indicado por los resultados de Pott et al. (1987), quien halló una incidencia aumentada de tumor pulmonar en ratas después de

repetidas instilaciones intratraqueales de partículas de CdS. (Ex. L-140-14)

El Dr. Heinrich del Instituto Fraunhofer en Hanover también comento sobre el potencial carcinogénico del CdS (Ex. 142). Basado sobre dos líneas de razonamiento, él fue de la opinión que el CdS es carcinogénico. Primero, señaló que a las ratas que se les administró dos inyecciones intraperitoneales de 0.125 mg de Cd como CdO desarrollaron un índice de tumor de sólo 6.4% en el estudio Pott et al. de 1987 (Ex. 8-757). Luego declaró que el alto índice de tumor (67%) resultando de 50 mg de cadmio como CdS en el estudio de Pott pudiera explicarse solamente por que una gran cantidad de CdS se solubilizara en la cavidad peritoneal durante el tiempo. El razonó que si la suspensión de 50 mg de cadmio como CdS ya contenía cantidades apreciables de iones de cadmio al tiempo de la administración, los animales hubieran mostrado efectos tóxicos. Segundo, los hallazgos de Koning et al. (Ex. L-140-27-B) formación iónica de alrededor 40% Cd⁺⁺ en aerosol generado de 90 µg/m³ de exposición de cadmio en relación a la incidencia de cáncer en ratas expuestas vía inhalación a 90 µg/m³ de CdS en el estudio de Oldiges et al. (8-694-D) indicó a Heinrich que alrededor de 60% o 56 µg/m³ de CdS fue inhalado por ratas en el estudio de Oldiges et al. Como resultado, el estimó que la cantidad de cadmio depositada en los pulmones de las ratas por día como CdS hubiera sido 2.1 µg. De acuerdo a Heinrich, sólo 25% de esta cantidad de cadmio tiene que ser biológicamente accesible para alcanzar la misma carga pulmonar con iones de cadmio y posiblemente el mismo índice de tumor (15.4%) como las ratas expuestas a 13.4 µg Cd/m³ como CdCl₂ en el estudio de Takenaka et al. Como resultado de las observaciones anteriores, Heinrich concluyó:

Así no hay duda de que el CdS retenido en el pulmón será disuelto en alguna extensión dependiendo de el tiempo de residencia o medio tiempo biológico de las partículas de CdS inhaladas en el pulmón. Por lo tanto, el aerosol de CdS inhalable tiene que ser considerado como un probable carcinógeno humano. A más largo el tiempo de residencia de la partícula de CdS en el pulmón, mas se disuelve el CdS y mas alta será la potencia de carcinogenicidad. Como sabemos que el mediotiempo biológico de partículas de baja solubilidad en el pulmón humano es como diez veces más largo comparado con pulmón de rata, la potencia carcinogénica de los aerosoles de CdS inhalados se espera que sea mas alta para humanos que para ratas. (Ex. 142)

En otras palabras, la misma dosis de CdS al pulmón humano puede causar una mayor respuesta carcinogénica que en el pulmón de rata debido al tiempo de retención mas largo en el pulmón humano. Sin embargo, esto no implica que el CdS sería un carcinógeno mas potente que otros compuestos de cadmio mas solubles basado sobre la teoría iónica de carcinogénesis. Ciertamente, DCMA (Ex.144-20) señaló que todos los compuestos de cadmio tienen un tiempo de retención similar en el pulmón de la rata y que el estudio por Oberdörster y Cox (Ex. 31-A) indicó que todos los compuestos de cadmio son retenidos en los pulmones de los primates 10 veces más que en los roedores.

De este modo, parece razonable asumir que la concentración de estado constante y la dosis retenida de partículas de CdS de una concentración de exposición comparable será mas alta en el pulmón humano que en el pulmón de la rata. Más aún, el tiempo de residencia mas largo de las

partículas de CdS para ser liberadas en el pulmón humano significa que hay mas tiempo que en el pulmón de la rata para los iones de cadmio ser liberados por disolución de las partículas de CdS (Ex. 142). Ambos de estos factores biológicos llevaron al Dr. Heinrich a concluir que de una concentración de exposición comparable, el efecto carcinogénico resultante del CdS será mas alto en el pulmón humano que en el pulmón de la rata (Ex. 142) aun cuando el efecto carcinogénico general del CdS pueda ser menor según comparado a los otros compuestos de cadmio mas solubles.

Basado en la teoría iónica de carcinogénesis para compuestos de cadmio y los datos relacionados a la solubilidad y bioaccesibilidad del CdS en ratas, el Dr. Heinrich (Ex. 142), el Dr. Oberdörster (Ex. 141) y los Drs. König et al. (Ex. L-140-27-E) fueron todos de la opinión que las ratas expuestas a CdS tienen la probabilidad de desarrollar un índice de tumor mas bajo que las ratas expuestas a CdCl₂ o CdO. Ni el Dr. Heinrich ni el Dr. Oberdörster, sin embargo, pudieron dar un estimado de la potencia carcinogénica del CdS para humanos debido a la falta de conocimiento de los mecanismos envueltos. Por ejemplo, el Dr. Heinrich declaró que nosotros no:

* * * sabemos cuantos iones de cadmio son actualmente necesarios para inducir al efecto carcinogénico observado. Tampoco sabemos si los iones de cadmio enlazados a la metalotioneina en el pulmón puedan ser removilizados y así también sean accesibles para un efecto carcinogénico (Ex. 142)

Con relación a la potencia carcinogénica del CdS, el Dr. Oberdörster declaró:

Para determinar cuanto menos sea esta potencia carcinogénica requiere un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares subyacentes de la carcinogenicidad del cadmio que el que tenemos al presente. Puedo pensar en varios escenarios mecanísticos hipotéticos que pudieran implicar el CdS como un carcinógeno pulmonar directo o indirecto. (Ex. 141)

El Dr. Oberdörster continuó diciendo que si el cadmio iónico es el carcinógeno primario, los índices de solubilización a largo termino in vivo en el pulmón pueden permitir el estimado de un factor de potencia para la bioaccesibilidad del Cd⁺⁺. Si, de otra parte, un efecto particulado tóxico intrínseco contribuye al efecto carcinogénico del CdS como puede hacer con respecto a los efectos tóxicos en los pulmones, entonces la solubilidad in vivo no es un buen indicador de la potencia carcinogénica. También declaró que la posibilidad de un efecto combinado de cadmio solubilizado en solubilización de CdS in vivo subsiguiente y la retención debida a los efectos sobre la función celular pulmonar como un posible mecanismo.

En resumen, la DCMA pidió un norma de salud separada para pigmentos de cadmio (Ex. 144-20).

La base para esta opinión es que los estudios científicos de la carcinogenicidad por Oldiges et al. y por Pott et al. están viciados porque el CdS administrado a los animales estuvo sometido a la luz y como resultado el material se descompuso a CdSO₄, lo que fue responsable de la respuesta de cáncer.

Después de revisar los nuevos estudios de fotodescomposición y comentarios sobre ellos según

mencionado anteriormente, OSHA es de la opinión que la fotodescomposición de CdS a CdSO₄ puede haber jugado un papel en la respuesta de cáncer observada en los estudios Oldiges et al. y Pott et al. Sin embargo, la fotodescomposición del CdS a CdSO₄ no pudo justificar la respuesta de tumor observada en el grupo de media dosis del estudio de Pott et al., según señalado por Oberdorster (Ex. 141) y discutido anteriormente. Si el CdS fue responsable del aumento significativo en la respuesta de cáncer observada en el grupo de media dosis, es razonable concluir que el CdS tiene un potencial carcinogénico y contribuyó a la respuesta observada en el estudio de cáncer por inhalación de Oldiges et al.

Después de revisar todos los estudios y los comentarios sobre el asunto de la carcinogenicidad del CdS, OSHA estuvo de acuerdo con los comentaristas en que las preparaciones de CdS usadas en estudios de carcinogenicidad de animales se fotodescompusieron en varios grados lo que dependió de la concentración administrada y la cantidad de luz y humedad presente. El rol exacto de esta fotodescomposición en la respuesta carcinogénica cuantitativa observada en los varios estudios de cáncer, sin embargo, no puede ser determinada. No obstante, se presentó evidencia durante la reglamentación de que el CdS es un probable carcinógeno humano. Esta opinión de OSHA esta derivada de una combinación de las siguientes observaciones:

- (1) El análisis del Dr. Oberdörster que muestra un aumento de sólo 10 µg de CdSO₄ en la presencia de CdS resultó en un aumento estadísticamente significativo en respuesta de tumor en el estudio Pott et al.;
- (2) El estudio Oldiges et al. que demuestra un aumento significativo en cáncer del pulmón en ratas expuestas a CdS por inhalación;
- (3) El análisis antes mencionado por Heinrich que indica que la respuesta de tumor pulmonar entre animales a los cuales se administró 50 mg de cadmio como CdS en el estudio Pott et al. puede sólo explicarse por una alta solubilidad de CdS en la cavidad peritoneal con el tiempo;
- (4) Los resultados de estudio que indican que la administración del CdS lleva a la absorción en el cuerpo;
- (5) La retención pulmonar del aerosol de CdS se estima que es 10 veces mayor en el pulmón humano que en el pulmón de la rata y aumenta la probabilidad de absorción sistémica en humanos.

Con la excepción del Sr. Ulicny, todos los investigadores envueltos en la investigación actual relacionada a la fotodescomposición o carcinogenicidad del CdS que ofrecieron comentarios (Glaser et al.; Konig et al.; Heinrich; Oberdorster), fueron de la opinión que el CdS fue carcinogénico aún cuando la fotodescomposición a CdSO₄ pudiera haber jugado un papel en la respuesta carcinogénica observada en los estudios de cáncer de animales (Exs. L-140-14; L-140-27-B; 142; 141). Ninguno del último grupo de investigadores fue de la opinión que el CdS no fuera carcinogénico.

Los estudios de inhalación por animales con los varios compuestos de cadmio por Oldiges et al. indican una respuesta carcinogénica similar aún cuando los estudios de fotodescomposición elevan la posibilidad de que parte de la respuesta de cáncer con CdS pudiera deberse a la fotodescomposición del CdS a CdSO₄ soluble. El análisis de los datos de Pott et al. por Dr. Oberdörster indica que una gran parte de la respuesta carcinogénica en los animales tendría que atribuirse al CdS ya que no podría atribuirse solamente al CdSO₄ (Ex. 141). Así, también es posible que una gran porción de la respuesta carcinogénica observada en el estudio de inhalación de Oldiges et al. de CdS pudiera atribuirse a CdS. Por lo tanto, es razonable concluir que la respuesta de cáncer de ratas en el estudio de inhalación de Oldiges et al. no pudiera atribuirse enteramente a la formación de cadmio iónico a través de la fotodescomposición. Cuanto de la respuesta de cáncer pudiera ser debida a la fotodescomposición, sin embargo, no puede ser determinado con los datos actualmente disponibles porque la información sobre los mecanismos moleculares y celulares envueltos en la carcinogenicidad de los varios compuestos de cadmio no es conocida.

Se señaló que un efecto particulado tóxico intrínseco pudiera contribuir al efecto carcinogénico del CdS y si es así, la solubilidad in vivo no es un buen indicador de la potencia de carcinogenicidad de los pigmentos de cadmio. También se señaló que el CdS pudiera haber actuado de manera aditiva con la cantidad de CdSO₄ formado por fotodescomposición para inducir cáncer.

La evidencia también indica que el CdS será retenido en el pulmón humano 10 veces mas tiempo que en el pulmón de la rata haciendo probable que la potencia del CdS inhalado sea mayor para humanos que para ratas. Si se acepta la teoría iónica de cáncer para compuestos de cadmio, los pigmentos de CdS pueden ser menos carcinogénicos, pero no es posible determinar la magnitud de la diferencia en potencia cuando los resultados son extrapolados a humanos. Un efecto particulado intrínseco pudiera jugar un rol en el desarrollo de cáncer con los pigmentos de cadmio y también pudiera haber un efecto combinado de cadmio solubilizado sobre solubilización de CdS in vivo y la retención en relación a la función pulmonar.

Así, OSHA es de la opinión de que el CdS es un carcinógeno ocupacional. Con los datos actualmente disponibles, sin embargo, no es posible determinar si el sulfito de cadmio tiene una potencia carcinogénica diferente de otros compuestos de cadmio aunque es posible que este pueda ser menos potente. Por lo tanto, con relación a carcinogenicidad, el CdS será tratado similar a otros compuestos de cadmio.

La DCMA (Ex. 144-20) ha argumentado que la conclusión de que el CdS deba ser regulado como un carcinógeno ocupacional no está conforme a la Política de Cáncer de OSHA. Sin embargo, en adición a la evidencia de carcinogenicidad presentada anteriormente, sec. 1990.111 (c) de la Política de Cáncer (45 FR 5002-5296, Jan 22, 1980) permite a la Agencia regular los grupos de sustancias, o combinaciones de sustancias, o mezclas de sustancias halladas en el lugar de trabajo. Así, OSHA puede regular un grupo de sustancias sobre las bases de la evidencia

científica disponible de un sólo miembro del grupo. En la norma de arsénico, OSHA reguló todos los compuestos pentavalentes de arsénico junto con todos los compuestos trivalentes de arsénico como carcinógenos aunque la evidencia de carcinogenicidad para los primeros compuestos estuvo basada sobre un único estudio de exposición a arsénico pentavalente que fue limitado en diseño y metodología. En la norma de arsénico, OSHA dependió de la opinión experta sobre los resultados de estudio para la carcinogenicidad del arsénico pentavalente, la evidencia de la carcinogenicidad de los compuestos trivalentes de arsénico, así como la decisión del Tribunal Supremo de benceno (I.U.D. v. A.P.I. 448 U.S. 607) que OSHA tenía libertad para usar asunciones conservadoras para errar del lado de la protección de los trabajadores. La inclusión de los compuestos pentavalentes de arsénico en la norma de arsénico fue sostenida por el Tribunal de Apelaciones en ASARCO, Inc. v. OSHA (746 F. 2d 483 (1984)), el cual acordó que es apropiado utilizar la evidencia de la carcinogenicidad de los compuestos trivalentes de arsénico al determinar la carcinogenicidad de los compuestos pentavalentes de arsénico. Así, OSHA cree que tiene una base científica así como una base judicial para incluir el CdS en la norma actual y para establecer el mismo PEL para pigmentos de cadmio que se establezca para todos los otros compuestos inorgánicos de cadmio. OSHA señala que todas las sales inorgánicas de cadmio, incluyendo el CdS, probadas para carcinogenicidad mediante inhalación en ratas produjeron una respuesta altamente carcinogénica.

Según discutido en la sección de este preámbulo que trata de la carcinogenicidad del CdS, la evidencia en el expediente y la opinión experta lleva a la Agencia a concluir que el CdS, en y de sí mismo, es un carcinógeno ocupacional. El asunto final traído no es si el CdS tiene la misma potencia carcinogénica que otras sales de cadmio. Aunque las pruebas de cáncer mostraron una respuesta de tumor similar para CdS que para otros compuestos de cadmio probados, debido a la posibilidad de descomposición, varios expertos testificaron que no es posible determinar con certidumbre científica la respuesta carcinogénica relativa que pudiera atribuirse a CdS según distinguida del CdSO₄. El Dr. Oberdörster, por ejemplo, declaró que no puede excluirse un efecto aditivo entre el CdS y CdSO₄ en la respuesta carcinogénica y hasta que no haya disponible mas y mejores datos, no sería aconsejable establecer una norma diferente para CdS (Ex. 141). De este modo, la evidencia en el expediente y la opinión experta llevan a la Agencia a concluir que el CdS debe ser considerado un carcinógeno potencial y tener el mismo PEL que el establecido para otros compuestos de cadmio.

3. Evidencia en Humanos-Introducción

Un extenso estudio de cinco cohortes con exposición ocupacional a cadmio ha hallado un exceso de cáncer del pulmón entre los trabajadores expuestos a cadmio (Ex. L-140-50). La experiencia de mortalidad de estos trabajadores ha sido estudiada repetidamente. Las cinco cohortes están compuestas de trabajadores de una fundición de cadmio en los EEUU (Thun, Exs. 4-68; 8-658a; Lemen, Ex. 4-51 y Varner, Ex. Ex. 8-649); los trabajadores en dos plantas de baterías en el Reino Unido (Armstrong y Kazantzis Ex. 8-603; Kipling ad Waterhouse, Ex. 4-45; Sorahan, Ex. 4-65; y Sorahan, Ex. 12-12-A); trabajadores de 17 plantas diferentes que usan cadmio en el Reino Unido

(Armstrong y Kazantzis, Ex. 8-603 Armstrong y Kazantzis, Ex. 8-565; y Kazantzis et al., Ex. 8-684); los trabajadores en una planta de aleación en el Reino Unido (Holden, Ex. 4-39; Armstrong ad Kazantzis, Ex. 8-603); y trabajadores en una planta de baterías de níquel-cadmio en Suecia (Kjellstrom et al., Ex. 4-48; Elinder et al., Ex. 4-25; Jarup et al., referenciado en L-140-50). La evaluación de estos datos esta complicada por el hecho de que las mismas poblaciones han sido examinadas repetidamente, a veces por diferentes grupos de investigadores. Por ejemplo, la cohorte de trabajadores de 17 plantas incluyó miembros de la cohorte en dos plantas de baterías de cadmio (Exs. 8-603 y 12-12-A).

Elinder et al. evaluaron 13 estudios de estas cohortes y concluyeron que en varios estudios, los trabajadores con altas exposiciones estuvieron combinados con trabajadores de bajas exposiciones en un grupo de exposición. Esto reduciría la capacidad de estos estudios para detectar un efecto debido a la exposición a cadmio (Ex. 4-25). En adición, Elinder concluyó que en el estudio mas grande (Ex. 8-684), la mayoría de los trabajadores tenían exposiciones a cadmio tan bajas que el cáncer asociado con cadmio no sería inducido. Después de evaluar los estudios, Elinder combinó los datos de estos y halló un SMR de cáncer pulmonar general de 121 (Obs. = 195; Exp. = 161.4; $p = 0.008$, dos extremos).

Elinder también halló que 12 de 13 estudios informaron exceso de cánceres de la próstata, y en cuatro de estos, los excesos fueron estadísticamente significativos. Elinder señaló que la SMR mediana para cáncer prostático de todos los estudios fue 167, pero cuando el número de casos observados y esperados son combinados para las actualizaciones mas recientes de los seis estudios independientes (7 de los 13 estudios fueron actualizaciones de estudios anteriores), el SMR estadísticamente significativo para cáncer de la próstata para todas las cohortes es 162 (Obs=28, Exp=17.2, $p < .02$, dos extremos).

Elinder concluyó: "Nuestra interpretación es que los datos que se han ido acumulando sobre la mortalidad de los trabajadores del cadmio con altos niveles de exposición en el pasado (sobre 0.3 mg/m³) apoyan una asociación entre cáncer del pulmón y cáncer de la próstata y exposición a cadmio,"(Ex. 4-25). Thun et al. subsiguientemente evaluó los estudios de estas cinco cohortes incluyendo actualizaciones de cuatro de las cinco cohortes. (Ex. L-140-50). Los análisis de los autores de los datos de cáncer de la próstata los llevó a concluir que aunque la mortalidad del cáncer de la próstata está ligeramente aumentada en varias de estas cohortes industriales, el número de casos en exceso es pequeño y no hay clara relación de dosis-respuesta con la exposición. Varios otros investigadores han concluido que la evidencia para una asociación entre exposición a cadmio y cáncer de la próstata es limitada o está disminuyendo (Exs. 19-43-A y 19-29).

Analizando los datos de cáncer pulmonar de estos estudios, Thun et al. halló que estos informes actualizados informaron un aumento estadísticamente significativo en mortalidad de cáncer pulmonar en trabajadores de fundición de cadmio, con dos o mas años de empleo (SMR = 137, Obs = 24, Exp = 10.76, 95% CI = 143-332 (Thun, Ex. 33); un aumento estadísticamente

significativo en mortalidad debida a cáncer pulmonar en trabajadores de baterías de níquel-cadmio en el Reino Unido (SMR = 130, Obs. = 110, Exp. = 84.5, 95% CI = 107-157 (Sorahan, Ex. 12-12-A)); un aumento estadísticamente significativo en mortalidad debida a cáncer pulmonar en trabajadores en 17 plantas combinado en el Reino Unido (SMR = 115, Obs. = 277, Exp. 240.9, 95% CI = 101-129 (Kazantzis, Ex. 8-684)); y un aumento estadísticamente significativo en mortalidad de cáncer pulmonar en trabajadores en plantas de baterías suizas de níquel-cadmio (SMR = 241, Obs. = 14, Exp. = 5.8, 95% CI = 132-405 (Jarup et al., referenciado en Ex. L-140-50)). Así, en cada una de estas actualizaciones se observó un exceso en cánceres del pulmón estadísticamente significativo.

Estos estudios proveen evidencia cualitativa de efectos carcinogénicos del cadmio en el pulmón humano. En varios de estos estudios hay indicios de una relación dosis-respuesta entre exposición a cadmio y riesgo (Ex. L-140-50). Por ejemplo, en tres cohortes (Exs. 33, 12-12-A, y 8-684), el SMR para cáncer pulmonar aumenta ya sea con la duración del empleo o la exposición acumulativa a cadmio (Ex. L-140-50).

4. Estudios de la cohorte de la fábrica de baterías de níquel-cadmio en el Reino Unido

Una de los primeros estudios de cohorte fue por Kipling y Waterhouse quienes observaron cuatro casos de cáncer de la próstata entre una cohorte de 248 hombres empleados en una fábrica de níquel-cadmio Británica (Ex. 4-45). La exposición fue a polvo de óxido de cadmio. El número observado de cánceres de la próstata fue más de siete veces mayor que el número esperado de cánceres de la próstata (Exp = 0.58, p = .003) calculado usando índices de incidencia de un registro de cáncer regional.

En un estudio subsiguiente de estos trabajadores, Sorahan y Waterhouse observaron un exceso estadísticamente significativo de cáncer respiratorio (Obs = 89; Exp = 70.2; SMR = 127; p < .05) (Ex. 4-65). Nuevamente se observó un exceso en cáncer de la próstata, pero esta vez no fue estadísticamente significativo (Obs = 8; Exp = 6.6; SMR = 121).

Para evaluar la relación entre dosis de cadmio y mortalidad, los autores diseñaron dos medidas de exposición a cadmio. La primera medida fue "duración acumulativa de empleo en trabajos de exposición alta o moderada" y la segunda medida fue "duración acumulativa de empleo en trabajo de exposición alta o moderada". Usando el método de modelos de regresión en cuadros vitalicios, los autores hallaron que la duración acumulativa de empleo en trabajos de alta exposición estaba significativamente relacionada a la mortalidad del cáncer prostático pero sólo cuando los cuatro casos originales descritos por Kipling y Waterhouse fueron incluidos en el análisis. La medida de duración acumulativa de empleo en trabajos de alta exposición no estuvo estadísticamente asociada en forma efectiva a la mortalidad de cáncer pulmonar, pero la medida de duración acumulativa de empleo en trabajos de exposición alta o moderada sí mostraron una relación estadísticamente significativa a la mortalidad del cáncer pulmonar. Los autores advirtieron, sin embargo, que este

efecto observado pudiera ser confundido por exposición a emanaciones de oxiacetileno.

Los trabajadores en esta fábrica fueron estudiados una vez mas por Armstrong y Kazantzis, quienes condujeron un estudio de control de caso de trabajadores que habían muerto de cáncer prostático, cáncer renal, bronquitis o enfisema, o nefritis o nefrosis (Ex. 4-19). Se seleccionó casos de todas las tres cohortes de trabajadores británicos expuestos a cadmio. Todas las cohortes habían sido estudiadas previamente. La cohorte C1 estuvo compuesta de trabajadores de una fundición de plomo-zinc-cadmio previamente estudiados por Armstrong y Kazantzis (Ex. 8-565). La cohorte C2 estuvo compuesta de trabajadores de la fábrica de baterías de níquel-cadmio estudiada por Sorahan y Waterhouse (Ex. 4-65). La cohorte C3 estuvo compuesta de trabajadores de una planta de aleación de cobre-cadmio previamente estudiada por Holden, quien halló exceso estadísticamente significativo de cánceres prostáticos (Ex. 4-40). Los casos consistieron de trabajadores que habían muerto de cáncer prostático, enfermedad respiratoria crónica o enfermedad renal. Sólo hombres nacidos antes de 1940 con al menos un año de empleo antes de 1970 fueron incluidos. Para cada caso, se seleccionó tres controles pareados por planta, edad, y, en lo posible, fecha de nacimiento.

Los autores dividieron estas cohortes en tres grupos: exposición siempre baja a cadmio; exposición siempre mediana a cadmio; y exposición siempre alta a cadmio. Ellos hallaron que las probabilidades de cáncer de la próstata para el grupo de exposición siempre mediana o siempre alta fueron elevados en relación a los grupos de exposición siempre baja (1.55 y 1.35, respectivamente), pero ninguna de estas razones de probabilidad era estadísticamente significativa. Los autores señalaron, sin embargo, que el pequeño grupo de casos de cáncer prostático hace difícil la interpretación de este hallazgo.

En 1987, Sorahan actualizó su estudio de trabajadores de baterías de níquel-cadmio (Ex. 12-12A). Se informó veintidós muertes adicionales de cáncer pulmonar. De acuerdo al autor, había alguna evidencia de una asociación entre riesgo de muerte de cáncer pulmonar y duración de empleo en trabajos de exposición alta o moderada (o ligera) para "trabajadores tempranos" (i.e. empleados inicialmente antes de 1946), pero ninguna para los "trabajadores tardíos" (i.e. empleados inicialmente después de 1946). Un aumento significativo en cáncer pulmonar fue observado para toda la cohorte de estudio (110 Obs., 84.5 Exp., $p < .01$). Sorahan no informó un aumento estadísticamente significativo en cáncer del pulmón para su cohorte cuando los trabajadores fueron divididos entre "trabajadores tempranos" y "trabajadores tardíos", pero el análisis de OSHA muestra que hubo un exceso significativo de cánceres pulmonares para los "trabajadores tardíos" (45 Obs., 33 Exp., $p < .05$ -un extremo).

Entre los "trabajadores tardíos", los SMRs para cáncer pulmonar se observó que aumentan con los años desde el empleo inicial. Debido a que esta tendencia no fue observada para los "trabajadores tempranos", Sorahan sugirió que pudiera haber una tendencia de selección para los "trabajadores tempranos" y que esta subcohorte pudiera estar incompleta. La incapacidad del estudio para

demostrar una relación significativa entre duración de empleo y riesgo de cáncer del pulmón, sin embargo, no significa que no haya asociación entre exposición a cadmio y riesgo de cáncer pulmonar. La duración de la exposición no puede ser un sustituto para dosis, particularmente cuando la longitud de los períodos de exposición no están ajustados para los años particulares en los cuales ocurrió la exposición. El exceso observado de muertes de cáncer pulmonar entre "trabajadores tardíos" apoya una asociación entre exposición a cadmio y cáncer del pulmón.

5. Estudios de la Cohorte de 17 plantas del Reino Unido

Ades y Kazantzis condujeron un estudio de cáncer del pulmón en trabajadores de fundición no ferrosa (Ex. 12-14C). Esta cohorte de hombres empleados en una fundición de plomo-zinc-cadmio fue parte de la cohorte C1 en el estudio de Armstrong y Kazantzis descrito anteriormente (Ex. 4-19). Los autores hallaron un exceso significativo de muertes de cáncer del pulmón entre toda la cohorte (182 Obs., 146.2 Exp., $p < .005$). En las subcohortes de trabajadores, se observó un exceso significativo de muertes de cáncer pulmonar para trabajadores con 20 a 29 años de empleo (44 Obs., 23.1 Exp., $p < .005$) y para trabajadores con 40 o más años de empleo (8 Obs., 2.74 Exp., $p < .02$)

Los SMRs para muerte por cáncer pulmonar se observó que aumentan con la duración de empleo para la cohorte. Esta tendencia lineal fue estadísticamente significativa. El riesgo de cáncer de los pulmones para trabajadores con más de cinco años de empleo en relación al riesgo para trabajadores con menos de cinco años de empleo también se observó que aumenta con la duración del empleo. Usando un análisis de regresión logística pareado, los autores fueron capaces de asociar este riesgo creciente con la exposición a arsénico y plomo pero no a cadmio. Este hallazgo, sin embargo, puede deberse en parte al protocolo de estudio para elegir los controles. Los casos y los controles fueron pareados por fecha de contratación, pero debido a que se requería que los controles tuvieran 10 años de seguimiento y que sobrevivieran al caso pareado, los casos y los controles pudieron haber sido pareados inadvertidamente en exposición a cadmio también.

Toda la cohorte Armstrong y Kazantzis fue estudiada nuevamente por Kazantzis y sus asociados (Ex. 8-684). En esta actualización, los autores siguieron a los trabajadores por cinco años adicionales. Se observó setenta y cinco casos adicionales de cáncer pulmonar, resultando en un exceso significativo de mortalidad debida a cáncer pulmonar para el período de cinco años adicionales (SMR = 134; 95% CI = 103-164), y el período entero de estudio (Obs = 277; Exp = 240.9; SMR = 115; 95% CI = 101-129).

El riesgo aumentado de cáncer ocurrió mayormente entre aquellos empleados inicialmente antes de 1940, y el riesgo aumentó con la duración del empleo y la duración del seguimiento. La mayoría de las muertes por cáncer fue entre trabajadores empleados en la fundición no ferrosa estudiada por Ades y Kazantzis. Este sitio de trabajo proveyó sobre 60% del total de la población de estudio, pero las exposiciones de sus trabajadores estuvieron caracterizadas sólo como bajas o

medianas. Ninguna exposición en la fundición estuvo categorizada como alta.

Durante todo el período de estudio, hubo un exceso estadísticamente significativo de mortalidad debida a cáncer estomacal (Obs. = 98; Exp = 70.6; SMR = 139; 95% CI = 111-166). De las 98 muertes observadas, 22 ocurrieron durante los cinco años de seguimiento añadidos, dando un exceso estadísticamente significativo de mortalidad por cáncer estomacal para ese período de cinco años (SMR = 179; 95% CI = 112-271).

El Dr. Kazantzis testificó que había otras enfermedades mayores, en adición al cáncer pulmonar, considerado a priori que estén posiblemente relacionadas con la exposición a cadmio que necesitaban ser evaluadas en este gran estudio de cohorte. Estas incluyeron bronquitis crónica (enfermedad obstructora de las vías de aire), y enfisema, entre otras (Tr.6/8/90).

De acuerdo al Dr. Oberdorster, quien testificó en la vista, OSHA no discutió el importante hallazgo del estudio de Armstrong y Kazantzis, que hay un alto riesgo de morir de bronquitis en el grupo de trabajadores con exposición a cadmio "siempre alta".

De acuerdo al Dr. Oberdorster, este es un importante efecto de salud de la exposición a Cd, reconfirmado en un estudio actualizado por Kazantzis, y merece mayor atención (Tr. 6/6/90, pp. 153-246) porque: "Los índices aumentados de proliferación celular que puede asumirse que están presentes en los trabajadores con bronquitis crónica pudiera ciertamente ser un importante factor de riesgo en la carcinogénesis (Ex. 31. Attachment D)". Más aún, el Dr. Oberdorster declaró: "Morir de bronquitis es comparable a morir de cáncer pulmonar." (Ex. 31, página 4)

La actualización incluyó las enfermedades consideradas importantes por el Dr. Kazantzis. Los resultados del estudio confirmaron un exceso significativo de riesgo de bronquitis relacionado con la intensidad de la exposición. El SMR para trabajadores clasificados como teniendo exposiciones "siempre altas" fue 382 (Obs. =13; Exp. =3.4, 95% CI=203-654). El SMR para trabajadores clasificados como teniendo exposiciones "siempre medianas" fue 146 (Obs. =25, Exp. =17.1, 95% CI=94-215). El SMR para trabajadores clasificados como teniendo exposiciones siempre bajas fue 123 (Obs. =140, Exp. =114.3, 95% CI=102-143). El SMR de bronquitis para toda la cohorte fue significativamente elevado estadísticamente (SMR=132, Obs. =178, Exp. =134.9, 95% CI=113-151).

En respuesta a preguntas durante la vista sobre el marcado exceso de mortalidad debida a bronquitis que mostró una fuerte relación a ambas la intensidad y la duración de la exposición que fue observada en su estudio de seguimiento, el Dr. Kazantzis estuvo de acuerdo en que la respuesta de dosis esta relacionada con la exposición a cadmio. El Dr. Kazantzis declaró que:

Hallo muy difícil justificar eso en cualquier otra manera que la exposición a cadmio * * * nuestro estudio tiene * * * una muy alta proporción de trabajadores de baja exposición, no obstante, hemos hallado esta relación muy marcada de

respuesta de dosis (Tr. 6/8/90)

El Consejo del Cadmio ha argumentado que los estudios de Kazantzis "faltaron establecer una clara asociación entre exposición a cadmio y cáncer pulmonar", en parte porque los estudios fallaron en controlar adecuadamente la exposición a otros carcinógenos tales como arsénico y níquel (Ex. 19-43). El Consejo cuestionó el eslabón entre exposición a cadmio y cáncer prostático porque no se observó casos de cáncer prostático en los grupos de exposición alta o mediana. La actualización de cinco años de Kazantzis tampoco halló cánceres prostáticos en estos grupos de exposición (Ex. 8-684, p.18).

Una nueva actualización de esta cohorte esta actualmente en progreso (Ex. L-140-50, pp. 701-702). De acuerdo al Dr. Kazantzis:

La experiencia de mortalidad de la cohorte esta siendo seguida en la actualidad por un período adicional de cinco años. Los análisis preliminares de mortalidad debida a cáncer del pulmón para los primeros tres de los cinco años confirmaron un riesgo significativamente aumentado de cáncer pulmonar para el período total de estudio de 1942-1987, pero ya no se vio un exceso significativo de riesgo de cáncer del pulmón en el grupo de alta exposición (Kazantzis, 1990).

Al presente, sin embargo, este estudio no ha sido publicado y el trabajo no ha sido sometido al expediente para análisis de la metodología usada en el estudio.

6. Estudios de la cohorte de la fábrica sueca de baterías de níquel-cadmio

En una actualización de un estudio anterior por Kjellstrom et al (Ex. 4-48), Elinder et al examinaron la experiencia de mortalidad de 545 trabajadores varones en una fábrica de baterías de cadmio-níquel (Ex. 4-25). Aunque no se observó exceso de mortalidad estadísticamente significativo debido a ningún tipo de cáncer, los autores informaron que los SMRs para cáncer del pulmón, próstata, y vejiga aumentaron con el tiempo desde la exposición inicial (i.e. latencia), entre trabajadores con al menos cinco años de exposición. Así, para cáncer del pulmón, el SMR, fue 133 para toda la cohorte, pero para los trabajadores con al menos cinco años de exposición, el SMR fue 163 después de 10 años de latencia y 175 después de 20 años de latencia. Para cáncer prostático, el SMR fue 108 para la cohorte entera, pero para trabajadores con al menos cinco años de exposición, el SMR fue 125 después de 10 años de latencia y 148 después de 20 años de latencia. Para cáncer de la vejiga, el SMR fue 181 para la cohorte entera, pero para trabajadores con al menos cinco años de exposición, el SMR fue 222 después de 10 años de latencia y 250 después de 20 años de latencia.

Este estudio fue actualizado en 1990 por Jarup et al., (referenciado en Ex. L-140-50). Un aumento estadísticamente significativo en mortalidad de cáncer pulmonar fue informado entre los trabajadores de baterías de níquel-cadmio usando índices regionales y 20 años de latencia (SMR=232).

7. Estudios de cohortes de dos plantas de aleación cobre-cadmio en el Reino Unido

Un estudio de mortalidad de 330 hombres empleados en dos fabricas manufactureras de aleaciones de cobre fue conducido por Holden en 1980 (Ex. 4-39). La planta A estuvo en operación desde 1922 a 1966, y la planta B estuvo en operación desde 1925. Holden informó que 104 hombres en su cohorte habían sido evaluados médicamente durante el tiempo, y en 1953, se halló que 22% tenía envenenamiento crónico con cadmio; 11 trabajadores tenían enfisema y proteinuria; ocho tenían proteinuria solamente; y cuatro tenían enfisema solamente. El estudio de mortalidad de Holden indicó que en la planta B, el SMR de cáncer respiratorio [International Classification of Diseases, 8th Revision (ICD-8); ICD 160-163] fue 222 (Obs. =8; Exp. =4.5) usando la población de Inglaterra y Gales como población de comparación. Cuando los índices de muerte para el distrito urbano en el cual la planta esta localizada fueron usados, el SMR fue 167 (Obs. =10; Exp. =6).

La experiencia de mortalidad de estos trabajadores fue subsiguientemente seguida por Armstrong y Kazantzis en 1982 en un informe a la "International Lead Zinc Research Organization" (Ex. 8-603). En ese informe, los autores incluyeron aquellos casos del estudio conducido por Holden que satisficieron los criterios de selección del estudio de Armstrong y Kazantzis. Las SMRs para cáncer pulmonar para este grupo de trabajadores fueron 87 para el grupo de control, 114 para el grupo de exposición mediana, y 72 para las categorías de alta exposición. La experiencia de mortalidad de estos trabajadores estuvo combinada con la de los trabajadores de 16 otras plantas. Los resultados del estudio de seguimiento están incluidos en la discusión de los estudios de la cohorte de 17 plantas en el Reino Unido, anterior.

8. Estudios de la cohorte de fundición de cadmio en EEUU (Globe)

Uno de los estudios que con mayor fuerza apoyan la evidencia de la carcinogenicidad del cadmio en humanos viene del estudio de mortalidad de los trabajadores de fundición de cadmio en la planta Globe en Denver, Colorado. Estudios previos de los trabajadores en esta planta fueron conducidos por Varner (Ex. 8-649) y por Lemen et al. (Ex. 4-61).

Esta población fue inicialmente estudiada por Lemen et al. (Ex. 4-61) quien halló un exceso estadísticamente significativo de muertes debidas a neoplasmas malignos (i.e. cáncer). La población de estudio de Lemen consistió de 292 trabajadores masculinos blancos con un mínimo de dos años de empleo entre 1940 y 1969. De estos trabajadores, 27 murieron de neoplasmas malignos, mientras que sólo se esperaba 17.57 muertes por esta causa (SMR = 154; $p = .05$). Doce de las 27 muertes fueron debidas a cáncer respiratorio, mientras que sólo se esperaba 5.11 (SMR = 235), y este exceso también fue estadísticamente significativo ($p < .05$). Enfocando en la incidencia de cáncer pulmonar, Lemen halló que los índices aumentaban con el tiempo desde la primera exposición y que los índices mas altos fueron observados en trabajadores con más de 30

años de seguimiento. Lemen también halló un exceso de muertes debidas a cáncer prostático, pero este exceso era estadísticamente significativo sólo cuando el análisis estaba restringido a los trabajadores con al menos 20 años desde la primera exposición (Obs=4; Exp=1.15; SMR=347; $p < .05$). El estudio de Lemen fue seguido por un estudio por Varner (Ex. 8-649). La cohorte Varner consistió en 644 trabajadores con al menos seis meses de empleo en la fundición Globe entre 1940 y 1969. La cohorte fue seguida hasta 1981. Los datos de mortalidad fueron analizados usando Razones de Causa Estandarizadas (SCRs). Los excesos estadísticamente significativos debidos a mortalidad debida a cáncer del pulmón, cáncer del tracto urinario, canceres específicos de vejiga, y canceres totales fueron observados. La mortalidad debida a cáncer prostático fue elevada pero el exceso no fue estadísticamente significativo.

Se estimó las exposiciones acumulativas a cadmio para cada miembro de la cohorte usando mediciones de monitoreo personal hechas desde 1973 a 1976. Las exposiciones medidas durante este período se asumieron que fueron constantes para todo el período de estudio. La cohorte fue dividida en un grupo de exposición baja (0-4 mg/m³-años), un grupo de exposición mediana (5-15 mg/m³-años), y un grupo de exposición alta (16+ mg/m³-años). Los SCRs observados para muertes por cáncer pulmonar para cada grupo de exposición fueron: 95 para el grupo de dosis baja, 159 para el grupo de dosis mediana, y 332 para el grupo de dosis alta. Los SCRs observados para todas las muertes de cáncer para cada grupo de exposición fueron: 108 para el grupo de baja dosis, 123 para el grupo de dosis mediana, y 168 para el grupo de alta dosis. Se observó una relación de dosis-respuesta entre la exposición a cadmio y cáncer pulmonar y entre exposición a cadmio y canceres totales.

Varner atribuyó las muertes de cáncer pulmonar en exceso observadas a la exposición a arsénico y fumado de cigarrillos pero no presentó datos sobre el fumar ni las exposiciones a arsénico por grupo de dosis. Hubo, sin embargo, poca razón para asumir que estos confusores no afectaran a los tres grupos en algún, si no el mismo grado. No hubo evidencia de que fumar fuera mas común entre trabajadores del cadmio que entre la población general y por lo tanto, que el exceso de cáncer pulmonar observado estuviera asociado con el aumento en fumar.

El estudio de Varner fue seguido por Thun et al., (Ex. 4-68). Originalmente, Thun siguió a 602 varones blancos quienes pasaron al menos seis meses en un área de producción de la fundición entre 1940 y 1969. Los trabajadores fueron seguidos hasta 1978. El status de mortalidad de todos menos 12 trabajadores (2%) fue determinado; 411 aun estaban vivos (69%), y 179 habían muerto (29%). Los trabajadores fallecidos para quienes no se localizó certificado de defunción se asumieron muertos, según especificado en el protocolo, con la causa de la muerte desconocida. Las personas perdidas para el seguimiento se asumió que estuvieran vivas.

Desde 1886 a 1919, la planta Globe era una fundición de plomo, y de 1920 a 1926, era una fundición de arsénico. Veintiséis de los 602 trabajadores habían sido contratados antes de 1926. Estos trabajadores fueron omitidos de análisis subsiguientes. La mayoría de los análisis estuvieron

limitados a los 576 trabajadores restantes.

Las exposiciones de los trabajadores fueron estimadas por Smith et al. quienes basaron sus estimados sobre datos históricos de monitoreo de área ajustados para reflejar las exposiciones actuales de los trabajadores usando respiradores (Ex. 4-64). Usando los estimados de exposición de Smith y los expedientes de personal de la compañía, Thun calculó estimados de dosis acumulativa para cada trabajador en su cohorte.

Thun analizó sus datos usando un método de historial clínico vitalicio desarrollado por el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH). Los índices esperados fueron calculados de la población de EEUU y fueron ajustados para edad, sexo, raza, y tiempo calendario. Ambas razones de mortalidad estandarizadas (SMRs) y atones de riesgo estandarizadas (SRRs) fueron examinadas. Para analizar su data por exposición acumulativa, Thun dividió su cohorte en tres grupos elegidos antes del análisis de los datos. Estos grupos correspondieron a los límites de exposición recomendados en existencia al tiempo en que se condujo el estudio. El grupo de dosis baja consistió en trabajadores con exposición a cadmio en $584 \mu/m^3$ -días o menos, el equivalente a 40 años de exposición a menos de o igual a $40 \mu g/m^3$. Esta dosis acumulativa correspondió al nivel de exposición recomendado por NIOSH en ese tiempo. El límite superior del grupo de la dosis mediana, i.e., 40 años de exposición entre 41 y $200 \mu/m^3$, fue elegido para corresponder al límite superior permitido por OSHA. El grupo de dosis alta fue elegido como 40 años de exposición a mas de $200 \mu/m^3$. Thun también identifico para análisis separado un subgrupo del grupo de baja exposición de esta cohorte en el cual las exposiciones equivalentes a un TWA de 40 años alcanzaron de 21-40 μ/m^3 .

Así, la actualización de esta cohorte por Thun et al., (Exs. 4-68 y 8-658a) incluyó estimados de exposiciones de cadmio y una evaluación de la experiencia de mortalidad de los trabajadores en la cohorte por SMRs por grupo de dosis. Se observó un exceso de mortalidad de cáncer pulmonar en relación a la exposición a cadmio.

Cuarenta y tres por ciento de los trabajadores tenían menos de dos años de empleo. El tiempo de seguimiento fue largo; 82.5% tenían mas de 20 años de seguimiento y 66.3% tenían mas de 30 años de seguimiento. Entre la cohorte entera de 602 trabajadores, se observó un exceso estadísticamente significativo de muertes debidas a cáncer respiratorio (Obs=20; Exp.=12-15; SMR=165; CI=101-254) y muertes debidas a enfermedades gastrointestinales no malignas (Obs=9; Exp.=2.35; SMR=383; CI=175-727). Todas las muertes debidas a cáncer del pulmón ocurrieron en trabajadores con mas de dos años de empleo. Cuando el análisis fue restringido a los 576 trabajadores contratados después de 1926, el exceso de muertes de cáncer del pulmón ya no fue estadísticamente significativo (Obs=16; Exp.=10.88; SMR=147). Cuando el análisis de estos 576 trabajadores fue aun mas restringido a aquellos trabajadores con dos o mas años de empleo, el exceso observado fue estadísticamente significativo (Obs=16; Exp.=7.00; SMR=229; CI=131-371).

Los análisis de todos los 576 trabajadores contratados después de 1926 indicaron que la incidencia

de muerte por cáncer del pulmón aumentaba con la dosis. Existía una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa a exposición acumulativa a cadmio y mortalidad de cáncer pulmonar. Entre el grupo de dosis baja, no hubo deficit significativo, i.e., mas bajo de lo esperado, de muerte de cáncer pulmonar (Obs=2; Exp.=3.77; SMR=53; p=0.28; SRR=0.48; Ver Tabla VI-14). Entre el subgrupo del grupo de exposición baja con exposición equivalente a 21-40 g/m³ durante 40 años, la SMR para cáncer pulmonar fue 100 y el SRR fue 96. Para el grupo de dosis mediana, se observó un exceso de cáncer pulmonar no significativo (Obs=7; Exp.=4.61; SMR=152; SRR=1.55). Para el grupo de dosis alta, el exceso de muerte por cáncer pulmonar fue estadísticamente significativo (Obs=7; Exp.=2.5; SMR=280; CI=113-577; SRR=3.45). Thun informó que esta tendencia dosis-respuesta también fue observada cuando el análisis estuvo restringido a trabajadores con mas de 20 años desde la primera exposición. La pendiente de regresión de la SRR para cáncer pulmonar fue estadísticamente significativo indicando que un aumento en exposición a cadmio está produciendo un aumento real en el riesgo de cáncer del pulmón.

Thun et al. también observaron un aumento significativo en muertes debidas a enfermedad gastrointestinal no maligno (NMGID), 9 observadas versus 2.35 esperadas. Los certificados de defunción para seis de estos individuos sugirieron enfermedad de úlcera péptica. Para aquellos contratados después de 1926, hubo una tendencia lineal significativa entre la exposición aumentada a cadmio y la SRR del NMGID. Los autores pensaron que esta observación es digna de ser notada a la luz de asociaciones previamente informadas entre exposición a cadmio e irritación intestinal severa en humanos.

Se observó un exceso no significativo estadísticamente para toda la cohorte inicialmente empleada después del 1926 (Obs=6; Exp.=4.45; SMR=135; CI=49-293). Tres de estas muertes fueron debidas a cáncer de la próstata. La mortalidad observada de cáncer de la próstata excedió a lo esperado, pero el exceso no fue estadísticamente significativo (Obs=3; Exp.=2.2; SMR=136). Hubo otros dos casos de cáncer prostático, sin embargo, que Thun no incluyó en su análisis. Uno de estos fue una muerte de cáncer prostático que ocurrió en un guardia que no había pasado seis meses en un área de producción de la fundición. El segundo caso no fue incluido porque el cáncer prostático no fue la causa subyacente de la muerte.

Subsiguiente a la publicación de su estudio en 1985, el Dr. Thun presentó un análisis basado sobre un taller actualizado sobre cadmio y cáncer en Londres, Inglaterra (Ex. 8-658a). El estudio actualizado de la misma fundición de cadmio Globe incluyó una evaluación de la experiencia de mortalidad de los trabajadores de cadmio hasta 1984 (Ex. 8-658a). El estudio de seguimiento extendido incluyó a 625 trabajadores varones blancos con seis o mas meses en el área de producción entre 1940 y 1969. La cohorte fue esencialmente la misma que la previamente descrita excepto por la adición de 23 nuevos trabajadores que cumplieron los criterios de elegibilidad. Estos nuevos trabajadores adicionales incluidos en el seguimiento hasta 1984 fueron identificados a través de examen subsiguiente de los expedientes de la facilidad Globe (Tr. 6/7/90, p.108).

Cuarenta y tres por ciento de los trabajadores tenían menos de 2 años de empleo. El tiempo de seguimiento fue largo; 85% tenía más de 20 años de seguimiento. Para diciembre 1984, 234 trabajadores habían muerto; esto representó 55 muertes adicionales desde el estudio previo de NIOSH. Thun et al. hallaron que, entre trabajadores con dos o más años de empleo contratados después de 1926, persistió un exceso de muertes estadísticamente significativo debido a cáncer respiratorio (Obs=24; Exp.=10.7; SMR=223; CI=143-332). No ocurrió muertes de cáncer pulmonar entre trabajadores que estuvieran empleados por menos de dos años. El exceso de muertes por cáncer pulmonar fue estadísticamente significativo para el nuevo período de observación, 1979-84 (Obs=8; Exp.=3.19; SMR=251; 90% CI=108-494) (Ex. 8-658a). El exceso de muertes debido a cáncer prostático fue estadísticamente insignificante (Obs=4; Exp.=2.35; SMR=170; CI=46-436).

El status vital era conocido para todos menos quince miembros, o para 98%, de la población de estudio actualizada (8-658a). Los trabajadores muertos sin certificados de defunción se asumieron muertos, según especificado en el protocolo, con la causa de la muerte desconocida. Las personas perdidas para el seguimiento se asumió que estaban vivas. La determinación de status vital fue, por lo tanto, adecuada para el análisis epidemiológico.

Con la cohorte actualizada, Thun analizó nuevamente los datos usando un método de historial clínico vitalicio modificado desarrollado por NIOSH, con los índices calculados esperados de la población de EEUU, y ajustados para edad, sexo, raza y tiempo calendario. Para analizar sus datos por exposición acumulativa, Thun dividió nuevamente su cohorte en los mismos tres grupos. Los resultados, como el estudio anterior, indicaron que la incidencia de muerte de cáncer pulmonar aumentó con la exposición a cadmio. El estudio de seguimiento tenía ocho casos adicionales, estimados de exposición más estables, y sus hallazgos fueron consistentes con el estudio anterior. Entre el grupo de dosis baja, hubo un déficit no significativo de muertes de cáncer del pulmón (Obs=2; Exp=6.06; SMR=33; p=0.06). Para el grupo de dosis media, con exposiciones a cadmio que alcanzaron desde 41 μm^3 - 200 μm^3 para un TWA equivalente a cuarenta años, hubo un exceso de cáncer pulmonar estadísticamente significativo (Obs=13; Exp.=6.80; SMR=191, p<.05). Para el grupo de dosis alta, el exceso de muertes por cáncer pulmonar también fue estadísticamente significativo (Obs=9; Exp.=3.32; SMR=271; p<.02). La observación de que la frecuencia del cáncer pulmonar aumentaba con la dosis o nivel de exposición brinda apoyo a una interpretación causal entre cáncer del pulmón y exposición a cadmio.

Thun incluyó dos análisis adicionales en el informe actualizado. El primero de ellos fue una comparación de tres grupos de dosis originales con SMRs que fueron calculados usando los índices locales de muertes de cáncer pulmonar de Colorado como la población de referencia. Entre el grupo de dosis baja, hubo un déficit no significativo de muertes por cáncer pulmonar (Obs=2; Exp.=4.37; SMR=46; p=0.19). Para los grupos de dosis media y alta, las SMRs son 35-40% más alto que en el análisis usando los índices de EEUU. En el grupo de dosis mediana, la SMR

fue 263 (Obs=13; Exp.=4.95; $p < 0.005$, un extremo), y en el grupo de dosis alta la SMR fue 373 (Obs=9; Exp.=2.42; $p < 0.005$, un extremo). Esto indica que los riesgos de cáncer del pulmón estimados usando índices de muertes nacionales como población de comparación puede ser un subestimado del verdadero riesgo.

En comparación de los resultados de diferentes estudios epidemiológicos, OSHA dependió de las SMRs calculados usando índices de muertes esperadas usando índices de muerte nacionales. Thun hizo lo mismo en la mayoría de sus análisis, principalmente para facilitar la comparatividad de los resultados entre los diferentes estudios epidemiológicos.

En el segundo análisis, Thun proveyó una simplificación mas detallada de dosis-respuesta, incluyendo seis estratos de exposición desarrollados dividiendo cada uno de los tres estratos previos a la mitad. Las SMRs para cáncer pulmonar fueron desarrollados usando una comparación con la mortalidad de los EEUU; la curva resultante fue lineal y comparable a los resultados del análisis original.

Los estudios de los trabajadores de Globe son particularmente útiles para evaluar la carcinogenicidad del cadmio en humanos por cuatro razones. Primero, la cohorte estuvo altamente expuesta a cadmio. Segundo, la información estuvo disponible para el prolongado seguimiento de cáncer (85% de los trabajadores tenían 20+ años de seguimiento). Tercero, hubo disponible información extensa de exposición de buenos expedientes de higiene industrial que podían ligarse a los historiales de trabajo. Esto permitió el cómputo de exposiciones individuales acumulativas a cadmio para cada trabajador incluido en la cohorte. Finalmente, hubo información disponible sobre los hábitos de fumar tabaco de los trabajadores y sobre exposiciones a arsénico en el lugar de trabajo. Esto permitió algún control para los efectos potencialmente confusores de estos factores de riesgo conocidos para cáncer pulmonar.

El Dr. Thun señaló que: * * * para un pequeño estudio, la fuerza de la exposición, la intensidad de la exposición es una de sus mayores ventajas. La segunda ha sido la oportunidad de seguimiento prolongado, y * * * 85% de las cohortes han tenido al menos 20 años de observación desde la exposición inicial a cadmio, y la cohorte entera ha tenido 15 años. (Tr 6/7/90, p.89)

Debido a que el análisis de Thun basado sobre los trabajadores de Globe mostraron la mas clara asociación entre exposición a cadmio y cáncer pulmonar, fue su trabajo el que atrajo la mayoría de los comentarios durante la reglamentación.

a. *Potencia.* Al comentar sobre la regla de cadmio propuesta, Environ señaló que desde el punto de vista del tamaño y el poder, el estudio de Thun no compara favorablemente con algunos de los otros estudios epidemiológicos que han sido conducidos (Ex. 12-41). La potencia de un estudio se relaciona a su capacidad para detectar un efecto. Considerando que la cohorte de Thun era relativamente pequeña la observación de Environ es correcta. La potencia para detectar un verdadero exceso relativo a riesgo de 2.0 o mayor fue 0.893 o 89% cuando la experiencia de la cohorte entera era considerada. Cuando el análisis estuvo limitado a la experiencia de los trabajadores empleados desde 1926 en adelante, la potencia para detectar un doblaje de riesgo fue

0.86 o 86%. La probabilidad de detectar un aumento menor en riesgo es aun mas pequeña. Por ejemplo, la potencia de detectar un verdadero exceso de riesgo de sólo 1.5, el poder fue sólo 0.44.

En general, los cálculos de potencia son usados para evaluar posibles razones por las cuales un estudio falla en mostrar un riesgo aumentado de una causa particular de muerte. Cuando un estudio es conducido y los resultados muestran un riesgo aumentado de una causa particular de muerte, como hizo el estudio de Thun, la probabilidad hipotética de que el estudio detecte un exceso es irrelevante y un cálculo de potencia es innecesario. Por lo tanto, la potencia del estudio Thun no es un asunto relevante.

b. *Status de caso.* Otro asunto traído por Environ fue si dos muertes observadas en la actualización de Thun debieran considerarse casos de muerte de cáncer pulmonary basado sobre un registro de información en el certificado de defunción (Ex. 19-43; 12-41). El cáncer pulmonar fue listado en la parte del certificado de defunción bajo "otras condiciones significativas" para ambos de estos casos, pero la causa inmediata de muerte fue codificada como enfermedad metastásica cerebral para un caso y pulmonía para el otro caso (Ex. 8-658a).

Según indicó el Dr. Thun, la información del certificado de defunción fue algo ambigua para estos dos casos en la actualización. Los expedientes de hospital para ambos estos individuos indicaron que el cáncer pulmonar era la enfermedad subyacente. Dos de tres nosologos fueron de la opinión de que la causa subyacente de muerte en el certificado de defunción debió haber sido codificada como cáncer pulmonar. Así, hay algún desacuerdo en lo que respecta a la codificación correcta de la causa de muerte para estos dos individuos para propósitos de estudio epidemiológico. Thun consideró que la codificación de estas dos muertes es ambigua porque la enfermedad metastasica cerebral pudiera teóricamente originarse en el pulmón, o teóricamente, en el cerebro, aunque las metástasis de un cáncer primario en el pulmón son comunes, mientras que las metástasis de un tumor cerebral primario son extremadamente raras (Ex. 8-658a).

En relación a la adecuacidad de la inclusión de estos dos casos en un estudio de cáncer pulmonar, otro comentarista declaró que nadie estaba,

" * * * cuestionando el hecho de que (estos) dos hombres * * * murieron como consecuencia de cáncer pulmonar (SCM Chemicals; Ex. 12-33-D)." La cuestión es una de comparatividad de casos de cáncer pulmonar con la población de referencia.

Thun et al . concluyeron que, aunque existía algún desacuerdo entre nosologos acerca de las metodologías apropiadas de codificación para causa de muerte, en el análisis de los datos por grupo de exposición seria apropiado incluir solamente dos casos de cáncer pulmonar en la comparación interna dentro de la cohorte a menos que se incluyan casos similares en la compilación de estadísticas vitales sobre las cuales los índices de muerte esperados estuvieron basados (8-658a). Sin embargo, como Thun informó también, si los dos casos de cáncer pulmonar fueron restados del grupo de dosis apropiado, la relación dosis-respuesta y la tendencia permanecerían básicamente las mismas (Tr. 6/7/90 página 94). En comparación con la población

externa de EEUU (Ex. 33) según indicó Thun (Ex. 8-658a), aún si estos dos casos son excluidos, el exceso de cáncer pulmonar aún es estadísticamente significativo entre trabajadores en la actualización empleados por dos o más años (Obs=22; Exp. =10.76; SMR=204; CI=128-310). *c. Déficit de cáncer pulmonar en el grupo de dosis baja.* Varios comentaristas declararon que el hallazgo de un déficit de muertes de cáncer pulmonar en el grupo de dosis baja demostró que no había riesgo carcinogénico de exposiciones a cadmio bajo 40 µg/m³, ya que:

* * * el exceso estadísticamente significativo ocurrió sólo para exposición acumulativa equivalente a 40 años de exposición sobre el PEL actual de OSHA actual de 200µ/m³ (SCM Chemicals; Ex. 19-42A).

En adición:

Este (déficit) indicaría que hay una diferencia entre trabajadores expuestos a niveles altos de cadmio y trabajadores expuestos a niveles bajos de cadmio (Big River Zinc Corporation; Ex. 19-30).

El Sr. George M. Obeldobel, Vice Presidente y Gerente General de Big River Zinc Corporation (BRZ), el tercer mayor productor en los EEUU, y el mayor productor de cadmio en Norte América, tomó excepción en el estudio de Thun como evidencia de la carcinogenicidad del cadmio en humanos:

* * * los datos mostraron fuerte diferencia entre trabajadores expuestos a niveles bajos y niveles altos de cadmio, i.e., trabajadores expuestos al equivalente de 40 años de exposición a:

(a) 21-40µg/m³ de cadmio respirable, mostró sólo dos casos de cáncer pulmonar versus los 3.77 casos esperados (nuevamente, menos que la población general).

(b) 41- 200 µg/m³ de cadmio respirable, mostró siete casos versus los 4.61 casos esperados (Ex.19-38).

El Dr. Thun trató este asunto en su testimonio:

El déficit es un artefacto porque esta población de trabajadores * * * está siendo comparada a la población de EEUU. El déficit es* * * no de algún efecto protector de los niveles bajos de exposición a cadmio (6/7/90, p.187).

Mas aún, continuó el Dr. Thun:

Este hallazgo * * * no debe interpretarse como que muestra un nivel "seguro" de exposición a cadmio (Ex. 33 página 13).

Thun indicó que hay al menos tres factores que pudieran explicar el hallazgo de un déficit en el grupo de dosis baja:

- (1) El efecto de trabajador saludable;
- (2) El status racial de la población referente; y
- (3) Fumar.

Estos factores están discutidos en detalle a continuación ya que son pertinentes a ambos el hallazgo de un déficit en el grupo de dosis baja y el hallazgo de exceso de muertes por cáncer del pulmón

entre trabajadores expuestos a cadmio en general. Según discutido en la sección VI (QRA), OSHA señala que el déficit no es estadísticamente significativo y puede, por lo tanto, ser atribuido a una fluctuación al azar.

i. *Efecto del trabajador saludable.* El "efecto del trabajador saludable" está evidenciado por estudios que muestran que los trabajadores activos muestran un riesgo de mortalidad menor que el de la población general que incluye a las personas enfermas, incapacitadas e institucionalizadas. Los trabajadores tienden a ser más saludables que la población general. La comparación de mortalidad entre trabajadores a la de la población general inclinaría los resultados hacia la subestimación de riesgo.

OSHA recibió comentario sobre la adecuacidad de atribuir un "efecto de trabajador saludable" (HWE) a SMRs de cáncer. El Consejo del Cadmio (Ex. 119) declaró que el efecto del trabajador saludable (HWE) no podría explicar suficientemente el déficit en el grupo de dosis baja ya que este efecto tiene poca aplicación al cáncer. En el alegato sometido post vista por el Consejo del Cadmio, los estudios sobre el HWE expuestos por OSHA (Ex. 8-677; Ex. 50 a y b), fueron cuestionados en relación a su relevancia a la mortalidad del cáncer o fueron hallados en falta por ser estudios de veteranos, cuya comparabilidad con trabajadores no había sido establecida.

De acuerdo a un estudio por McMichael (Ex. 8-677), el HWE puede no aplicar igualmente a todas las causas de muerte. Según declaró McMichael, "**** si uno trata de mejorar el significado de una SMR ajustando para el HWE, debe hacerse concesión para variación entre diferentes *** causas de muerte (Ex. 8-677)."

McMichael condujo análisis de los datos generados por Milham (1974) en un estudio de carpinteros y ebanistas. La conclusión de McMichael fue que el HWE si tiende a crear SMRs mas bajas (60-90%), entre cohortes de trabajadores cuando la población de EEUU es usada como población de referencia. En otras dos submisiones al sumario sobre el HWE, el asunto de la aplicabilidad del HWE a SMRs de cáncer, en particular, fue examinado adicionalmente. El primero de estos, un estudio por el Dr. Monson (Ex. 50-A), sugiere que un HWE dura por alrededor de 15 a 25 años después de la primera exposición, dependiendo de la causa de muerte y del grupo ocupacional que este siendo seguido.

El Dr. Monson declaró:

* * * por largo tiempo se ha observado que los grupos de personas empleadas tienen índices de mortalidad que son mas bajos que la población general. A esta experiencia de mortalidad favorable se le ha llamado el efecto del trabajador saludable (HWE). La incertidumbre sobre la fuerza y extensión del HWE ha llevado a la incertidumbre en interpretar los datos de estudios en los cuales el índice de mortalidad de un grupo empleado es comparado con el índice de mortalidad de la población general. (Ex. 50-A.)

Monson estudio diez grupos de trabajadores para evaluar la fuerza del HWE sobre varias causas de muerte. El señaló que aunque el efecto del trabajador saludable era relativamente débil en comparación a los excesos causales, y que había una diferencia entre la fuerza del HWE para diferentes causas de muerte, hubo, no obstante, evidencia de una falta de HWE sobre las SMRs de cáncer.

Un segundo estudio por los Drs. Sterling y Weinkma (Ex. 50b) examinó la extensión, persistencia, y constancia del HWE mediante las causas de muerte seleccionadas incluyendo cáncer. Sterling y Weinkma eligieron evaluar los datos del estudio Dorn de mortalidad entre veteranos de los EEUU porque: (1) Los veteranos que fueron seleccionados para servir en las fuerzas armadas calificaron para tal deber porque tenían condición de salud comparable al de los trabajadores que buscan empleo; y (2) subsiguiente a la terminación del servicio, no todos los veteranos entrarían a la misma ocupación. Así, los altos riesgos de enfermedad entre veteranos de exposiciones ocupacionales en ocupaciones peligrosas en cada grupo específico de causa-muerte tendería a ser balanceado por la inclusión, en el mismo grupo, de veteranos con bajo riesgo de enfermedad de ocupaciones no peligrosas. Como un resultado, la influencia de confundir de las exposiciones de trabajo sobre la evaluación del HWE sería mínima. Sterling y Weinkam observaron un HWE persistente para todas las causas que no se debilitaba substancialmente con el tiempo. Para cáncer pulmonar, específicamente, el HWE persistió al menos hasta la edad de 74 años. Para las edades de 70-74, la razón de mortalidad de cáncer pulmonar fue 0.72; era menos de esto para los veteranos de menor edad.

Por las razones establecidas por Sterling y Weinkam, OSHA considera que la elección del grupo de estudio por Sterling y Weinkam es un grupo de referencia adecuado y apropiado para evaluar la influencia del HWE sobre causas de muerte específicas, incluyendo cáncer.

En general, basado sobre la referencia mencionada anteriormente, el HWE parece ser relevante a las SMRs de cáncer y de éste modo relevante al estudio del Dr. Thun de trabajadores expuestos a cadmio aunque la fuerza del efecto puede diferir para distintos diagnósticos de cáncer y depende de otros factores relevantes a la cohorte bajo estudio tal como edad al tiempo de la contratación.

OSHA está de acuerdo con el Consejo del Cadmio en que, en sí y de sí mismo, el HWE puede no ser suficiente para explicar el hallazgo de un déficit de cáncer pulmonar en el grupo de dosis baja en el estudio de Thun. No obstante, el HWE en conjunción con los índices mas bajos de fumar y los índices mas bajos de muertes de cáncer pulmonar de trasfondo de la población expuesta, mas la variabilidad estadística pueden combinarse para justificar el déficit de mortalidad de cáncer pulmonar.

ii. *Apellido hispano*. El uso reducido del tabaco entre los trabajadores es otra explicación plausible para el déficit de SMR de cáncer pulmonar observado en el grupo de dosis baja. Esto no significa que el grupo de dosis baja fumara menos que los otros grupos de exposición. Mas bien, el fumar,

en todos los grupos de exposición fue menor que la población general, y, según concluyó el Dr. Thun, el HWE era por lo tanto mucho más extremo (Tr. 6/7/90; página 102). El Dr. Thun basó ésta conclusión sobre el hecho de que ligeramente menos de 40% de los trabajadores en la planta de cadmio de Denver tenían apellidos hispanos. Los hispanos, en general, se conoce que fuman menos que otros varones blancos y por lo tanto tienen índices más bajos de cáncer pulmonar que otros varones blancos de EEUU. Según declaró el Dr. Thun: "Varios estudios han mostrado bajos índices de cáncer pulmonar entre varones hispanos en el suroeste y particularmente en Denver (Tr. 6/7/90, p.98)"

La conclusión del Dr. Thun está apoyada por un estudio por el Dr. Savitz, (Ex. 57-N), quien halló que en Denver entre 1969 y 1971, los hispanos tenían una incidencia de cáncer pulmonar que era menor que la de otros varones blancos. La incidencia de índices de cáncer para personas de apellido español y otros blancos en el área de Denver fue derivada para dos períodos de tiempo, 1969-71 y 1979-81. Los índices de muerte de cáncer pulmonar entre varones con apellidos español aumentaron de 23.1 por 100.000 persona-años en 1969-71 a 45.6 en 1979-81, según comparado a otros varones blancos cuyos índices aumentaron de 57.0 a 68.9 en el mismo período de tiempo. Aunque el cáncer del pulmón fue substancialmente menos común entre aquellos con apellidos español comparado a otros hombres blancos, hubo una convergencia de los índices. La convergencia de los índices pudiera atribuirse, de acuerdo al autor, entre otras cosas, a la aculturación de las personas con apellido español, la imperfección del apellido español como indicador de etnicidad, o error sistémico debido a mal conteo de inmigrantes ilegales. Aunque la aculturación pudiera explicar el cambio en tendencias, los autores concluyeron que el apellido español era improbable que explicara la convergencia de índices. Los identificadores de apellidos español parecieron ser consistentes para ambos casos y la población de referencia a través de los períodos de tiempo. El error sistemático en la enumeración de los inmigrantes, sin embargo, tendría a inflar los índices de cáncer, entonces la población de referencia sería menos probable que fuera contada correctamente de lo que serían los casos de cáncer.

Comparando los índices de muerte entre los trabajadores de cadmio de Globe, un grupo que incluyó una mezcla de trabajadores con apellidos hispanos y no hispanos, a índices de muerte de cáncer pulmonar de varones blancos de EEUU, el número esperado de muertes de cáncer del pulmón sería sobreestimado, y el efecto ocupacional del cadmio sobre el cáncer pulmonar sería subestimado. El porcentaje de trabajadores con apellidos hispanos en el grupo de dosis baja fue 38.5%; el porcentaje de los trabajadores en el grupo de dosis media con apellidos hispanos fue 41.5%; y el porcentaje de trabajadores con apellido hispano en el grupo de dosis alta fue 32.2% (Ex.33). La mezcla de trabajadores de cadmio con apellidos hispanos y no hispanos fue similar entre los tres grupos de dosis. En la extensión en que el apellido hispano refleja etnicidad, y que los hispanos fuman menos y tienen índices de muerte de cáncer más bajos que los varones blancos de EEUU, es improbable que las diferencias en grupos étnicos hubieran causado un impacto significativo sobre las SMRs entre grupos de dosis, i.e. en el grupo de dosis baja solamente. Así, parece como si el Dr. Thun sugiriera el uso de apellido hispano como un método plausible

mediante el cual estimar el efecto de enticidad sobre las SMRs de cáncer pulmonar en su cohorte.

Un estudio adicional del impacto de las diferencias en mortalidad de cáncer pulmonar entre trabajadores hispanos y no hispanos en la planta Globe fue realizado por el Instituto Nacional para Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) (Ex.79). NIOSH presentó un análisis de mortalidad por cáncer basado sobre el seguimiento mas reciente de la cohorte de Thun et al., durante 1984. El cuadro clínico vitalicio usado en este avalúo fue estratificado en cuatro categorías de dosis acumulativa, i.e., ≤ 584 , 585-1460, 1461-2920, y ≥ 2921 mg/m³-días) y tres categorías "desde la primera exposición", categorías i.e., <10, 10-19, y 20+ años. Se realizó análisis de cuadro clínico vitalicio para los miembros de la cohorte con apellidos hispanos y no hispanos. Para SMRs de cáncer pulmonar, los índices de EEUU para varones blancos fueron usados como el grupo de referencia.

Los resultados del análisis del cuadro clínico vitalicio indicaron que la mortalidad del cáncer pulmonar fue similar a los hallazgos del Dr. Thun, i.e., las SMRs para cáncer pulmonar no eran significativamente elevadas para la cohorte entera (SMR=149; Obs=24; Exp=16.07; 95% CI=95, 222; p=.076 prueba de dos extremos). Sin embargo, entre los varones blancos, la mortalidad del cáncer pulmonar fue significativamente elevada (SMR=211; Obs=21; Exp=9.95; 95% CI=131, 323; p<.01). Se halló un déficit de mortalidad de cáncer pulmonar entre hispanos (SMR=49; Obs=3; Exp=6.12) según se esperaría si los índices de referencia para varones blancos de EEUU reflejaran a gente que fumara más que a gente con apellidos hispanos. La mortalidad del cáncer pulmonar aumentó con la exposición acumulativa a cadmio, y fue significativamente elevada en el grupo de exposición más alta para la cohorte combinada (SMR=272; Obs=9; Exp=3.3; p<.05) y para los tres grupos de exposición más alta entre no hispanos. También se observó un exceso significativo de mortalidad de cáncer pulmonar entre trabajadores en la categoría de tiempo más largo "desde la primera exposición" para la cohorte combinada (SMR=161; Obs=21; Exp=12.97; p<0.05, prueba dos extremos) y para no hispanos (SMR=233; Obs=19; Exp=8.13; p<.01, prueba de dos extremos). El hallazgo de exceso significativo estadísticamente de cáncer pulmonar entre no hispanos, y un déficit entre hispanos, fortalece mas aun las conclusiones del Dr. Thun de que el déficit de cáncer del pulmón en el grupo de baja dosis pudiera, de hecho, resultar de un exceso de trabajadores con apellidos hispanos en la cohorte en comparación con la población de referencia.

El asunto del uso del porciento de trabajadores hispanos en la población expuesta para evaluar los efectos confusores del fumar fue cuestionado por el Consejo del Cadmio durante la reapertura del expediente (Ex. 144-16). De acuerdo al Consejo del Cadmio, durante un simposio de IARC en 1991, se proveyó información de que los hispanos que fuman lo hacen con la misma frecuencia que los no hispanos. La diferencia es sólo que los trabajadores con apellidos hispanos tienden a subinformar los hábitos de fumar (Ex. 144-16). Esta opinión del Consejo del Cadmio estuvo basada aparentemente sobre un documento preparado por el Dr. Lamm, en el cual el Dr. Lamm resume los resultados del Simposio Internacional de IARC (Ex. 144-7). No se sometió documento alguno que representara las conclusiones formales de IARC al sumario de OSHA. Sin embargo, si

la gente con apellidos hispanos de hecho si subinforman sus hábitos, no es posible determinar si el subinformado en sí mismo pudiera justificar las diferencias en fumar observado entre varones blancos y varones con apellidos hispanos en la cohorte Thun. Si los hábitos de fumar entre varones blancos y varones con apellidos hispanos son de cierto similares, no empece, los índices de cáncer pulmonar en general son mas bajos en los varones con apellidos hispanos que entre los varones blancos (Ex. 57-N). El factor importante en el análisis de Thun et al., es que la proporción de varones con apellidos hispanos incluidos en cada categoría de dosis fue aproximadamente igual. Así, cualquier efecto confusor potencial de la inclusión de un gran número de varones con apellidos hispanos fue igualmente distribuido en las categorías de dosis, pero los efectos confusores potenciales no supeditaron la relación dosis-respuesta observada entre excesos de cáncer del pulmón y exposiciones a cadmio.

iii. *Fumar*. Thun proveyó evidencia directa e indirecta para su posición de que los trabajadores en su estudio fumaban menos que la población general de los EEUU señalando la ausencia de índices elevados de muerte para otras enfermedades relacionadas con fumar en su cohorte. Según declaró el Dr. Thun: "(La enfermedad cardiovascular) *** es con frecuencia un buen marcador de los hábitos de fumar (Tr. 6/7/90, página 101)." El Dr. Thun halló que los índices de muerte de enfermedad cardiovascular fueron alrededor de dos tercios el de la población general (SMR = 65; Obs = 56; Exp = 85.7).

El Dr. Kazantzis, quien testificó como testigo experto para el Consejo del Cadmio, estuvo de acuerdo en que la evidencia indirecta tal como el hallazgo de un déficit significativo de enfermedades mayores relacionadas al fumado de cigarrillos, tales como enfermedad cerebro-vascular y otras enfermedades cardiovasculares, serían un factor que debería tomarse en consideración al evaluar la relación entre fumar y excesos de cáncer del pulmón. En ausencia de evidencia directa sobre los hábitos de fumar de miembros de una cohorte de estudio, el Dr. Kazantzis estuvo de acuerdo en que tal evidencia indirecta pudiera argumentar contra el fumado de cigarrillos como el factor principal asociado con el exceso observado de cáncer pulmonar (Tr. 6/3/90).

Más aún, el HWE pudiera haber afectado, y así bajado, las SMRs para enfermedad cardíaca isquémica en esta cohorte ocupacional porque la enfermedad cardíaca tiene mayor probabilidad de ser seleccionado en contra en el reclutamiento y retención de trabajadores activos (Ex. 8-677). Así, parecería que el fumar no era tan prevalente entre los trabajadores del cadmio que sus efectos anularan el HWE en los índices de enfermedad cardíaca. El Dr. Thun declaró que:

* * * una de las implicaciones de los hábitos de fumar mas bajos de esta población [los trabajadores de cadmio de Denver], es que uno no debe interpretar las SMRs bajo 100 en el grupo de dosis baja como * * * un nivel seguro o umbral para cadmio * * * [L]o que esos niveles reflejan es un riesgo de trasfondo mas bajo de cáncer pulmonar entre estos trabajadores debido a * * * menos fumado que entre la población general de los EEUU * * * (Tr. 6/7/90, p.102)

El Dr. Thun también evaluó la evidencia directa sobre los hábitos de fumar obtenidos de un cuestionario de 1982. Las respuestas fueron provistas por los trabajadores sobrevivientes o su pariente más próximo, y fueron suplementados por expedientes médicos. Estas respuestas mostraron que aunque la mayoría de los trabajadores hispanos fumaban, la mayoría fumaba poco. Estos fumadores ligeros informaron fumar menos cigarrillos por día que los varones blancos. Como para otros varones blancos en la planta, si algo, fumaban ligeramente menos que los varones blancos en la población general de EEUU (Tr 6/7/90, p.100). Según indicó el Dr. Thun, el uso de datos del cuestionario fue algo limitado porque el cuestionario obtuvo información sobre fumado sobre sólo 48% de la cohorte general, y la información restante pertenecía principalmente a los grupos de dosis baja y mediana (74% y 47%, respectivamente). Sin información sobre el fumar comparable para cada grupo de dosis, el controlar para fumar basado sobre la evidencia directa del cuestionario pudiera producir resultados parcializados, ya sea hacia el subestimado o sobreestimado de los efectos de fumar sobre las SMRs para cada grupo de dosis.

Ha habido diferencias de opinión en lo que respecta al valor de los datos sobre fumar y diferentes estimados de los números de paquetes fumados (Tr. 6/7/90, página 183; Ex. 8-658a). La falta de datos sobre fumar en los grupos de dosis baja, sin embargo, hizo estos datos menos valiosos que los datos sobre apellidos hispanos porque los trabajadores con apellidos hispanos estaban equitativamente distribuidos en los tres grupos de exposición.

El Dr. Thun declaró que el uso de un análisis interno resultaría en un estimado válido del efecto de exposición ocupacional (Tr. 6/7/90, página 72). Tal análisis fue conducido por NIOSH para propósitos de avalúo de riesgo (Ex. 79). En este estudio, NIOSH presentó resultados del modelado de la relación dosis-respuesta entre la exposición a cadmio y mortalidad de cáncer pulmonar y los riesgos proyectados asociados con niveles variantes de exposición a cadmio. (Ver modelos de regresión Poisson ajustados al análisis de "cinco años de retardación"). Los parámetros estimados para el modelo categórico representaron el efecto de cada categoría en relación a la categoría de dosis baja (< 584 mg/m³-días). El asunto del uso de controles internos por NIOSH será tratado subsiguientemente bajo la Sección de Avalúo de Riesgo Cuantitativo.

OSHA recibió varios comentarios sobre el análisis de NIOSH. Durante el Simposio Internacional de IARC de 1992, el análisis de NIOSH fue cuestionado en relación a si provee una explicación biologicamente razonable de los datos (Ex. 144-16). Sin embargo, este comentario no fue de un documento formal del Simposio Internacional de IARC (Ex. 144-7).

Un asunto similar fue traído por el Dr. Starr durante la vista (Ex. 38). El Dr. Thomas Starr comentó que "OSHA debe rehacer su análisis con la información persona-año individual recopilada por Thun et al., "señalando que los últimos datos estuvieron muy crudamente caracterizados por la exposición acumulativa mediana para cada categoría (Ex. 38). También recomendó que "OSHA debe reanalizar los datos de Thun et al., (Ex. 4-68) con el modelo de enfoque dosis-respuesta multi-etapa utilizando un enfoque similar al descrito por Crump y Howe (1984)." El avalúo de

riesgo de NIOSH y adendo subsiguiente (Exs. L-140-20, L-163) incorporó ambas de estas recomendaciones. El uso de OSHA de modelos adicionales esta adicionalmente discutido en su sección sobre avalúo de riesgo cuantitativo (Ver sección VI.)

iv. *Conclusiones.* En resumen, OSHA señala que el hallazgo de un déficit en cáncer pulmonar en el grupo de dosis baja pudiera haber resultado de otros factores, tales como el efecto del trabajador saludable, bajos índices de fumar y enticidad hispana según señalado por Thun. El déficit no debe ser interpretado como una ausencia de riesgo de cáncer pulmonar en dosis de cadmio menores de $40 \mu/m^3$.

d. *Fumar y arsénico en la cohorte Thun.* Los roles de fumar y arsénico como causas para el exceso de cáncer pulmonar observado en el estudio Thun fueron el foco de muchos comentarios recibidos por OSHA. Estas preocupaciones estuvieron principalmente relacionadas a los hallazgos del estudio por Lamm et al., 1988, que aparentaba mostrar que no había enlace entre exposición a cadmio y cáncer (Exs. 19-43E, 12-13a, 12-33d, y 12-33e). Por ejemplo, el Consejo del Cadmio reiteró su argumento anterior de que el estudio de Thun falló en controlar para fumar, citando el estudio de control-caso por el Dr. Lamm, el cual, en vista del Consejo, demostró una asociación entre fumar y cáncer pero no entre cadmio y cáncer. El Consejo del Cadmio también declaró que ENVIRON revisó a la par el estudio Lamm y "endosó sus conclusiones". Varios otros comentaristas hicieron observaciones similares a aquellas del Consejo del Cadmio (Ex. 19-43; 12-33e).

i. *Análisis de Lamm de control de casos.* El Dr. Lamm condujo un estudio de control de casos (Exs. 19-43e y 144-7b), en el cual trató de replicar los datos usados en el estudio de mortalidad por Thun et al., (Ex. 144-7b). El Dr. Lamm identificó 599 de los 602 varones blancos en el estudio Thun et al., (144-7b), el cual incluyó todos los casos de cáncer previamente identificados en el estudio de Thun et al. La elegibilidad para ambos estudios de Thun et al., y el de control de casos de Lamm fue la misma. Los trabajadores tenían que haber estado empleados sobre seis meses en las áreas de producción de fundición de cadmio "*** durante 1940-1969" (144-7a). El Dr. Lamm usó un diseño de control de casos "anidado" de 25 casos de cáncer pulmonar pareados con 75 controles de la cohorte entera de 602 trabajadores incluidos en el estudio Thun et al.

El estudio de control de casos fue usado para evaluar cáncer pulmonar y la contribución de arsénico y fumar, así como cadmio a las muertes por cáncer pulmonar (Ex. 19-43e). El Dr. Lamm pareó los casos con los controles por edad, raza, sexo y fecha de reclutamiento. (Ex. 144-7b). Las exposiciones a cadmio para los casos y los controles fueron estimadas usando los estimados originales de NIOSH, los cuales Thun calculó para cada empleado en su sitio de trabajo. Los historiales de fumar fueron obtenidos por personal de la compañía de entrevistas y expedientes de la compañía para alrededor de 43% de la cohorte (Ex. 19-43e).

Basado en los datos de 597 trabajadores en esta planta, Lamm identificó tres períodos de tiempo de

exposición potencial a arsénico (Ex. 12-33e), o factores de riesgo de período de reclutamiento (Ex. 144-7b). Basado en 25 casos de cáncer pulmonar y 75 controles, y usando las exposiciones de cadmio desarrolladas por Thun et al., los datos de insumo de arsénico, y los factores de riesgo del período de reclutamiento previamente identificados, las relaciones entre muerte de cáncer pulmonar y exposiciones a cadmio, fumar, arsénico y período de reclutamiento, respectivamente, fueron independientemente evaluadas.

ii. *El argumento de fumar.* Basado sobre la cantidad de tabaco consumida (paquete-años por empleado), el Dr. Lamm halló que el historial de fumar caso-a-control relativo, para trabajadores con historial de fumar conocido, fue 2.5, con un alcance de 1.6-8.3 (Ex. 12-33-e). Cuando el Dr. Lamm categorizó los trabajadores como alguna vez/nunca fumo, la razón probabilidad para fumar como factor de riesgo de cáncer pulmonar fue 8.2 (Prueba exacta de Fisher dos extremos; $p=0.047$; 95% CI; 1.04 a 367.05). Basado sobre estos análisis, Lamm concluyó que fumar cigarrillos era responsable del elevado riesgo de cáncer pulmonar observado entre la cohorte (Ex. 12-33e).

El Dr. Thun declaró que los datos que faltan sobre fumar (disponibles, por ejemplo, para solo 57% de los controles; ver la Sección VI-QRA) hizo inválido el uso de estos historiales de fumar individuales en análisis de control de casos (Tr. 6/7/90; página 101). Aunque el fumar afecta claramente los índices de cáncer pulmonar en general, no justifica, en y de sí mismo, el exceso de cáncer del pulmón observado en el estudio de Thun, basado sobre el análisis del Dr. Lamm. El Dr. Thun indicó que la evaluación preferida de status de fumar y sus efectos sobre los índices de muerte de cáncer del pulmón sería usar apellido hispano o un análisis interno para controlar para ambos la confusión debida al HWE y fumar.

OSHA es de la opinión que los datos de fumar de la encuesta del cuestionario eran limitadas y no debieron haberse usado solos en el estudio de control de caso para evaluar los efectos de fumar. Si fumar fuera una causa principal de cáncer del pulmón, no se esperaría un déficit de cáncer del pulmón en el grupo de dosis baja. Fumar elevaría estos índices, también.

iii. *El argumento del arsénico.* Un segundo análisis por el Dr. Lamm conllevó examen de muertes de cáncer del pulmón (SMRs) para toda la cohorte Thun et al., incluyendo a los trabajadores empleados antes del 1ero de enero de 1926 (Ex. 19-43e; Ex. 12-33e; Ex. 144-7b). Para este análisis el Dr. Lamm mezcló datos de Thun et al. con los datos de los propietarios de la planta. Las concentraciones medias de arsénico en el insumo para varios períodos de tiempo fueron calculados basado en un 10% del historial de suministro de arsénico (Ex. 19-43e). Er. Lamm indicó que había tres períodos críticos de exposición potencial a arsénico sobre la concentración de exposición a arsénico en el suministro. Estos tres períodos fueron caracterizados como: antes de 1926, muy alta; 1926-39, alta; y 1940-69, moderada a baja. La reducción en exposiciones por período de tiempo calendario resultaron de cambios en procesos de planta. Las exposiciones a arsénico, asumió el Dr. Lamm, ocurrieron uniformemente a través de la planta.

El Dr. Lamm entonces examinó las SMRs para cáncer pulmonar por período de reclutamiento. El halló que para los trabajadores contratados antes de 1926, la SMR fue 492 (Obs=3, Exp=0.61); para trabajadores contratados entre 1926 y 1939, la SMR fue 283 (Obs=6, Exp=2.12); y para trabajadores contratados entre 1940-69, la SMR fue 88 (Obs=8, Exp=9.08). Se incluye una discusión completa de la respuesta de cáncer pulmonar entre los trabajadores reclutados antes de 1940 en la Sección VI-QRA. El Dr. Lamm concluyó de estos hallazgos que el riesgo de cáncer del pulmón pareció reflejar exposición de arsénico confundida por fumar cigarrillos. Hablando de las conclusiones del Dr. Lamm, el Dr. Thun declaró que:

Las conclusiones (por el Dr. Lamm) * * * van mas allá de los datos presentados * * * la primera conclusión implica que la concentración promedio de arsénico en el suministro procesado en la planta Globe es 5%. Esta declaración es incorrecta * * * en actualidad, la concentración media de arsénico anual (media geométrica) del suministro después de 1927 promedio entre 2-3% con la excepción del año 1930 (5.6%) y 1931 (4.9%). Lamm y sus colaboradores también implican que la exposición a arsénico es generalizada por toda la planta. De hecho, la exposición a arsénico esta limitada a los primeros pasos del proceso, en las áreas de muestreo, calcinado y tostado * * * En nuestra opinión, la exposición a arsénico puede haber contribuido al exceso de muertes de cáncer del pulmón en la planta Globe, pero esta contribución ha sido sobrecalcada por la industria del cadmio (Ex. 8-645.)

Mas aún, el Dr. Thun comentó que los datos de suministro que el Dr. Lamm usó estaban:

* * * basados * * * sobre la impresiones visuales de los expedientes de arsénico en el suministro que entra a la planta. El Dr. Lowell White, un antiguo empleado de la compañía, recopiló los estimados de concentración de arsénico, por año * * * Nosotros (NIOSH) hemos obtenido los expedientes de arsénico en el suministro de alimentaje de la compañía y hemos analizado los datos hasta 1958 * * * Las medias geométricas calculadas sí muestran valores ligeramente más altos durante los años 1930-38 que a partir de entonces, pero los promedios son más bajos que los estimados por los científicos de la compañía. (Ex. 8-658a.)

En otras palabras, según indicó el Dr. Thun durante las vistas:

(El Dr. White) miró por encima la muestra de expedientes. Pero obtuvimos los expedientes actuales y los analizamos y determinamos la media geométrica y el porcentaje de arsénico en el suministro que estaba actualmente presente está mostrado * * * bajo los cálculos de NIOSH. (Tr. 6/7/90, p.104).

El Sr. George M. Obeldobel, Vice Presidente y Gerente General de Big River Corporation (BRZ), la tercera mayor productora de zinc en los EEUU y la mayor productora de cadmio en América del Norte tomó excepción al estudio de Thun sobre la carcinogenicidad del cadmio en los humanos:

Sin incluir los * * * 26 trabajadores [quienes habían trabajado en la fundición antes de 1926 cuando la fundición funcionó como fundición de arsénico] * * * el exceso de muertes por cáncer del pulmón no fue estadísticamente significativo, sugiriendo que el arsénico jugó un gran papel confusor en los datos. (ex. 19-38).

Aunque la SMR de cáncer pulmonar no fue estadísticamente significativo para la cohorte total

contratados después de 1926 (SMR=147; Obs=16; Exp=10.87; 95% CI=84,239), de acuerdo con el estudio Thun, la mortalidad por cáncer pulmonar fue significativamente elevada entre trabajadores con dos o mas años de exposición.

El hecho de que la SMR de cáncer del pulmón para la cohorte total no fuera significativa, sin embargo, no indica que las exposiciones a arsénico tuvieran un efecto mas significativo de lo anticipado por el Dr. Thun. El Dr. Thun excluyó a los trabajadores contratados antes de 1926, para controlar los efectos de exposición a cadmio en la cohorte. El efecto real de excluir estos trabajadores contratados antes de 1926, según indicó el Dr. Thun, sería reducir el potencial confusor entre los trabajadores del cadmio para arsénico, no eliminar enteramente su efecto.

La controversia continuada sobre el avalúo de exposición usado por el Dr. Thun y el potencial para confusión por arsénico, centrado, en parte, alrededor de si o no las exposiciones de arsénico en la planta eran similares para todos los trabajadores expuestos cadmio(i.e. si la cantidad de arsénico por trabajador era similar a entre grupos de dosis en el análisis de dosis-respuesta).

Según ha declarado el Dr. Thun:

* * * la exposición a arsénico ha ocurrido sólo en departamentos que procesaron material de alimentaje entrante: muestreo, mezclado, tostado y área de horno de calcinado. Otras etapas del proceso están albergadas en edificios separados donde los trabajadores están expuestos a cadmio pero no a arsénico. Es importante enfatizar las áreas localizadas de exposición a arsénico en esta planta las cuales difieren de la exposición más generalizada en fundiciones de arsénico y cobre. Los representantes de la Compañía han formulado analogías entre la planta Globe y la fundición de cobre Tacoma, pero la diferencia es que la exposición a arsénico estaba generalizada en*** cestas otras plantas y altamente localizada en la planta [Globe] (Tr. 6/7/90, p.105).

La evaluación de Thun del nivel de entrada y los trabajos a largo término, y sus exposiciones asociadas a arsénico, fue indirectamente confirmada por el Sr. Robbins de la planta Globe ASARCO. Las áreas de la planta donde ocurrieron las exposiciones más altas a cadmio fue en el horno de retorta y en las áreas de pre-derretido (Tr. 6/12/90, página 55).

Según indicó el Sr. Robbins:

* * * el área de la retorta * * * [principalmente exposiciones a cadmio] * * * es una de las áreas que nos interesa la calidad del producto. Así que es importante tener gente con experiencia * * * trabajando en ese empleo. Y mi impresión es que el índice de cambio es bastante bajo * * * (Tr. 6/12/90, página 47)

Las exposiciones más altas a arsénico habrían ocurrido en el área de cargado de solución, que estaba en el "extremo frontal" del proceso. Los trabajadores en estas áreas, así como el área de solución serían consideradas, históricamente, trabajos a nivel de entrada de acuerdo al Sr. Robbins (Tr. 6/12/90, página 51). El área en la cual la "calidad" del compuesto de cadmio era de mayor importancia no hubieran sido posiciones a nivel de entrada, con alguna exposición a arsénico.

Más aún, cuando la planta Globe tenía las operaciones de tostado y calcinado Godfrey, aquellas eran las áreas de más alta exposición a arsénico y hubieran sido posiciones a nivel de entrada también, aunque hubiera habido algunas exposiciones a cadmio en estas áreas. El Sr. Robbins declaró:

Thun estaba mirando exposiciones históricas en la planta Globe y hubo un tiempo en que Globe tenía tostadores Godfrey * * * ya no están ahí * * * [H]ubiera habido categorías de trabajo que ya no están aquí, que hubieran estado hace 20 años * * * (Tr. 6/12/90, página 47).

En respuesta a las preguntas, el Sr. Robbins indicó que en todas las áreas los trabajadores tenían exposiciones a altos niveles de arsénico, los trabajadores tendrían también alguna exposición a cadmio. Sin embargo, las operaciones de exposición alta a cadmio, que requieren profesionales diestros a largo término, generalmente no tienen exposiciones a arsénico. Así, claramente había áreas de trabajo que eran predominantemente áreas de exposición a cadmio donde no había exposición a arsénico (las secciones del horno de retorta y pre-derretido). En adición, había áreas de trabajo con altas exposiciones a arsénico y alguna exposición a cadmio (en la actualidad las áreas de cargado de solución e históricamente ambas las áreas de cargado de solución y de producción de alta pureza.)

Esto significaría que aunque todos los trabajadores en la cohorte Thun et al., pudieran haber tenido alguna exposición a arsénico en posiciones de trabajo a nivel de entrada, las exposiciones a arsénico tenderían a ser iguales entre los trabajadores y a través de las categorías de exposición según indicó el Dr. Thun. En cada uno de los grupos de dosis de exposición acumulativa a cadmio, la exposición a arsénico por trabajador no aumentaría según aumentaran las exposiciones a cadmio.

Al cuestionarsele sobre si las exposiciones a cadmio y arsénico eran verdaderamente independientes, el Dr. Thun respondió:

No son completamente independientes. Hay alguna independencia porque cuando los trabajadores se movieran a los otros departamentos como retorta y fundición en los cuales las exposiciones a cadmio son substanciales, estarían expuestos a cadmio, pero no a arsénico (Tr. 6/7/90, pp.167-168).

Si todos los trabajadores con exposición a cadmio fueran los mismos que tuvieran exposiciones a arsénico, el hallazgo de una relación dosis-respuesta entre cáncer pulmonar y dosis acumulativa de cadmio tendría mayor probabilidad de ser confundida por arsénico. No obstante, no parece haber una correlación perfecta entre exposición de cadmio y arsénico. Así, el hallazgo de una relación dosis-respuesta entre cáncer pulmonar y exposición a cadmio no debe atribuirse a exposición a arsénico, ya sea en parte, o en total. (Tr. 6/8/92, p.147). Thun et al. condujeron un análisis de la magnitud potencial del efecto de arsénico y concluyeron que no más de 0.77 de casos de cáncer pudieran atribuirse a arsénico (Ex. 4-68) (Ver la Sección VI-QRA).

OSHA recibió el comentario de que tan tarde como 1979, esta planta recibió una citación de OSHA por niveles de arsénico que excedían a 100 u/m³ (Ex. 12-41). Según indicó el Dr. Thun:

Sólo se hicieron seis mediciones de higiene industrial en estas áreas (arsénico) antes de 1975. En 1950, las concentraciones de arsénico aerosuspendido alcanzaron desde 300 a 700 μ/m^3 cerca de los hornos de tostado y calcinado, las áreas de mayor exposición. Las mediciones * * * en 1979 * * * muestran que las exposiciones de arsénico en estas áreas han disminuido a alrededor de 100 μ/m^3 (Ex. 4-68).

Por lo tanto se arguyó que el arsénico debiera considerarse como el principal factor que afecta las elevadas muertes por cáncer pulmonar en el estudio Thun (L-19-59). El asunto principal fue que las asunciones del Dr. Thun para calcular la exposición acumulativa contenía un número de errores que tenderían a subestimar el riesgo debido al arsénico y sobreestimar el riesgo del cadmio por unidad de dosis.

En el análisis de Thun, el número estimado de muertes por cáncer que resultarían de las exposiciones a arsénico en esta cohorte fue calculado asumiendo:

- (1) Una exposición promedio a arsénico de 500 μ/m^3 en las áreas de "arsénico alto";
- (2) Un factor de protección de respirador de 75%, similar para cadmio y arsénico;
- (3) Un estimado de 20% de persona-años de exposición pasados en trabajos de arsénico alto; y,
- (4) Una duración de empleo promedio de 576 trabajadores post-1926 de tres años para 1,728 persona-años de exposición.

Según descrito en la sección VI-QRA, el Dr. Thun concluyó que no más de 0.77 casos de cáncer del pulmón pudieran atribuirse a exposiciones a arsénico y usando el modelo de avalúo de riesgo desarrollado por OSHA.

El Dr. Lamm (Ex. L-19-59) propuso las siguientes asunciones y argumentos alternativos en relación a las exposiciones:

- (1) El medio alcance apropiado de los niveles de exposición a arsénico es 2,650 μ/m^3 . (2) El factor de protección de respirador debiera ser 1.00, basado sobre las observaciones de uso de respirador en varias fundiciones (Globe, Tacoma, y Anaconda);
- (3) Los empleados pasaron 67% de su tiempo de exposición a cadmio en áreas de alta exposición y 47% de ese tiempo fue pasado concurrentemente en áreas de alta concentración de arsénico, significando que se pasó un estimado de 32% persona-años de exposición en empleos de arsénico alto, y,
- (4) Un total de 3,941 persona-años de exposición a cadmio.

Al tomarse juntos estos factores, el estimado de cáncer pulmonar inducido por arsénico es alto. El Dr. Lamm declaró:

* * * nosotros concluimos que el estimado de NIOSH (Thun) de 0.77 casos * * * estuvo basado sobre un vasto subestimado * * * (Ex. L-19-59)

El Dr. Thun indicó que el análisis del Dr. Lamm incluía varios conceptos erróneos y procedimientos estadísticos defectuosos que causaron una sobreestimación de exposición a arsénico en la planta Globe (Ex. L-140-23). Primero, los datos de exposición de los '40 a los cuales hace referencia el Dr. Lamm vienen de una encuesta por la División de Higiene Industrial de la Universidad de Colorado, con fecha de 1945. De acuerdo con el Dr. Thun, el Dr. Lamm informó incorrectamente el medio alcance de estos datos de exposición como $8,700 \mu/m^3$ en vez de $500 \mu/m^3$ usado por NIOSH. El Dr. Lamm redujo este nivel como un valor de "medio alcance" de las exposiciones eliminando el nivel más alto y luego tomando el medio alcance, resultando en su estimado de $2,650 \mu/m^3$. El Dr. Thun, de la otra parte, indicó que la mediana de estas mediciones de exposición es $205 \mu/m^3$, la media geométrica es $213.6 \mu/m^3$, y, la media aritmética es $392.2 \mu/m^3$.

El Dr. Thun recomendó que quizá la mejor medida del punto medio de estas muestras sería la media geométrica, ponderada para el número de trabajadores en cada operación. Este valor equivale a $156.9 \mu/m^3$ sin tomar en cuenta la protección respiratoria.

Un "valor de medio alcance" no especificado usado en el informe del Dr. Lamm, es menos útil que los valores medios y medianos dados por el Dr. Thun, y matemáticamente no tiene significado. Parecería que el nivel de exposición usual a arsénico en áreas con exposición potencial a arsénico era considerablemente menos de lo que estimó el Dr. Lamm.

Aún más, de acuerdo a la misma encuesta, citada anteriormente, por la Universidad de Colorado, los departamentos donde ocurría potencialmente la exposición a arsénico eran operantes sólo durante cuatro meses al año. La naturaleza intermitente de estas exposiciones debió haberse tomado en consideración por el Dr. Lamm, de acuerdo al Dr. Thun. Si la naturaleza intermitente de estas exposiciones hubieran sido tomadas en consideración, hubiera resultado un una baja adicional de las exposiciones acumulativas a arsénico.

El Dr. Lamm reclamó que los datos de uso de respirador y exposición sobre exposiciones a arsénico en tres plantas (la Anaconda, ASARCO Tacoma y la ASARCO Globe) debieran usarse para representar el uso de respirador y las exposiciones a arsénico en la planta Globe. En esta manera, de acuerdo al Dr. Lamm, debe usarse un factor de protección resultante de 1.00 para protección respiratoria en vez del 0.26 usado por Thun. Esto, sin embargo, ignora el hecho de que el estudio de Smith de uso de respirador, exposiciones a cadmio, y exposiciones a arsénico, fue conducido en la planta Globe. El factor de protección de respirador usado por Thun es más apropiado para usarse en estudios de trabajadores de la planta Globe.

El Dr. Thun indicó que la aseveración del Dr. Lamm de que los controles en su estudio caso-control paso 68% de su tiempo en áreas de cadmio alto no contradice el estimado de Thun de que un 20% estimado de persona-años de exposición fueron pasados en trabajos de alto arsénico. El estimado del Dr. Thun es un estimado de tiempo pasado en áreas de alto arsénico, no áreas de cadmio alto. Las áreas de arsénico alto eran muestreo, mezclado, tostado y calcinado. Aún más, el estimado de Thun estuvo basado sobre la cohorte entera, cubriendo todo el período post 1926, mientras que el estimado del Dr. Lamm estuvo basado sobre una pequeña muestra de trabajadores en su estudio caso-control (N=75. o 12% de la cohorte) que no murieron de cáncer pulmonar. Así, el estimado de tiempo pasado en áreas de exposición a arsénico en el estudio de Thun es más probable que sea un estimado preciso en que estaba basado sobre una muestra mayor, utilizó expedientes de empleo más completos que los que tuvo disponible el Dr. Lamm, fue confirmado por varias fuentes, y no excluía a los trabajadores que murieron de cáncer pulmonar.

El Dr. Thun indicó que el principal problema encontrado por el Dr. Lamm en su análisis fue que careció de suficientes datos de historial de trabajo para identificar departamentos con exposición potencial a arsénico en detalle adecuado para analizar estos datos por duración de empleo; Thun usó persona-años de empleo en áreas de alto arsénico en cambio.

*** Por algunas razones.....

Los trabajos de alta exposición a arsénico fueron ocupados frecuentemente por empleados a corto término que no estaban en la cohorte de estudio, excluyendo así a los trabajadores con menos de seis meses de empleo; y (2) los niveles urinarios de arsénico de los trabajadores en las áreas altas desde 1960-80 promediaron solo 46 u/L, lo que igualaría a un arsénico inhalado de 14 u/m³, mucho más bajo que la exposición de arsénico promedio estimado de 125 μ/m³, citado por Thun (Ex. L140-23).

Según indicó el Dr. Thun, está claro que el modelo del Dr. Lamm sobreestima el número de muertes atribuibles a arsénico:

Sobre las bases del modo de avalúo de riesgo del Dr. Lamm, se esperó 143 muertes de cáncer pulmonar basado sobre la exposición a arsénico. Ya que sólo se observó 24 muertes de cáncer pulmonar, es aparente que el modelo del Dr. Lamm sobreestima grandemente el número de muertes. De otra parte, el modelo del Dr. Thun predijo 0.77 muertes, lo que es más consistente con las muertes observadas. (Ex. L-140-23).

Sin embargo, de acuerdo al Dr. Thun:

Si tomamos nuestro peor escenario de caso y la exposición estimada a arsénico fuera el doble de lo que dijimos que era (representando una mejoría doble en eficiencia respiratoria a través del tiempo), entonces en la cohorte durante todo su tiempo de vida, se podría esperar el doble de 0.77 casos de cáncer pulmonar atribuibles a arsénico. Un número muy pequeño, menos de dos, que en modo alguno explicaría el exceso observado. De modo que la subestimación doble que pudiera haber ocurrido debido a diferencias en eficiencia de respirador no justifica el exceso de cáncer pulmonar. (Tr. 6/7/90, p.172).

Mas aún, el Dr. Thun declaró que si el arsénico estaba causando el exceso de cáncer pulmonar en su cohorte, se hubiera visto una SMR mas alta para cáncer del pulmón en el grupo de baja exposición (Tr. 6/7/90, p.177).

OSHA ha recalculado el número estimado de muertes por cáncer del pulmón que pudieran haber resultado de exposiciones a arsénico en la sección de avalúo de riesgo cuantitativo. (Ver Sección VI-QRA.) OSHA es de la opinión que el análisis original por el Dr. Thun está adecuadamente justificado. Es justo establecer, como hizo el Dr. Thun, que aunque el arsénico puede haber contribuido al exceso de cáncer pulmonar observado en esta planta, no justificaría totalmente el exceso de cáncer pulmonar.

iv. *Argumento de período de reclutamiento de Lamm.* Un objetivo principal del estudio de caso-control del Dr. Lamm fue examinar el rol de la exposición a cadmio al controlar para el período de reclutamiento (Ex. 144-7-b). La exposición relativa a cadmio fue expresada como una razón de la media de exposición a cadmio de los casos a la de los controles. Basado sobre el estudio caso-control, el Dr. Lamm observó que la exposición a cadmio caso-a-control relativa (mg-yrs/m³) fue 1.0, con un alcance de 0.9-1.1 (Exs. 12-33-e; 19-43-e; 144-7). El Dr. Lamm concluyó que el riesgo de cáncer pulmonar en este lugar de trabajo era:

* * * mas relacionado al período de su reclutamiento, no a la exposición acumulativa a cadmio. El período de reclutamiento parece ser un sustituto para la exposición a arsénico según relacionado al suministro de alimentaje. Las medidas aquí parece indicar que la exposición a particulados de arsénico y cigarrillos, mejor que a particulados de cadmio, puede haber causado el aumento de cáncer pulmonar de estos trabajadores. (Ex. 144-7-b)

OSHA ha reanalizado los resultados del Dr. Lamm en la sección de avalúo de riesgo cuantitativo. En resumen, los resultados del análisis caso-control del Dr. Lamm pudieran explicarse mediante errores metodológicos en el diseño de estudio o por fluctuaciones estadísticas al azar. (Ver la Sección VI-QRA). Un ejemplo de error metodológico, señaló el Dr. Thun, sería el uso de diseño de caso-control en el estudio del Dr. Lamm que es una variante con el uso común de este método. Típicamente, los estudios caso-control "anidados" son conducidos cuando hay una oportunidad de clasificar exposición más precisamente de lo que es posible en un estudio de cohorte en el cual todos los trabajadores se consideran expuestos en algún grado. Sin embargo, en el estudio caso-control, los datos de exposición a cadmio originales del estudio de Thun fueron usados para un subgrupo de trabajadores, y no se recopiló ni usó información adicional para toda la cohorte. De éste modo, la elección de diseño de estudio caso-control introdujo una desventaja grande en que los controles no eran representativos de la población de estudio. Esto es, sólo una porción de la información total fue usada según opuesto a un estudio de cohorte donde se usa toda la información sobre todos los trabajadores. Al mismo tiempo, este diseño de estudio caso-control aplicado a los datos ofrecieron pocas de las ventajas del diseño caso-control, (i.e., la adición de nuevos datos sobre la cohorte total) (Ex. 8-645).

Las fluctuaciones estadísticas al azar, que quizá fueron exacerbadas por el "sobrepere", pudieran

explicar los resultados. El sobrepareo ocurre cuando los controles son pareados a casos en una variable que está relacionada a exposición pero no es un factor de riesgo para enfermedad independiente de la exposición. Tal sobrepareado puede actualmente reducir la precisión de estudio. (Ver Sección VI-QRA sobrepareo.)

En general, cuando se desarrollan las reglas para seleccionar controles, los factores que se conoce o se sospecha fuertemente que estén relacionados a la ocurrencia de enfermedad deben tomarse en consideración. Una vez un factor es pareado, es eliminado como variable de estudio independiente y el grupo de control puede sólo ser usado para el estudio de otros factores. Esto sugiere que se requiere cautela en relación a la cantidad de pareado que se intente en cualquier estudio. Si el efecto de un factor está en duda, la estrategia preferible es no parear para ese factor, sino controlar para ello en el análisis estadístico. Si en un estudio de caso-control, por ejemplo, se para casos a controles en exposición, no se obtendrá información sobre la asociación entre exposición y enfermedad.

En general, debe cumplirse varios criterios si se ha de considerar diseñar un estudio "pareado": el propósito del diseño de estudio no debe pertenecer al factor pareado; si el factor no está "pareado", se debe estar razonablemente seguro de que el factor será confusor; tal confusión debe esperarse que sea más que trivial; y, no hay posibilidad de que el factor sea parte del paso causal que una la exposición y enfermedad bajo estudio.

De acuerdo al Dr. Thun, en el estudio caso-control por Lamm los controles estaban inapropiadamente pareados, o "sobrepereados", a casos en la variable de "fecha de reclutamiento" (Ex. 8-645). Aunque OSHA concuerda en que la exposición a cadmio es muy probable que esté correlacionada al año de reclutamiento, OSHA cree que la relación no es perfecta. (Ver Sección VI-QRA). Sin embargo, en términos del estudio caso-control de Lamm, el sobrepareado es un flujo potencial que llevaría al hallazgo de ninguna diferencia en exposiciones a cadmio entre casos y controles. De acuerdo al Dr. Thun:

El sobrepareado es más severo para los ocho casos y 24 controles contratados antes de 1940. Los trabajadores reclutados antes de 1940 fueron enlistados en el estudio sólo si continuaron trabajando en la producción de cadmio por al menos seis meses después de 1940. Así, los casos y sus controles reclutados en 1930 típicamente permanecieron en la producción de cadmio por 10.5 años (hasta el 1ero de julio de 1940), para ser enlistados en el estudio (Ex. 8-645).

El acercamiento usado por Lamm de acuerdo al Dr. Thun, casi garantiza que habrá poca diferencia entre exposiciones de cadmio entre casos y controles. El Dr. Thun continuó:

Aún otro problema es que los investigadores sobreestiman la exposición a cadmio relevante de los controles. En el análisis de Lamm, se permite a los controles acumular exposición después de la muerte del caso. Así, la exposición potencial del caso termina en la muerte, pero la exposición del control no es truncada similarmente. Este acercamiento infla inapropiadamente la exposición de los controles y obscurece los efectos potencialmente desfavorables de la exposición. Un método de análisis menos parcializado excluiría la experiencia de los controles siguiente a la muerte del caso (Ex. 8-645).

Así, la principal diferencia entre casos y controles, si ocurrió el sobrepaseado en controles para arsénico y cadmio, sería según señaló el Dr. Lamm, que pudiera haber diferencias en fumar, pero no diferencias en exposiciones a cadmio o a arsénico.

e. *Avalúo de exposición de Thun.* En general, para propósitos epidemiológicos, los datos de exposición deben contener información sobre otras sustancias en el lugar de trabajo a las cuales los trabajadores puedan haber estado expuestos. Para un área de trabajo dada, debe mantenerse expedientes de las sustancias usadas, la cantidad usada, y el período de su uso. El área de trabajo debe haber algún área identificable que sea lo suficientemente pequeña para tener uso y exposición relativamente uniforme a sustancias industriales, pero lo suficientemente grande para tener un número razonable de trabajadores. En adición, un área de trabajo debe ser convertible a algún código de personal, de modo que los datos sobre las áreas de trabajo puedan ser enlazadas a los datos sobre trabajadores individuales.

El avalúo de exposición del Dr. Thun para los miembros de su cohorte fue el tema de los comentarios en la reglamentación de cadmio. Varios comentaristas estuvieron de acuerdo con el estudio de Environ en sus comentarios sobre el estudio de Thun:

Una fuerza adicional de este estudio para el propósito de avalúo de riesgo es que los alcances cuantificados de exposición a cadmio fueron estimados. Se ha hecho avalúo de exposición para trabajadores individuales de medidas de higiene de planta y personal *** para muchos de los otros estudios epidemiológicos los datos sobre exposición están limitados a la identificación de un nivel de exposición promedio para la planta. La relación dosis-respuesta no puede ser postulada para estos otros estudios. (Environ , Ex. 12-41).

Los estimados de exposición provistos a Thun fueron desarrollados por Smith después de comunicación extensa con personal de la planta que estaba familiarizado con la operación de la planta. Thun computó las exposiciones acumulativas a cadmio individuales para cada trabajador en la cohorte. Smith (Ex. 4-64) describió la planta y las áreas de trabajo en gran detalle:

La producción de cadmio fue realizada en un complejo de diez edificios, con cada fase en un edificio o sección de edificio físicamente aislado * * * El cadmio entra al proceso principalmente como polvo de óxido de cadmio, recuperado como un producto secundario de control de contaminación de aire en fundiciones no ferrosas, especialmente fundición de zinc. * * * Cada embarque de material crudo se prueba para cadmio al recibirse. Los materiales que contienen cadmio son tostados, mezclados con ácido sulfúrico, calcinados y disueltos en solución de ácido sulfúrico que es purificada mediante precipitación y filtración. El metal de cadmio altamente purificado es anodizado fuera de la solución en una refinería electrolítica (casa tanque), y derretido y moldeado en formas en la fundición. Algo del metal es reoxidizado en retortas calentadas por gas para hacer óxido de alta pureza, y alguno es redissuelto en ácido sulfúrico y tratado con sulfito de hidrógeno para hacer pigmento amarillo de sulfito de cadmio. Los materiales secos son transportados entre edificios y proceso y luego bombeados a la refinería electrolítica.

Se ha observado niveles substanciales de cadmio aerosuspendido durante un largo período en varias áreas de la planta *
* * Las exposiciones a polvo de óxido de cadmio (CdO) ocurrieron durante operaciones de muestreo, cargado, transportación de polvo, entre las operaciones de tostado, mezclado y calcinado, y durante el cargado del óxido

purificado. Las exposiciones a emanaciones de CdO ocurrieron durante las operaciones de tostado, calcinado, retorta y fundición. Las exposiciones a sulfato de cadmio ocurrieron durante las operaciones de solución y casa tanque (niebla). Las designaciones de trabajo están asociadas con los departamentos operantes * * * con poca interferencia entre ellos. La planta también tiene facilidades para producir pequeñas cantidades de plomo, arsénico, talio, e indio. Estas operaciones son realizadas esporádicamente por unos cuantos individuos en tres edificios aislados. Arsénico de gran pureza, talio e indio de gran pureza son producidos en facilidades en escala de laboratorio.

El proceso de producción de cadmio no ha cambiado durante los pasados 40 años; sin embargo, durante este período la compañía ha añadido un número de sistemas de control de emisiones para reducir las exposiciones en las áreas de trabajo. Se han añadido controles de ventilación a las áreas de tostado, mezclado, calcinado, fundición y retorta * * *

Las oficinas y laboratorios de la planta están localizados en edificios separados fuera del área de producción. Sin embargo, tienen alguna contaminación de cadmio del polvo cargado en el calzado y ropas del personal de supervisión y de la contaminación del aire general de las actividades de la planta". (Ex. 4-64)

De esta descripción, Smith proveyó información sobre las áreas en el lugar de trabajo donde existía exposiciones a cadmio, los niveles relativos de exposición a cadmio en estas áreas, la duración del empleo de los trabajadores en cada área, y las exposiciones de los trabajadores a otros químicos. Al usarse con las mediciones de exposición históricas existentes, expedientes de personal de trabajadores individuales, e información provista por personal de la planta, el Dr. Smith fue capaz de cuantificar las exposiciones para los trabajadores individuales en la cohorte. La verdadera ventaja de este estudio sobre otros estudios epidemiológicos es el estimado de dosis para cada miembro de la cohorte.

Al usar los datos sobre exposición para evaluar el riesgo de cáncer debido a exposición a cadmio, una asunción principal subyacente al análisis del Dr. Thun es que un año de exposición a cadmio a $10 \mu/m^3$ es equivalente a 10 años de exposición a $1 \mu/m^3$. Esta asunción fue cuestionada durante el proceso de reglamentación (Ex.19-13). Los datos epidemiológicos sobre los cuales hacer tal evaluación usualmente faltan. Los análisis realizados en la sección de avalúo de riesgo cuantitativo (sección VI) de este preámbulo indican virtualmente el mismo estimado de potencia para cáncer en animales expuestos a polvo de CdO no empece si la exposición fuera continua o intermitente. Así, los efectos de índice de dosis en relación a exposición a cadmio y cáncer del pulmón no fueron observados. Esta observación apoya el uso de concepto de dosis acumulativa para exposición ocupacional a cadmio y cáncer del pulmón.

En adición al asunto anterior, se sometieron comentarios a OSHA sobre otras asunciones en el estudio de Thun (Ex. 12-41). La exposición acumulativa fue estimada usando duración de empleo, trabajos dentro de la planta, y un estimado de la exposición de inhalación promedio tiempo ponderado a cadmio calculado de datos de muestreo personal (1973-1976) y datos de muestreo de área (1943-1976). Estos estimados fueron originalmente hechos por el Dr. White (Ex. 4-64).

Debido a que muchos de los expedientes de personal especificaban áreas de trabajo general en vez de departamentos únicos, Thun categorizó cada período de empleo del trabajador en una de siete

amplias categorías de trabajo. La exposición promedio para cadmio aerosuspendido para cada una de estas categorías compuestas fue calculado sobre las bases de los datos de higiene industrial informados por Smith (Ex. 4-64), con cada departamento contribuyendo a un promedio ponderado de acuerdo a la proporción de trabajadores usualmente empleados allí. La exposición acumulativa de cada trabajador a través del tiempo fue computada como la suma del número de días trabajados en una categoría de trabajo dada por el período de tiempo relevante. La exposición acumulativa fue expresada en miligramos por metro cúbico-días (mg-días/m^3).

En el informe Environ, los autores resumieron las preguntas principales sobre el método mediante el cual los Drs. Thun y White estimaron la exposición. El informe Environ cuestionó: (1) La razón usada entre medias geométricas de exposición de área y personal para seis de las ocho áreas de planta generales; (2) el factor de pesado; y, (3) el factor usado para calcular los efectos de uso de respirador. En relación a la razón entre medias geométricas de exposición de área y personal, los datos de muestreo de área estuvieron disponibles para el período de tiempo entre 1943 y 1976. Las mediciones de exposición personal también estuvieron disponibles para el período de tiempo 1973-1976. El Dr. Smith calculó un multiplicador, o razón de datos de exposición personal a datos de exposición de área, basado sobre los datos recogidos en seis de ocho áreas de trabajo en la planta Globe entre 1973-76. Esta razón fue entonces usada para ajustar el resto de los datos históricos de exposición de área para reflejar exposiciones personales.

El informe Environ indicó que había la posibilidad de que las razones pudieran no ser las mismas en los años anteriores antes de la introducción de muchos de los controles de higiene industrial. Si, según señaló el informe Environ, las medidas personales en 1973-76 fueron de hecho no representativas de otros períodos de tiempo para los cuales los datos de monitoreo personal no estaban disponibles, la razón entre las concentraciones de aire las medidas personales pudieran ser diferentes de aquellos calculados y usados por Smith. El resultado final de esta asunción pudiera ser que los datos de Thun sobrestimaron la dosis y así subestimaron los riesgos asociados con la exposición a cadmio.

Smith reconoció que:

* * * la precisión de los estimados puede cambiar con el tiempo creciente hacia el pasado porque las condiciones han cambiado en algunas áreas de trabajo * * * [y] como resultado * * * la precisión probablemente no fue tan buena para las exposiciones más viejas como para las más recientes (Ex. 4-64).

Smith declaró que:

* * * nosotros no podíamos construir historiales de exposición personal basado sobre el muestreo de cada individuo * * * [N]osotros no estamos ciertos sobre el grado de error introducido por el uso de datos de grupo. A pesar de estas dificultades, nuestros estimados fueron intentos razonables para considerar todos los factores que afecten las exposiciones por inhalación y han producido relaciones exposición-efecto que son consistentes con el comportamiento toxicológico conocido del cadmio (Ex. 4-64).

OSHA concuerda con el Dr. Smith que la verdadera dirección de la tendencia en el avalúo de exposición sólo puede conjetarse. A pesar de las preocupaciones traídas, aun el informe Environ concluyó que todas las asunciones que pudieran operar en la mala clasificación de exposiciones, el uso de la medida de razón fue la "excepción" (Ex. 12-41).

El Dr. Smith indicó claramente que basaba su avalúo de exposiciones anteriores sobre datos de área. El cálculo de las exposiciones personales de las medidas de área estuvo basado sobre la asunción de que la razón entre ellas era aproximadamente constante. El declaró que esta asunción era razonable porque:

- (1) Las mismas localizaciones de muestreo habían sido usadas para las muestras de área por los pasados 20 años;
- (2) Las razones fueron calculadas de los promedios de varias mediciones para datos de área y personales (las muestras personales pueden variar muy ampliamente); y
- (3) Los trabajos fueron rutinarios, bien definidos, limitados por área y no habían cambiado significativamente durante los pasados 40 años, todo lo cual tendería a hacer las razones extremadamente estables (Ex. 4-64).

La razón calculada por el Dr. Smith entre los datos de muestreo de área y personal de 1973-76 no es ni inesperada ni inverosímil y no cambiaría necesariamente para datos históricos de área no empee los niveles ambientales aerosuspendidos, particularmente para exposiciones a metales pesados.

En general, en los estudios epidemiológicos, aunque se prefiere datos personales para metales pesados y mejor se refleja el ambiente del trabajador si el muestreo es conducido mas cerca de 30 cm de la nariz (8-668), los datos de exposición de cualquier clase con frecuencia están carentes. La información de exposición es raramente de calidad adecuada o basada sobre el muestreo personal individual de los trabajadores. Así, es creíble que los datos de área pudieran usarse para aproximar las exposiciones personales. Ya que los datos de área estuvieron disponibles a los Drs. Thun y Smith, es apropiado que se usaran.

En relación al uso de datos de área, el informe Environ trajo una recomendación adicional que fue que Smith usara las medidas de muestreo de área que existían para el período de tiempo de 1943-54, con o sin el multiplicador de razón, para calcular las exposiciones para estos períodos. Si los niveles de cadmio en la fundición fueran de hecho mas altos durante este período, según indicó el informe, entonces asignar medidas tomadas de 1955 a 1959 a años anteriores subestimaría las condiciones de exposición actual, quizá considerablemente, y así sobrestima el riesgo.

En su informe original, Smith habló de este asunto, declarando que no uso estos datos por varias razones:

Aunque los datos de muestreo estuvieron disponibles para la mayoría de las áreas de trabajo antes de 1955, estos datos no fueron usados porque (1) se usó diferentes técnicas de muestreo -tubos y precipitadores electrostáticos en vez de filtros y (2) se usó una estrategia de muestreo diferente-muestreo de zona de respiración con colectores de mano en vez de muestreadores de localización fija * * * Por lo tanto, las condiciones 1955-59 fueron usadas para estimar condiciones pre-1955 * * * (Ex. 4-64)

No obstante, durante el interrogatorio en las vistas de cadmio, el Dr.Thun aclaró subsiguientemente este asunto. El Dr. Smith tenía datos del período de cinco años desde 1945-50, y estos datos fueron usados por NIOSH para estimar las exposiciones por trabajador. Antes de 1945, los datos de exposición fueron estimados basado sobre los datos existentes y el conocimiento de que los principales controles de ingeniería o cambios en el proceso durante esos años tempranos estaban ausentes (Tr. 6/7/90, página 128).

Una segunda objeción traída en el informe Environ fue que cada período del historial de un trabajador fue categorizado en una de siete amplias categorías de trabajo cuya exposición peso ponderado estuvo basada sobre las medidas departamentales de los estimados de Smith. El peso usado para este promedio fue el número de trabajadores usualmente empleados en el departamento.

Según indicó el Dr. Thun, para ligar los expedientes de personal a los datos de higiene industrial, se asumió que la exposición promedio en la categoría de exposición alta, (categoría 1 que incluyó áreas de muestreo, casa de tostada/casa de polvo, mezclado, calcinado, fundición y retorta), y en las áreas de exposición baja (categoría 7 que incluyó áreas de solución, casa tanques y pigmentos) sería un promedio ponderado de los varios departamentos dentro de estas dos categorías. La exposición promedio en la categoría de exposición alta se asumió ser un promedio ponderado basado sobre el número promedio de trabajadores-turno por semana en cada departamento.

Environ declaró que esto era "peculiar" ya que el número de trabajadores no es parte inherente del estimado de exposición. Así el uso del número de medidas como ponderación tenían la posibilidad de que la exposición fuera sobrestimada porque pueden haber existido más medidas para un área donde existía un problema. En adición, el área de exposición alta puede no ser una donde muchos trabajadores estuvieran empleados (Ex. 12-41).

El sistema de ponderación, o número de turnos de ocho horas completados en cada departamento por semana, usado por los Drs. Smith y Thun estuvo basado sobre conversaciones telefónicas con el Dr. Lowell White, un higienista de ASARCO, y con el Sr. Ernie Lovato, el antiguo presidente de la unión local y empleado por largo tiempo. Los estimados fueron en general consistente con un listado de títulos de trabajo en cada departamento en la planta Globe en una tesis doctoral del 1980 por el Dr. Jeffrey Lee (Ref. en Ex. 33; Smith, 1976).

Thun dividió su cohorte en subgrupos de exposición homogénea sobre las bases de la ocupación, lugar de trabajo, y turno de cada individuo, y la unidad básica de muestreo fue el "turno de trabajador". El esfuerzo ponderado fue asignado a ciertos "turnos de trabajador" basado sobre varios factores: la desviación estándar en exposición para ese grupo homogéneo en particular, el cambio de trabajo del grupo y el número de hombres que pertenecen al grupo. Una asunción subyacente de ésta estrategia fue que la exposición a un trabajador individual se supone que sea indistinguible del promedio de turno de todo el grupo.

Está claro que la medida de la exposición que es aplicada a cualquier individuo en un grupo debe ser el nivel de exposición medio. La exposición acumulativa de un individuo debe estar derivada como el nivel de exposición medio por la duración del empleo de cada individuo en esa parte de la planta.

OSHA está de acuerdo con el avalúo de Environ de que el uso de Thun de las exposiciones promedio estabilizaría los estimados y haría el avalúo relevante aun sin un esquema ponderado basado sobre el número de medidas. Sin embargo, OSHA evaluó subsiguientemente la magnitud de los efectos de tales asunciones relativas a la exposición a arsénico y verificó substancialmente los resultados de Thun para promedios ponderados (ver la Sección VI-QRA). De éste modo OSHA concluyó que los promedios ponderados son mas apropiados que los promedios no ponderados.

El último asunto principal traído por Environ sobre las asunciones en el estudio Smith fue la reducción de la exposición personal calculada usando un factor de 3.9 (aproximadamente 75%). Este factor fue juzgado por Smith a ser el grado de protección ofrecido por el uso de respirador. En una serie de estudios (Exs. 4-64; 8-281), Smith evaluó la reducción promedio en exposiciones de inhalación producidas por el uso intermitente de respiradores con filtro de cartucho por los trabajadores del cadmio en la planta Globe.

Se trajo preguntas sobre el grado actual de protección ofrecida por el uso de respirador al aplicarse a la corrección para exposiciones de arsénico (Exs. 12-41; L-19-59). El problema principal fue la aplicación del factor de Smith de 3.9 para corregir para uso de respirador según pertinente a exposiciones de arsénico. Se señaló que los respiradores no se usaban rutinariamente, lo que, a su vez, afecta el avalúo de exposición a cadmio, también.

De acuerdo con Environ y otros (Exs. 12-41; 19-43), las exposiciones fueron subestimadas debido al uso del factor de protección de respirador. El uso de respirador antes de 1940, se estableció, con probabilidad era mínimo en el mejor de los casos y los respiradores disponibles no eran muy protectores (Ex. 19-43). En el caso de arsénico, la dosis fue subestimada, subestimando así el riesgo; mas riesgo de cáncer del pulmón debiera atribuirse a arsénico. En el caso del cadmio, la exposición fue subestimada y el riesgo sobrestimado.