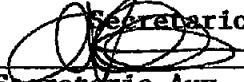


ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO
DEPARTAMENTO DEL TRABAJO Y RECURSOS HUMANOS
OFICINA DE LA SECRETARIA
HATO REY, PUERTO RICO

DEPARTAMENTO DE ESTADO
NUM: 5613
FECHA: 2 de abril de 2001
3:30 p.m.
APROBADO: Ferdinand Mercado
Secretario de Estado
POR: 
Secretaria Aux. de Servicio

C E R T I F I C A C I O N

Yo, Aura L. González Ríos, Secretaria del Trabajo y Recursos Humanos, a tenor con lo dispuesto en la Sección 8(b) de la Ley de Seguridad y Salud en el Trabajo de Puerto Rico, Ley Núm. 16 de 5 de agosto de 1975 (29 LPRA 361 y siguientes), según enmendada, procedo a radicar la versión al español de las siguientes normas:

12 OSH 1915-18

Exposición Ocupacional a Cloruro de Metileno; Regla final, 62FR, Núm. 7, 10 de enero de 1997, 1494-1619. La norma en inglés fue radicada en el Departamento de Estado el 18 de abril de 1997, expediente número 5613.

En San Juan, Puerto Rico, a 24 de octubre de 2000.


AURA L. GONZALEZ RIOS

**DEPARTAMENTO DEL TRABAJO Y RECURSOS HUMANOS
OFICINA DE SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO
(OSHO)**

**EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A CLORURO DE
METILENO**

Este Documento no podrá ser copiado o reproducido sin la autorización escrita de esta Agencia.

Departamento del Trabajo

Administración de Seguridad y Salud Ocupacional

29 CFR Partes 1910, 1915 y 1926

RIN 1218-AA98

Exposición Ocupacional a Cloruro de Metileno

Agencia: Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) Departamento del Trabajo.

Acción: Regla final.

Sumario: La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) por lo presente enmienda sus reglamentaciones existentes sobre la exposición de los empleados a cloruro de metileno (CM), (también conocido como bicloruro de metileno, biclorometano o DCM). OSHA ha determinado, basado sobre datos animales y humanos, que los límites de exposición permisible actuales (PELs), permiten la exposición de los empleados a riesgos significativos de daño material a la salud. OSHA está reduciendo la exposición de promedio de tiempo ponderado (TWA), de ocho horas de 500 partes de CM por millón de partes de aire a 25 ppm. OSHA también está eliminando la concentración de límite "de ceiling" existente de 1,000 ppm y reduciendo el límite de exposición a corto término de 2,000 ppm medido durante cinco minutos en cualquier período de dos horas), a 125 ppm, medido como un TWA de 15 minutos. Además, la Agencia está estableciendo un "nivel de acción" de 12.5 ppm, medido como un TWA de ocho horas. La regla final también contiene disposiciones para el control de exposición, equipo de protección personal, monitoreo de exposición de los empleados, adiestramiento, vigilancia médica, comunicación de riesgos, áreas reglamentadas y archivo de expedientes. Juntas, estas disposiciones reducirán significativamente el riesgo significativo a la extensión factible. Esta norma aplica a todos los empleados en la industria general, astilleros y construcción. Los pequeños patronos, para propósitos de la Regulatory Flexibility Act, 5 U.S.C. 601, están definidos como firmas con menos de 20 empleados. La norma final evitará un estimado de 31 muertes por cáncer por año y un estimado de tres muertes por año debidas a efectos al sistema nervioso central y carboxihemoglobínicos y también reducirá la enfermedad cardiovascular y daño material al sistema nervioso central. El costo estimado, sobre una base anualizada, es \$101 millones por año.

Fechas: La regla final entra en vigor el 19 de abril de 1997.

Cumplimiento: Las fechas de comienzo para las disposiciones específicas están establecidas en § 1910.1052(n) del texto reglamentario. Sin embargo, las partes afectadas no tienen que cumplir con los requisitos de recopilación de información en § 1910.1052(d), monitoreo de exposición, § 1910.1052(e), áreas reglamentadas, § 1910.1052(i) información y adiestramiento de los empleados; y § 1910.1052(m), archivo de expedientes, hasta que el Departamento del Trabajo

publique en el **Federal Register** los números de control asignados por la publicación de la Office of Management and Budget (OMB), de los números de control notifique al público que OMB ha aprobado estos requisitos de recopilación de información bajo la Paperwork Reduction Act of 1995.

Comentarios: Las partes interesadas pueden someter los comentarios sobre los requisitos de recopilación de información para esta norma hasta el 11 de marzo de 1997.

Direcciones: En cumplimiento con el 28 U.S.C. 2112(a), la Agencia designa al Associate Solicitor for Occupational Safety and Health, Office of the Solicitor, Room S-4004, U.S. Department of Labor, 200 Constitution Avenue, NW., Washington, D.C. 20210, como el receptor de las peticiones de revisión de la norma.

Los comentarios sobre los requisitos de trámites de esta regla final han de ser sometidos a la Docket Office, Docket No. ICR96-15, U.S. Department of Labor, Room N-2625, 200 Constitution Ave., NW., Washington D.C. 20210, teléfono (202) 219-7894. Los comentarios escritos limitados a 10 páginas o menos en longitud pueden ser transmitidos por facsímil a (202) 219-5046.

Las copias de la petición de recopilación de información referenciada están disponibles para recopilación y copia en al Docket Office y serán enviadas inmediatamente a las personas que pidan copias de la Norma final de cloruro de metileno y la Petición de recopilación de información llamando a Vivian Allen al (202) 219-8076. Para copias electrónicas de la Norma final de cloruro de metileno y Petición de recopilación de información, comuníquese con la página de la red de OSHA en <http://www.osha.gov/>.

Para más información comuníquese con: Bonnie Friedman, Director, OSHA Office of Public Affairs, Room N-3647, U.S. Department of Labor, 200 Constitution Avenue, NW, Washington, D.C. 20210; Teléfono (202) 219-8148.

Información suplementaria:

Requisitos de información: Petición de comentarios

El Departamento del Trabajo, como parte de su esfuerzo continuado para reducir los trámites y la carga de respuesta, conduce un programa de consultoría preautorización para proveer al público general y a las agencias federales de la oportunidad de comentar sobre las recopilaciones propuestas y/o continuadas de información de acuerdo con la Paperwork Reduction Act of 1995 (PRA95) (44 U.S.C. 3506(c)(2)(A)). Este programa ayuda a garantizar que los datos requeridos puedan ser provistos en el formato deseado, la carga de informado (recursos de tiempo y financieros), sea minimizada, los instrumentos de recopilación estén claramente comprendidos y el impacto de los requisitos de recopilación sobre los respondores pueda ser apropiadamente avaluado. En la actualidad, OSHA está solicitando comentarios concernientes a la aprobación

propuesta para los requisitos de trámites de la Norma final de cloruro de metileno. Los comentarios escritos deben:

- Evaluar si la información de recopilación propuesta es necesaria para la ejecución apropiada de las funciones de la agencia, incluyendo si la información tendrá utilidad práctica;
- Evaluar la precisión del estimado de la agencia de la carga de la recopilación de información propuesta, incluyendo la validez de la metodología y asunciones usadas;
- Mejorar la calidad, utilidad y claridad de la información a ser recopilada; y
- Minimizar la carga de la recopilación de información sobre aquellos que hayan de responder, inclusive a través del uso técnicas de recopilación automatizadas, electrónicas, mecánicas u otras técnicas de recopilación apropiadas de tecnología de información, e.g., permitir las submisiones de respuestas electrónicas.

Trasfondo: La Norma de cloruro de metileno y sus requisitos de recopilación de información están diseñados para proveer protección a los empleados de los efectos adversos a la salud asociados con la exposición ocupacional a CM. La norma requiere que los patronos monitoreen la exposición de los empleados a CM e informen a los empleados de los resultados del monitoreo. Si los resultados del monitoreo están sobre el TWA PEL de ocho horas o el STEL, entonces los patronos deben informar a los empleados de la acción correctiva que vaya a tomarse para reducir la exposición de los empleados a o bajo el PEL de ocho horas o el STEL. A los patronos también puede requerirse proveer vigilancia médica a los empleados que estén o puedan estar expuestos a CM. A los patronos también se requiere proveer información y adiestramiento a los empleados sobre lo siguiente: efectos a la salud del CM, especificaciones en relación al uso de CM en el lugar de trabajo y medios que los empleados pueden usar para protegerse de la sobreexposición a CM.

Acciones actuales: Esta notificación pide comentario público sobre los requisitos de trámites en la Norma final de cloruro de metileno. La Agencia previamente buscó autorización sobre tres Avisos de Peticiones de recopilación de información de reglamentación propuesta; Astilleros, 1218-0177; Construcción, 1218-0178; e Industria General, 1218-0179. Ya que los requisitos de información son idénticos para cada industria, la Agencia ha combinado estos tres conjuntos en uno titulado Cloruro de metileno, § 1910.1052, número de OMB 1218-0179.

Tipo de revisión: Revisión de una recopilación actualmente aprobada.

Agencia: Administración de Seguridad y Salud Ocupacional.

Título: Cloruro de metileno, § 1910.1052.

Número de OMB: 1218-0179.

Número de Agencia: Methylene Chloride Docket Number H-71.

Archivo de expedientes: Los patronos deben mantener los expedientes médicos de los empleados por al menos la duración del empleo, más 30 años. Los expedientes de monitoreo de exposición de los empleados deberán mantenerse por al menos 30 años. Los datos objetivos, datos que muestren que cualesquiera materiales en el lugar de trabajo que contengan CM no liberen CM que excedan al nivel de acción o al STEL, bajo condiciones de exposición previsibles, deben mantenerse mientras el patrono confíe sobre los datos en apoyo de la exención del monitoreo inicial.

Público afectado: Negocios u otros con fines de lucro, gobiernos federal, estatal o local.

Total de responsables: 92,000.

Frecuencia: Ocasional

Total de respuestas: Inicial, 719,948; Recurrente: 299, 620.

Promedio de tiempo por respuesta: 0.26 horas.

Estimado total de horas de carga: Inicial, 188,728; Recurrente 74,299.

Estimado total de costo de carga: Inicial \$32,496; \$12,282,420.

Los comentarios sometidos en respuesta a esta notificación estarán sumariados y/o incluidos en la petición de aprobación de la Office of Management and Budget de la petición de recopilación de información, también se convertirán en asunto de expediente público.

Federalismo

Esta norma ha sido revisada conforme a la Executive Order 12612, 52 FR 41685 (October 30, 1978), en relación al Federalismo. Esta Orden requiere que las agencias, a la extensión posible, se abstengan de limitar las opciones de política estatal, consulten con los estados antes de tomar cualesquiera acciones que restrinjan las opciones de política estatal y tomen tales acciones sólo cuando haya clara autoridad constitucional y la presencia de un problema de alcance nacional. La Orden dispone para el sobreseimiento de la ley estatal sólo si hay clara intención del Congreso de que la Agencia lo haga. Cualquier sobreseimiento tal debe estar limitado a la extensión posible.

La sección 18 de la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional (Ley OSH), expresa la clara intención del Congreso de sobreseer a las leyes estatales con respecto a las cuales OSHA federal haya promulgado normas de seguridad y salud ocupacional. Bajo la Ley OSH, un estado puede evitar

el sobreseimiento sólo si somete y obtiene la aprobación federal de un plan para el desarrollo de tales normas y su ejecución. Las normas de seguridad y salud ocupacional desarrolladas por tales planes de Plan Estatal deben, entre otras cosas, ser al menos tan efectivos al proveer empleo y lugares de empleo seguros y salubres como las normas federales. Donde tales normas sean aplicables a productos distribuidos o usados en el comercio interestatal, no deben cargar el comercio indebidamente y deben estar justificadas por condiciones locales compelentes (Veáse la sección 18(c)(2)).

La norma final de CM está diseñada para que los empleados de todos los estados estén protegidos por una norma general, orientada a la ejecución. Los estados con planes de seguridad y salud ocupacional aprobados bajo la sección 18 de la Ley OSH podrán desarrollar sus propias normas para tratar con cualesquiera problemas especiales que pudieran encontrarse en un estado en particular. Más aún, la naturaleza de ejecución de esta norma, de sí y por sí misma, permite flexibilidad por los estados y los patronos para proveer tanta adaptabilidad como sea posible al usar métodos alternos de cumplimiento.

La regla final de CM discute un problema de salud relacionado con la exposición ocupacional a CM que es de alcance nacional.

Aquellos estados que hayan elegido participar bajo la sección 18 de la Ley OSH no serán sobreseidos por esta reglamentación y podrán tratar sus condiciones especiales locales dentro del marco de trabajo provisto por esta norma orientada al cumplimiento mientras garanticen que sus normas son al menos tan efectivas como la norma federal.

Planes estatales

Los 23 estados y dos territorios con sus propios planes de seguridad y salud ocupacional deben adoptar una norma comparable dentro de los seis meses de la publicación de esta norma final para exposición ocupacional a cloruro de metileno o enmendar sus normas existentes, si no son "al menos tan efectivas" como la norma final federal. Los estados y territorios con planes de seguridad salud ocupacional son: Alaska, Arizona, California, Connecticut (para empleados del gobierno estatal y local, solamente), Hawaii, Indiana, Iowa, Kentucky, Maryland, Michigan, Nevada, Nuevo Mexico, Nueva York (para empleados del gobierno estatal y local solamente), Carolina del Norte, Oregon, Puerto Rico, Carolina del Sur, Tennessee, Utah, Vermont, Virginia, Islas Vírgenes, Washington y Wyoming. Hasta el tiempo en que se promulgue una norma estatal, OSHA federal proveerá la asistencia de ejecución provisional, según sea apropiado, en estos estados y territorios.

Mandatos no consolidados

La regla final de CM ha sido revisada de acuerdo con la Unfunded Reform Act of 1995 (UMRA) (2 U.S.C. 1501 *et seq.*) y la Executive Order 12875. Según discutido a continuación en el Sumario del Análisis Económico Final (FEA) (Section VIII de este documento), OSHA estima que

el cumplimiento con la norma revisada de CM requerirá el expendio de ligeramente más de \$100 millones cada año por los patronos en el sector privado. Por lo tanto, la regla final de CM establece un mandato federal de sector privado y una acción reglamentaria significativa, dentro del significado de la Sección 202 de UMRA (2 U.S.C. 1532). OSHA ha incluido esta declaración para discutir los efectos anticipados de la regla final de CM conforme a la Sección 202.

Las normas de OSHA no aplican a los gobiernos estatales y locales, excepto en estados que hayan elegido voluntariamente adoptar un Plan Estatal de OSHA. Consecuentemente, la norma de CM no cumple con la definición de "mandato federal intergubernamental" (Section 421(5) fo UMRA (2 U.S.C. 658(5)). Además, la Agencia ha concluido, basado sobre la revisión del expediente de reglamentación, que pocas, si alguno de los patronos afectados son gobiernos estatales, locales o tribales. Además, OSHA ha hallado que cualquier impacto sobre tales entidades sería insignificante. En suma, la norma de CM no impone mandatos no consolidados sobre los gobiernos estatales, locales y tribales.

Los beneficios y costos anticipados de esta norma final están discutidos en el Sumario del FEA (Sección VIII de este documento), a continuación y en el FEA [Ex. 129]. Adicionalmente conforme a la Sección 205 de UMRA (2 U.S.C. 1535), habiendo considerado un número razonable de alternativas según bosquejado en este Preámbulo y en el FEA [Ex. 129], la Agencia ha concluido que la regla final es la alternativa más efectiva de costo para la implantación de el objetivo de OSHA de reducir un riesgo significativo a la extensión factible. Esto está discutido en detalle en el FEA [Ex. 129], y en el Sumario y Explicación (Sección X de este documento), para las varias disposiciones de la norma de CM.

I. General

El preámbulo a la regla final sobre exposición ocupacional a Cloruro de Metileno (CM), discute los eventos que llevaron a la regla final, las propiedades físicas y químicas del CM, los efectos a la salud de la exposición, el grado y significado del riesgo presentado por la exposición a CM, el Análisis económico final y Análisis de Flexibilidad reglamentaria y la razón detrás de las disposiciones específicas establecidas en la regla final. La discusión sigue este bosquejo:

- I. General**
- II. Autoridad legal pertinente**
- III. Eventos conducentes a la norma final**
- IV. Identificación química**
- V. Efectos a la salud**
- VI. Avalúo de riesgo cuantitativo**
- VII. Significado del riesgo**
- VIII. Sumario del Análisis económico final**
- IX. Impacto ambiental**
- X. Sumario y explicación de la Norma final**
- A. Alcance y aplicación**

- B. Definiciones
- C. Límites de exposición permisibles
- D. Monitoreo de exposición
- E. Areas reglamentadas
- F. Métodos de cumplimiento
- G. Protección respiratoria
- H. Ropa y equipo de protección
- I. Facilidades de higiene
- J. Vigilancia médica
- K. Comunicación de riesgos
- L. Información y adiestramiento a los empleados
- M. Archivo de expedientes
- N. Fechas
- O. Apéndices
- XI. Autoridad y firma
- XII. Regla final y apéndices

Apéndice A: Hoja de información de seguridad de sustancia y guías técnicas para cloruro de metileno

Apéndice B: Vigilancia médica para cloruro de metileno

Apéndice C: Preguntas y respuestas-Control de cloruro de metileno en el decapado de muebles

II. Autoridad legal pertinente

El propósito de la Occupational Safety and Health Act, 29 U.S.C. 651 *et seq.* ("la Ley"), es "garantizar, en tanto sea posible, a todo trabajador en la nación, condiciones de trabajo seguras y salubres y preservar nuestros recursos humano." 29 U.S.C. § 651(b). Para alcanzar esta meta, el Congreso autorizó al Secretario del Trabajo a promulgar y ejecutar las normas de seguridad y salud ocupacional. U.S.C. §§ 655(a) (autoriza la adopción sumaria de las normas federales y de consenso nacional dentro de los dos años de estatuirse la Ley), 655(b) (autoriza la promulgación de normas conforme aviso y comentario), 654(b) (requiere a los patronos cumplir con las normas de OSHA.)

Una norma de seguridad o salud es una norma "que requiere condiciones o la adopción o uso de una o más prácticas, medios, operaciones o procesos, razonablemente necesarios o apropiados para proveer empleo o lugares de empleo seguros y salubres." 29 U.S.C. § 652(8).

Una norma es razonablemente necesaria o apropiada dentro del significado de la sección 652(8), si reduce substancialmente o elimina riesgo significativo y es económicamente factible, tecnológicamente factible, efectiva de costo, consistente con la acción previa de la Agencia o está

apoyada por una justificación razonada para apartarse de las acciones previas de la Agencia y tiene mayor capacidad de reducir para efectuar los propósitos de la Ley que cualquier norma de consenso nacional que sobrese. Véase 58 FR 16612-16616 (March 30, 1993).

El Tribunal Supremo ha señalado que una persona razonable pudiera considerar un riesgo de muerte de 1/1000 como un riesgo significativo, y que consideraría un riesgo de uno en un billón como insignificante. *Industrial Union Department v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. 607, 646 (1980) (la decisión "Benceno"). Así que un riesgo de 1/1000 (10^{-3}) representa el extremo superior del alcance de un millón de veces sugerido por el Tribunal Supremo, bajo el cual debe caer el límite del riesgo aceptable versus inaceptable. El Tribunal declaró además que "aunque la Agencia debe apoyar sus hallazgos de que existe cierto nivel de riesgo con evidencia substancial, reconocemos que su determinación de que un nivel particular de riesgo es significativo estará basada grandemente sobre consideraciones de política." Véase, e.g., *International Union, UAW v. Pendergrass*, 878 F. 2d 389 (D.C. Cir. 1989) (norma de formaldehído); *Building and Constr. Trades Department, AFL-CIO v. Brock*, 838 F. 2d 1258, 1265 (D.C. Cir. 1988) (norma de asbesto).

Una norma es tecnológicamente factible si las medidas protectoras que requiere ya existen, pueden traerse a la existencia con la tecnología disponible, o puede ser creada con tecnología que pueda razonablemente esperarse que se desarrolle. *American Textiles Mfrs. Institute v. OSHA* 452 U.S. 490, 513 (1981) ("ATMI"), *American Iron and Steel Institute v. OSHA* 939 F. 2d 975, 980 (D.C. Cir. 1991) ("AISI").

Una norma es económicamente factible si la industria puede absorber o pasar adelante los costos de cumplimiento sin amenazar su rentabilidad o la estructura competitiva a largo plazo. Véase *ATMI*, 452, U.S. at 530 n. *AISI*, 939 F. 2d at 980.

Una norma es efectiva de costo si las medidas protectoras que requiere son menos costosas que las alternativas disponibles que alcancen el mismo nivel de protección. *ATMI*, 453 U.S. at 514 n. 32; *International Union, UAW v. OSHA*, 37 F.3d 665, 668 (D.C. Cir. 1994) ("LOTO III").

Todas las normas deben ser altamente protectoras. Véase 58 FR 16614-16615; *LOTO III*, 37 F. 3d at 668. Sin embargo, las normas de salud también deben cumplir con el "mandato de factibilidad" de la Sección 6(b)(5) de la Ley, 29 U.S.C. 655(b)(5). La sección 6(b)(5) requiere que OSHA seleccione "la norma más protectora consistente con la factibilidad" que sea necesaria para reducir el riesgo significativo al reglamentar riesgos a la salud. *ATMI*, 452 U.S. at 509.

La sección 6(b) también dirige a OSHA a basar las normas de salud sobre "la mejor evidencia disponible", incluyendo investigación, demostraciones y experimentos. 29 U.S.C. § 655(b)(5). OSHA deberá considerar "además de alcanzar el más alto grado de protección a la seguridad y la salud * * * los últimos datos científicos * * * factibilidad y experiencia obtenidos bajo esta y otras leyes de salud y seguridad." *Id.*

La sección 6(b)(7) de la Ley autoriza a OSHA a incluir entre los requisitos de la norma etiquetado, monitoreo, pruebas médicas y otras disposiciones de recopilación y transmisión de información. 29 U.S.C. § 655(b)(7).

III. Eventos conducentes a la norma final

La presente norma de OSHA para CM requiere a los patronos garantizar que la exposición de los empleados no exceda a 500 ppm como un TWA de ocho horas, 1000 ppm como concentración "de ceiling" y 2000 ppm como un pico máximo por un período que no exceda a cinco minutos en cualesquiera dos horas (29 CFR 1910.1000, Tabla Z-2). Esta norma fue adoptada por OSHA en 1971, conforme a la sección 6(a) de la Ley OSH, 29 U.S.C. 655, de una norma federal Walsh-Healy existente. La fuente de esta norma Walsh-Healy [Ex. 7-1] fue el American National Standards Institute (ANSI), para concentraciones aceptables de CM (ANSI-Z37.23-1969), que tenía la intención de proteger a los trabajadores lesiones al sistema neurológico, incluyendo la pérdida de alerta y déficits funcionales ligados las propiedades anestésicas e irritantes del CM, que han sido observadas de exposiciones excesivas, agudas o grandes crónicas a CM en humanos y animales experimentales.

En 1946, la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), recomendó un Valor de Límite Umbral (TLV) de 500 ppm para CM [Ex. 2]. En 1975, la ACGIH bajó el TLV recomendado a 100 ppm [Ex. 7-11].

En marzo de 1976, el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) publicó "Criteria for a recommended standard for Methylene Chloride" [Ex. 2], las cuales recomendaban una reducción de las exposiciones ocupacionales a CM a 75 ppm como un TWA de ocho horas, y redujo a exposición de pico que no exceda de 500 ppm. También se recomendó reducción de exposición ambiental basado sobre el nivel ambiental de monóxido de carbono.

En febrero de 1985, el National Toxicology Program (NTP), informó los resultados finales de los estudios sobre animales que indican que el CM es un agente potencial causante de cáncer [Ex. 7-8]. Subsiguientemente, la U.S. Environmental Protection Agency (EPA), al recibir los estudios del NTP, inició una evaluación de avalúo de riesgo para determinar si el CM presenta un riesgo no razonable a la salud de los humanos o al ambiente y para determinar si las acciones reglamentarias son necesarias para eliminar o reducir las exposiciones.

El 14 de mayo de 1985, EPA anunció su determinación de que el CM es un probable carcinógeno en humanos. EPA clasificó el CM como un Grupo B2, de acuerdo con sus guías provisionales para riesgo de cáncer (49 FR 46294), y de ahí que anunciara el inicio de una revisión de prioridad de 180 días. (50 FR 20126), bajo la sección 4(f) de la Toxic Substance Control Act (TSCA). Al cumplir su mandato bajo la sección 4(f) de TSCA de iniciar una acción reglamentaria el 17 de octubre de 1985, EPA publicó un Advance Notice of Proposed Rulemaking (ANPR), (50 FR

42037), con el propósito de recopilar la información necesaria requerida para iniciar una reglamentación. En este aviso, EPA estableció el 16 de diciembre de 1985 como su fecha límite para recibir comentarios.

El 11 de abril de 1985, la U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC), publicó sus hallazgos de avalúo de riesgo para CM y comenzó a considerar la acción reglamentaria para prohibir los productos que contengan CM y desarrollar un programa combinado de comunicación de riesgo para los consumidores.

El 18 de diciembre de 1985, la U.S. Food and Drug Administration (FDA), publicó una propuesta para prohibir el uso de CM como ingrediente en productos cosméticos en aerosol (50 FR 51551). Esta propuesta estuvo basada sobre un avalúo de que usó datos sobre animales de NTP.

El 19 de julio de 1985, Owen Bieber, presidente de la International Union, United Automobile, Aerospace and Agricultural Implement Workers of America (UAW), hizo una petición a OSHA de actuar expeditivamente en la reducción de la exposición de los trabajadores a CM. Específicamente, el Sr. Bieber pidió a OSHA: (1) Publicar un alerta de riesgo; (2) emitir una norma de emergencia temporera (ETS); y (3) comenzar a trabajar en una nueva norma permanente para controlar la exposición a CM. Subsiguientemente, las siguientes uniones se unieron a UAW para pedir a OSHA que actuara en la revisión de la norma actual:

- A. International Union, Allied Industrial Workers of America;
- B. Glass, Pottery, Plastics and Allied Workers International Union;
- C. United Future Workers of America;
- D. The Newspaper Guild;
- E. Communication Workers of America; y
- F. United Steelworkers of America.

En marzo de 1986, como respuesta preliminar a esta petición, OSHA emitió "Guidelines for Controlling Exposure to Methylene Chloride." Ese documento, que fue cancelado por OSHA Notice ADM 8 (July 12, 1994), proveyó información a los patronos y trabajadores sobre los riesgos de la exposición a CM y los métodos para controlar tal exposición [Ex. 8-11].

En abril de 1986, NIOSH publicó un Current Intelligence Bulletin # 46 (CIB), sobre CM que reflejaba los hallazgos del estudio de NTP [Ex. 8-26]. El CIB concluyó que el CM debe considerarse como un carcinógeno ocupacional potencial y que la exposición debe controlarse al nivel más bajo factible.

El 20 de agosto de 1986, la CPSC emitió una regla propuesta [51 FR 29778] "que declararía que los productos domésticos que contuvieran algo distinto de los niveles contaminantes CM como sustancias peligrosas." La CPSC señaló que la propuesta fue acelerada por la evidencia de que la inhalación de vapores de CM aumentó la incidencia de varios tumores benignos y malignos en ratas y ratones. De conformidad, la Comisión propuso requerir que los productos domésticos que puedan exponer a los consumidores a vapor de CM sean tratados como sustancias peligrosas y etiquetadas como según dispuesto por la Federal Hazardous Substance Act (FHSA) (15 U.S.C. 1261(p)(1)). La FHSA requiere el uso de etiquetas que (1) indiquen que la exposición a un producto puede presentar un riesgo de cáncer; (2) explicar los factores (tales como el nivel y duración de la exposición), que controlan el grado de riesgo; (3) explicar las precauciones a tomarse.

El 17 de noviembre de 1986, OSHA denegó la petición de una Norma Temporera de Emergencia, pero estuvo de acuerdo en que debieran comenzar los trabajos de una norma permanente [Ex. 3A]. El 24 de noviembre de 1986, OSHA anunció en un Advance Notice of Proposed Rulemaking (ANPR) [51 FR 42257], que estaba considerando la revisión de la norma de salud ocupacional para CM. La Agencia basó esta acción sobre estudios animales que indicaban que el PEL de 500 ppm no proveía la protección adecuada contra el riesgo potencial de cáncer y otros efectos adversos a la salud. La ANPR resumió la información de OSHA en relación a la producción y uso de CM, la exposición ocupacional a CM y los efectos adversos a la salud potenciales asociados con la exposición a CM. Además, la notificación invitaba a las partes interesadas a someter comentarios, recomendaciones, datos e información sobre una variedad de asuntos relacionados con la reglamentación de CM. OSHA recibió 43 comentarios en respuesta a la ANPR. Esos comentarios están discutidos, según apropiado, a continuación.

El 5 de diciembre de 1986, la FDA reabrió el período de comentarios por 30 días sobre la propuesta antes citada para prohibir el uso de CM en productos cosméticos [51 FR 43935]. La reapertura hizo posible que las partes interesadas sometieran comentarios sobre los estudios recibidos después del cierre del período de comentarios inicial en relación a farmacocinéticos comparados de CM, metabolismo y genotoxicidad.

El 14 de septiembre de 1987, el CPSC emitió una declaración de interpretación y política de ejecución, en lugar de continuar con la reglamentación, que expresó la determinación de la Comisión de que los productos de consumidor que contenían CM y capaces de exponer a los consumidores a cantidades significativas de CM pueden presentar riesgo de cáncer para humanos y por lo tanto, están sujetos a los requisitos de etiquetado de sustancias peligrosas antes descritos. La CPSC explícitamente retuvo la opción de reasumir la reglamentación si el cumplimiento voluntario con, y la ejecución de la interpretación de la Comisión no inducen adecuadamente a las firmas a etiquetar sus productos apropiadamente.

En 1988, basado sobre la respuesta a la ANPR, OSHA comenzó a contactar a los pequeños negocios y a conducir un número de visitas de sitio, para desarrollar un entendimiento claro de cómo las revisiones a la norma de OSHA de CM afectarían a las pequeñas entidades. Por

ejemplo, el 27 de abril de 1989, OSHA participó en una conferencia de NIOSH sobre controles de CM para la industria de decapado de muebles (54 FR 11811, March 22, 1989), para saber cómo la industria que está dominada por pequeños negocios, estaba tratando con la exposición a CM. La conferencia enfocó sobre el progreso de un programa piloto de NIOSH dirigido al desarrollo de controles de ingeniería costeables para la industria de decapado de muebles. OSHA continuó buscando insumo de los pequeños negocios durante la reglamentación de CM, según discutido a continuación en el Preámbulo y en el Análisis Económico Final [Ex. 129].

También, en 1988, ACGIH oficialmente bajó el TLV para CM a 50 ppm como un TWA de ocho horas. OSHA consideró si el TLV recomendado por la ACGIH sería una norma apropiada para OSHA. La ACGIH es una asociación profesional dedicada a los aspectos administrativos y técnicos de la salud ambiental y ocupacional. Los miembros votantes de la ACGIH son científicos que trabajan para agencias del gobierno o instituciones educativas. Cada año la ACGIH adopta TLVs nuevos o revisados para varias sustancias mediante una mayoría de votos, no por consenso. OSHA no ha adoptado el TLV de CM de (50 ppm), como un TWA de ocho horas porque los criterios de la Agencia para establecer normas difieren de los de usados por la ACGIH. Las normas de OSHA deben eliminar riesgos significativos a la extensión factible, mientras que la ACGIH establece límites bajo los cuales cree que casi todos los trabajadores puedan estar repetidamente expuestos día tras día sin efectos adversos a la salud. También, según evidenciado por su "Documentación de los TLVs", la ACGIH no lleva a cabo avalúos de riesgo cuantitativo. Esta diferencia entre las prácticas de OSHA y la ACGIH es crítica, porque el Tribunal Supremo ha requerido a OSHA que realice avalúos de riesgo cuantitativo para establecer los límites de exposición.

El 29 de junio de 1989, la FDA emitió una regla final que prohibía el uso de CM en productos cosméticos [54 FR 27328]. La Agencia basó su regla final sobre estudios científicos que mostraron que la inhalación de CM causaba cáncer en animales de laboratorio. La FDA concluyó, de conformidad, que "el uso continuado de CM en productos cosméticos puede presentar un riesgo significativo a la salud humana * * *" La Agencia consideró los comentarios e información concernientes a la aplicación de un modelo farmacocinético fisiológicamente basado para predecir el riesgo de cáncer humano. La FDA determinó que el avalúo de riesgo desarrollado usando estudios sobre animales no debiera cambiarse para reflejar "datos farmacocinéticos y metabólicos y mecanismo metabólico GST hipotetizado de carcinogenicidad."

El 8 de agosto de 1990, la Consumer Product Safety Commission (CPSC) emitió una Orden General (55 FR 32282), que requería a los manufactureros, importadores, empaques y etiquetadores privados de productos del consumidor que contengan 1% o más de CM informar al CPSC la información sobre etiquetado y mercadeo de estos productos. La CPSC indicó que la información obtenida ayudaría a la Comisión al evaluar la política de la CPSC concerniente al etiquetado de productos que contengan sustancias peligrosas, conforme a la Federal Hazardous Substances Act.

El 11 de noviembre de 1990, el entonces Presidente Bush firmó la Clean Air Act Amendments (CAAA) de 1990. El Título VI de la CAAA requiere el faseo de los químicos agotadores de ozono para el año 2000 (sección 604), y requiere que EPA determine qué alternativas a los químicos agotadores del ozono son seguros para el uso (sección 612). El CM estaba entre los sustitutos potenciales estudiados por EPA para tratar el riesgo residual del CM y otros Contaminantes de aire peligrosos (HPAs) estableciendo normas sobre la Máxima Tecnología de Control Alcanzable (MACT). En particular, la sección 112(d) requiere a EPA promulgar National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants (NESHAP) (40 CFR part 63) durante un período de 10 años. Además, EPA reglamenta el CM como un contaminante prioridad bajo la Clean Water Act según enmendada (33 U.S.C. 1251, *et seq.*)

El 12-13 de febrero de 1991, EPA convocó a una conferencia sobre "Reducción de Riesgos en el Decapado de Pintura" que estuvo muy concurrida por los representantes de los pequeños negocios que usan CM o sus sustitutos en una amplia gama de operaciones. OSHA participó activamente en las discusiones del grupo de trabajo y del panel para obtener información en relación a los impactos anticipados de una norma revisada de CM sobre las operaciones de decapado de pintura.

OSHA determinó, basado sobre datos de animales y humanos, que los PELs actuales para CM no protegen adecuadamente la salud de los empleados. De conformidad, el 7 de noviembre de 1991, OSHA emitió un aviso de notificación propuesta (NPRM) (56 FR 57036) para discutir los riesgos significativos de efectos a la salud inducidos por CM. La regla propuesta requería que los patronos redujeran la exposición ocupacional a CM e instituyeran medidas supeditadas, tales como adiestramiento a los empleados y vigilancia médica, para protección adicional de los trabajadores expuestos a CM. Las disposiciones de la regla propuesta están discutidas en detalle en la Sección X, Sumario y explicación. La Agencia publicó un aviso de corrección el 6 de enero de 1992, (57 FR 387). El NPRM solicitó comentarios sobre la regla propuesta y trajo 48 asuntos específicos para obtener información sobre los efectos a la salud, uso y controles de exposición del CM, así como insumo en relación a la adecuacidad y los impactos de las disposiciones particulares. El período de comentarios escritos, que terminó el 6 de abril de 1992, produjo 58 comentarios, incluyendo varias peticiones de vista.

El 11 de febrero de 1992, el entonces Presidente Bush anunció una agenda de faseo acelerado para las sustancias disminuidoras de ozono y ordenó a EPA acelerar su revisión de sustitutos (tales como CM), cuyo uso reduciría el daño a la capa de ozono.

El 19 de mayo de 1992, OSHA presentó la propuesta de CM al recién reconstituido Advisory Committee on Construction Safety and Health (ACCSH) para consulta. El Advisory Committee estableció un grupo de trabajo de CM para generar información y recomendaciones en relación al uso de CM y la exposición en la industria de la construcción.

En respuesta a las peticiones de vista y a las preocupaciones traídas por los comentaristas, la Agencia emitió un aviso informal de vista pública (57 FR 24438, June 9, 1992), que programó que las vistas comiencen el Washington, D.C. el 16 de septiembre de 1992. El aviso también reabrió

el período de comentarios escritos hasta el 24 de agosto de 1992. El aviso de vista trajo 16 "issues", basados sobre los comentarios del NPRM, el cual solicitó insumo en relación a los riesgos a la salud humana debidos a la exposición a CM y al impacto de la regla propuesta sobre los usuarios del CM. Se seleccionó a San Francisco como un sitio de vista para facilitar la participación de los pequeños negocios, particularmente los sopladores de espuma y los terminadores de muebles, para los cuales la asistencia a la vista de Washington, D.C. hubiera sido económicamente gravosa.

El 28 de julio de 1992, el informe del grupo de trabajo sobre CM fue presentado al ACCSH y fue adoptado como la recomendación del Advisory Committee a OSHA. Basado sobre el insumo del ACCSH, OSHA emitió un aviso de vista suplementaria (57 FR 36964, August 17, 1992), el cual trajo el asuntos sobre el uso, exposición y control del CM específicos a la industria de la construcción. El aviso suplementario extendió la fecha límite para la submisión de comentarios en relación a los asuntos sobre construcción hasta el 22 de septiembre de 1992.

OSHA convocó a vistas públicas en Washington, D.C., el 16-24 de septiembre de 1992 y en San Francisco el 14-16 de octubre de 1992, con el Juez de Derecho Administrativo James Guill presidiendo. Al concluir las vistas, el juez Guill estableció un período post vista para la submisión de datos adicionales, el cual terminó el 14 de enero de 1993 y para la submisión de resúmenes, argumentos y sumarios adicionales, que terminó el 15 de marzo de 1993. El período de comentarios post vista obtuvo 35 comentarios.

El 31 de marzo de 1993, conforme a la sección 112 de la CAAA, EPA emitió un aviso (58 FR 16808), pidiendo información sobre los impactos anticipados de la National Emissions Standard for Hazardous Air Pollutants (NESHAP), para la categoría de fuentes desgrasadoras de solvente halogenado de vapor limpiador. Este aviso caracterizó el CM como el tercer solvente halogenado de mayor uso común, basado sobre datos de 1991. El 29 de noviembre de 1993, EPA emitió un aviso de reglamentación propuesta (58 FR 62566) describiendo las reglas MACT para el uso de CM y otras operaciones de desgrasado de solvente de vapor halogenado.

El 11 de marzo de 1994, OSHA reabrió el expediente de reglamentación por 45 días (59 FR 11567), para recibir comentario público sobre los informes relacionados con los controles de ingeniería para exposición a CM en la industria de terminado de muebles, carcinogenicidad del CM y la disponibilidad substitutos con base de agua para adhesivos con base de CM en la manufactura de productos de espuma flexible. En particular, OSHA solicitó insumo en relación a la extensión a la cual era factible para los pequeños negocios con operaciones de decapado de pintura cumplir con los PELs propuestos usando controles de ingeniería discutidos en el informe de los contratistas de OSHA [Ex.114]. La reapertura limitada, que terminó el 25 de abril de 1994, obtuvo 29 comentarios.

OSHA ha evaluado el impacto de la regla final sobre la aplicación en los grupos identificados (excepto para equipo de granjas [Ex. 115-23], en cuanto esta reglamentación no trata el empleo agrícola). El análisis y conclusión de la Agencia están presentados en el Avalúo Económico Final de esta reglamentación [Ex. 129], resumido en la Sección VIII, a continuación.

El 18 de marzo de 1994, EPA emitió una regla final (59 FR 13044), que trataba el uso de CM como substitutos de químicos disminuidores de ozono que están siendo eliminados en fases bajo la sección 612 de la CAAA de 1990. EPA ha hallado que el uso de CM es aceptable en la producción de espumas de poliuretano flexible; es espumas de piel integral de poliuretano; limpieza de metales; limpieza electrónica; limpieza de precisión y adhesivos, revestimientos y tintas. La Agencia expresó preocupación en relación a la toxicidad del CM, declarando "el uso del cloruro de metileno estará sujeto a futuros controles para contaminantes de aire peligrosos bajo el Título III, sección 112 de la CAA. Además, el uso del compuesto debe ser conforme a todas las normas relevantes de seguridad en el lugar de trabajo * * * El uso también está sujeto a los requisitos de desperdicios tóxicos bajo RCRA (59 FR at 13088)." EPA también señaló que está exhortando a las compañías a disminuir las emisiones de CM a través del programa de prevención de contaminación "30/50", bajo el cual las compañías voluntariamente se comprometen a reducir las emisiones 33% para el final del 1992 y 50% para el final de 1995 (59 FR at 13093).

El 21 de abril de 1994, el Departamento de la Vivienda y Desarrollo Urbano (HUD), emitió un aviso (59 FR 19084), anunciando que había fondos disponibles para la remoción de pintura con base de plomo. Ese aviso explícitamente disponía que las actividades de remoción de pintura con fondos de HUD no podían usar productos que contuvieran CM.

El 31 de marzo de 1994, el juez Guill cerró y certificó el expediente de vistas para el expediente de reglamentación de CM.

Conforme a la sección 112(d) de la CAAA, EPA ya ha finalizado las reglamentaciones de NESHAP que cubren la limpieza con solventes halogenados (59 FR 61801, December 4, 1994, 40 CFR part 63, subparte T), facilidades de manufactura y trabajo aeroespacial (September 1, 1995, 40 CFR part 63, subparte J), y manufactura de muebles de madera (60 FR 62930, December 7, 1995, 40 CFR part 63, subparte J), los procedimientos de NESHAP relacionados con CM para varias industrias (e.g., farmacéuticas, espuma de poliuretano flexible, policarbonatos y nilón 6 están actualmente en proceso.

Conforme a sus mandatos de CAAA, CWA, RCRA y PPA, EPA ha limitado las guías de limitación efluente para la industria farmacéutica (60 FR 21592, May 2, 1995), las cuales caracterizan el CM como uno de los contaminantes de prioridad significativa a ser tratados bajo la CWA. En particular, EPA ha discutido el uso de decapado por chorreo y la tecnología de destilación para recuperar CM de las aguas de desecho a volverse a usar o para usarse en otras industrias. La Agencia también ha propuesto requisitos para el cumplimiento del monitoreo de CM que, debido a la dilución con aguas de desecho, se hubieran hallado a niveles bajo los límites analíticos actuales de detección.

OSHA ha intentado considerar el impacto previsible de la acción de EPA sobre el uso de CM porque los cambios inducidos por EPA en tal uso afectaría los datos sobre los cuales OSHA confía para estimar el impacto de esta regla final. En resumen, mientras la acción de EPA para reducir la exposición a HAP puede exhortar a los patronos a reducir o eliminar el uso del CM, los esfuerzos simultáneos de EPA para reducir las emisiones de químicos disminuidores de ozono puede alentar a los patronos a mantener o aumentar el uso del CM. Dado la agenda para la acción de EPA y la necesidad de la Agencia de coordinar los procedimientos que surjan de varios mandatos estatutorios, es inapropiado llegar a conclusiones en relación al impacto de la acción reglamentaria de EPA sobre la necesidad de acción de OSHA.

OSHA también ha consultado con EPA para determinar si existe alguna interferencia potencial o requisitos confligentes en la norma de CM de OSHA y varias NESHAPs de EPA, y se ha comprometido a trabajar con OSHA en asuntos de cumplimientos de NESHAP futuros. OSHA ha discutido la reglamentación de CM con los oficiales de proyecto para todos los proyectos de NESHAP recientes, actuales y planificados y ha determinado que no hay requisitos confligentes o interferentes en las NESHAPs y la norma de CM de OSHA. Ciertamente, los patronos pueden elegir entre una variedad de medios para cumplir que no envuelven conflicto alguno en las reglamentaciones de OSHA y EPA.

En particular, OSHA condujo un análisis detallado de la EPA Solvent Degreasing NESHAP. OSHA determinó y EPA acordó, que no hay requisitos conflictivos en las dos reglamentaciones. OSHA no requiere o recomienda estrategias de cumplimiento específicos. Un método de común de reducir la exposición de los trabajadores es la ventilación de educación local. Además, algunas de las estrategias de cumplimiento alternativas sugeridas en la NESHAP de solvente de desgrasado de EPA, incluía la reducción de corriente del cuarto. OSHA ha determinado que aún si el patrono elige reducir la corriente del cuarto como su estrategia de cumplimiento con la NESHAP de EPA, los patronos pueden usar alguna ventilación de educación local para reducir la exposición de los trabajadores a CM y aún estar en cumplimiento con la norma de CM de OSHA y con la NESHAP de EPA. También hay otras combinaciones de estrategias de cumplimiento que pueden ser utilizadas para cumplir con ambas reglamentaciones. OSHA planifica discusiones adicionales sobre este asunto en sus documentos de asistencia de cumplimiento. El propósito de estos documentos es asistir a los patronos en seleccionar entre las muchas estrategias de control apropiadas que satisfagan los requisitos bajo las reglamentaciones de OSHA y EPA.

El 25 de octubre de 1995, OSHA reabrió el expediente de reglamentación (60 FR 54462) para obtener insumo en relación a los estudios sometidos por la Halogenated Solvents Industry Alliance (HSIA) [Ex. 118-125], que discuten el uso de datos sobre animales para estimar el riesgo de cáncer a humanos debido a la exposición a CM. Los comentarios recibidos sobre estos estudios [Exs. 126-1 a 126-37] están discutidos en relación al Avalúo de riesgo cuantitativo (Sección VI), a continuación.

El expediente de reglamentación contiene 129 "exhibits" y 2717 páginas de transcripciones de vista. Una amplia gama de empleados, patronos, representantes de unión, asociaciones

industriales, agencias de gobierno y otras partes interesadas contribuyeron al desarrollo del expediente de reglamentación. La Agencia agradece estos esfuerzos para ayudar a OSHA a desarrollar un expediente que provea una base sólida para la promulgación de esta regla final.

Durante los 10 años desde que OSHA inició los procedimientos de CM, la Agencia ha buscado y evaluado el insumo en relación al impacto anticipado de las norma de salud de CM sobre las pequeñas entidades. Por ejemplo, el issue K del Advance Notice of Proposed Rulemaking (ANPRM) para CM de OSHA (51 FR 42257, November 24, 1986), solicitó comentarios, recomendaciones, datos e información en relación a los impactos anticipados de una norma de CM sobre pequeñas entidades. Las respuestas de los fabricantes de espuma flexible de poliuretano [Exs. 10-4 y 10-17] y removedores de pintura industriales [Ex.10-7] indicaron que la reglamentación en relación a CM afectaría a las pequeñas entidades. Basado sobre la respuesta a la ANPRM, OSHA inició contactos con pequeñas entidades y condujo un número de visitas a sitios para desarrollar una clara comprensión de cómo las revisiones a la norma de CM de OSHA afectaría a las pequeñas entidades.

Basado sobre los contactos de OSHA con los pequeños negocios y la respuesta al ANPRM, el Análisis de impacto reglamentario preliminar (PRIA) para la NPRM de CM (56 FR 57036, November 7, 1991), consideró como pequeñas firmas a aquellas con menos de 20 empleados. Además, el PRIA estimó que 45% de los establecimientos que usan CM eran "pequeños negocios."

El Issue 25 de la NPRM para CM estableció que OSHA había analizado los impactos para la regla propuesta sobre pequeños negocios y había adaptado la norma para tomar en cuenta las circunstancias de los pequeños negocios, donde fuera apropiado. El lenguaje orientado a la ejecución que cubre la demarcación de las áreas reglamentadas (párrafo propuesto (e)(4) y los umbrales de exposición de 30/10 días (párrafo propuesto (i)(1)(i)), reflejó la determinación de la Agencia de evitar imponer cargas innecesarias sobre las pequeñas entidades. Adicionalmente, el Issue 25 solicitó información en relación a los impactos anticipados sobre los pequeños negocios, de modo que OSHA pudiera actualizar el análisis de flexibilidad de impacto reglamentario realizado conforme a la 5 U.S.C. 604 de la Regulatory Flexibility Act.

Los pequeños negocios, particularmente en el terminado de muebles [Exs. 19-1, 19-4, 19-6, 19-8, 19-10 y 19-11] y las industrias de soplado de espuma de poliuretano [Ex. 19-3], expresaron preocupación de que la regla propuesta impondría cargas de cumplimiento excesivas sobre sus operaciones. Basado en parte sobre estas preocupaciones, la Agencia convocó a vistas públicas informales (57 FR 24438, June 9, 1992) en Washington, D.C. y San Francisco, CA. San Francisco fue seleccionado como sitio de vista para facilitar la participación por los pequeños negocios, particularmente los sopladores de espuma de poliuretano y los terminadores de muebles, para los cuales la asistencia a la vista de Washington hubiera sido económicamente gravosa.

El Hearing Notice Issue 8 solicitó comentarios y testimonio, con documentación de apoyo, en relación al impacto de la regla propuesta sobre los pequeños negocios, particularmente en el sector de terminado de muebles. Un número significativo de pequeños negocios participó en las vistas de Washington, D.C. y de San Francisco, proveyendo a OSHA de testimonio y submisiones postvista útiles. Por ejemplo, Harold Markey de la Markey Restoration Company propuso [Tr. 2660, 2672, 10/16/92], que "los negocios de terminado de muebles fueran exentas del [PEL de 25 ppm] debido a las dificultades financieras que el cumplimiento causaría." Además, el Sr. Markey expresó agradecimiento por los esfuerzos de OSHA para facilitar su participación en la vista. Según discutido anteriormente, OSHA solicitó subsiguientemente (59 FR 11567, March 11, 1994) insumo adicional en relación a la extensión a la cual era factible para los pequeños negocios con operaciones de decapado de muebles cumplir con los PELs propuestos usando los controles de ingeniería discutidos en un informe de contratista de OSHA [Ex. 114].

OSHA ha tenido numerosos contactos con los terminadores de muebles, particularmente con miembros de la National Association of Furniture Refinishers and Refurbishers (NAFRF), la asociación de la industria. En 1994, OSHA estuvo representada en la conferencia anual de la NAFRR en Williamsburg, VA. La Agencia ha continuado proveyendo asistencia a la NAFRR y a otros terminadores de muebles en relación a las medidas apropiadas de higiene industrial para lugares de trabajo donde se use CM. Por ejemplo, OSHA ha diseminado información sobre los controles de ingeniería desarrollados por NIOSH para la industria de decapado de muebles. OSHA continuará tratando de alcanzar una relación cooperativa con los pequeños negocios afectados por la regla final de CM a través del cumplimiento cuidadoso con la Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act (SBREFA) (5 U.S.C. Chapter 8) y la Regulatory Flexibility Act (5 U.S.C. 601, *et seq.*), según enmendada. Además, el "Outreach Program" de la Agencia para la regla final de CM envolverá un compromiso significativo de consultoría y otros recursos por OSHA y otras partes interesadas basándose sobre las relaciones establecidas durante la reglamentación.

OSHA ha desarrollado un alcance multifacético para proveer información y asistencia de cumplimiento a la comunidad reglamentada. En particular, OSHA:

- OSHA ha desarrollado un panfleto que resume las disposiciones de la norma de CM;
- Ha desarrollado una directriz de cumplimiento para la norma de CM que contesta a preguntas relacionadas con el cumplimiento sobre la norma de CM;
- Está desarrollando guías de cumplimiento dirigidas a asistir a los pequeños negocios a cumplir con la norma de CM, consistente con la sección 212 de la Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act of 1996;
- Ha reclutado a las asociaciones industriales interesadas para asistir en la distribución de información relacionada con la norma de CM y la convocación de talleres para ayudar a los pequeños negocios a comprender las estrategias de cumplimiento disponibles;
- Ha hablado a las reuniones de asociación industrial y distribuido materiales relacionados con la norma de CM;
- Ha contactado a los fabricantes de CM para desarrollar una estrategia para la inclusión de

información sobre la norma de CM de OSHA en los programas de administración de producto existentes; y

-Está trabajando con individuos interesados en conducir talleres para las industrias impactadas, tales como los manufactureros de espuma de poliuretano y terminadores de muebles, para adiestrar a los pequeños negocios sobre el cumplimiento con las reglamentaciones de OSHA y EPA.

Todos los 50 estados y territorios cubiertos por la OSH Act proveen servicio de consultoría gratuito para los pequeños negocios para asistirlos en alcanzar el cumplimiento con las normas de OSHA. Esos servicios están subvencionados por OSHA federal, pero son suplidos por los estados en los estados de plan estatal y por contratistas privados en otras áreas. Esos servicios de consultoría proveerán asistencia gratuita para los pequeños negocios, de modo que será fácil avenirse a cumplimiento con la norma de CM.

OSHA también establecerá Cooperative Assessment Programs (CAPs) (Programas cooperativos de avalúo), para asistir a los patronos individuales en alcanzar el cumplimiento en una manera razonable. En un CAP, un higienista industrial de OSHA trabaja con el patrono y los representantes de los empleados para determinar un número razonable de controles de ingeniería y prácticas de trabajo efectivos de costo para traer al patrono a cumplimiento. Se determina una agenda razonable para la implantación de estos controles. Los esfuerzos de buena fe para implantar un CAP generalmente son considerados en cumplimiento con las disposiciones de la norma. OSHA ha tenido éxito en la implantación de CAPs para arsénico, plomo y otras normas. Los patronos han hallado que trabajar con OSHA o CAPs los ha llevado a cumplimiento efectivo de costo con las normas de OSHA.

IV. Identificación química

El cloruro de metileno (CM), también llamado diclorometano (DCM) [Chemical Abstracts Service Registry Number 75-09-2] es un hidrocarburo alifático halogenado con una fórmula química de CH_2Cl_2 , un peso molecular de 84.9, un punto de ebullición de 39.8 °C (104°F) a 760 mm Hg, una gravedad específica de 1.3, una densidad de vapor de 2.9 y una presión de vapor de 350 mm Hg a 20°C (68°F). La concentración de CM en aire saturado a 25°C alcanza 550,000 partes por millón. El CM tiene baja solubilidad en agua (1.3 gm por 100 gm de agua a 20°C), una extensa solubilidad en aceite y grasa y bajo potencial de inflamabilidad. Es usado como supresor de llama en mezclas solventes (límite explosivo inferior de 12% y límite explosivo superior de 19%). Es un líquido volátil incoloro con un olor parecido al cloroformo y el umbral de olor varía entre 100 y 300 ppm. El contacto con oxidantes fuertes, cáusticos y polvo de metal activo puede causar explosiones e incendios. Los productos de descomposición durante la combustión o incendio incluyen fosgeno, cloruro de hidrógeno y monóxido de carbono.

V. Efectos a la salud

A. Introducción

La toxicología del CM está resumida a continuación. Una revisión más detallada de la toxicología del CM puede hallarse en el NPRM [56 FR 57036].

B. Absorción y disposición de Cloruro de Metileno

La inhalación es la ruta de entrada más significativa para el CM en escenarios ocupacionales. La cantidad de CM tomada al cuerpo depende de la concentración de CM en el aire inspirado, el índice de respiración, la duración de la exposición a CM y la solubilidad del CM en sangre y tejidos. Debido a que el CM es volátil, la exposición por inhalación de CM puede ser muy alta, especialmente en los espacios pobremente ventilados.

La absorción dérmica del CM es un proceso lento relativo a la inhalación. En la NPRM, OSHA describió el índice de absorción por la piel del CM como significativo en relación a la inhalación. En contraste, el Sr. Harvey Clewell, en comentarios preparados para la U.S. Navy [Ex. 19-59], declaró que la exposición ocupacional pudiera ocurrir a través de la ruta dérmica cuando el empleado está expuesto a altas concentraciones de vapor de CM y no se usa ropa protectora [Ex. 19-59]. El Sr. Clewell proveyó un modelo farmacocinético fisiológicamente basado para describir la absorción potencial a través de la piel expuesta a altas concentraciones de vapor de CM. Donde el empleado esté protegido de la exposición de inhalación mediante el uso de un respirador de aire suplido y la piel (área de superficie expuesta = dos manos), está desprotegida en altas concentraciones de vapor de CM, la ruta principal de exposición en este caso será la exposición dérmica. El Sr. Clewell ha determinado que puede absorberse suficiente CM durante un turno de ocho horas mediante la ruta dérmica para dar una concentración interna que excedería a la experimentada por los trabajadores expuestos a CM a través de inhalación de 25 ppm por ocho horas.

En la NPRM, OSHA también indicó que la sensación de quemazón asociada con la exposición dérmica al CM líquido con probabilidad llevaría a los patronos y a los empleados a limitar la absorción por la piel. Sin embargo, la exposición a altas concentraciones de vapor puede no estar asociada con una sensación de quemazón y hay evidencia en el expediente [Tr. 2468-70, 10/15/92] que sugiere que los empleados están expuestos a CM líquido sin ropa protectora. OSHA cree que la exposición dérmica a líquido y a altas concentraciones de vapor de CM deben estar limitadas a la extensión factible para proteger a los empleados de sobreexposición. Por esta razón, en la norma OSHA ha requerido que los patronos provean ropa de protección y equipo de protección personal apropiado al riesgo. Por ejemplo, si un empleado va a estar en riesgo de contacto de las manos con CM líquido, debe proveerse guantes impermeables.

C. Metabolismo de CM

Una vez el CM es absorbido al cuerpo, es altamente distribuido a los fluidos del cuerpo y en varios tejidos. La toma y eliminación de CM ha sido bien descrita en estudios de animales y humanos [Ex. 7-156, 7-157, 7-174].

El mecanismo carcinogénico de la acción del CM no ha sido claramente establecido. Aunque no se ha probado si el CM es carcinogénico a través de un mecanismo genotóxico o no genotóxico, la evidencia actual apoya la hipótesis de que el CM es un carcinógeno genotóxico. Los carcinógenos genotóxicos son característicamente compuestos reactivos o se metabolizan en compuestos reactivos. El CM no es reactivo en el cuerpo hasta que es metabolizado. Por lo tanto, muchos investigadores creen que uno o más de los metabolitos de CM y no el CM mismo, es el carcinógeno último.

Kubic and Anders [Ex. 7-167] y Ahmed and Anders [Ex. 7-25], han establecido que el CM es metabolizado por las enzimas de rata *in vitro* por dos vías distintas. El primer pasaje es el sistema de función oxidasa mixta (pasaje MFO), asociada con la fracción de célula microsomal y la segunda es el pasaje dependiente de glutatión localizado principalmente en el citoplasma y mediado por glutatión-S-transferasa (pasaje GST) . El metabolismo de CM está ilustrado en la Figura 1.

BILLING CODE 4510-26-P

PROSHO

Metabolismo de Cloruro de Metileno

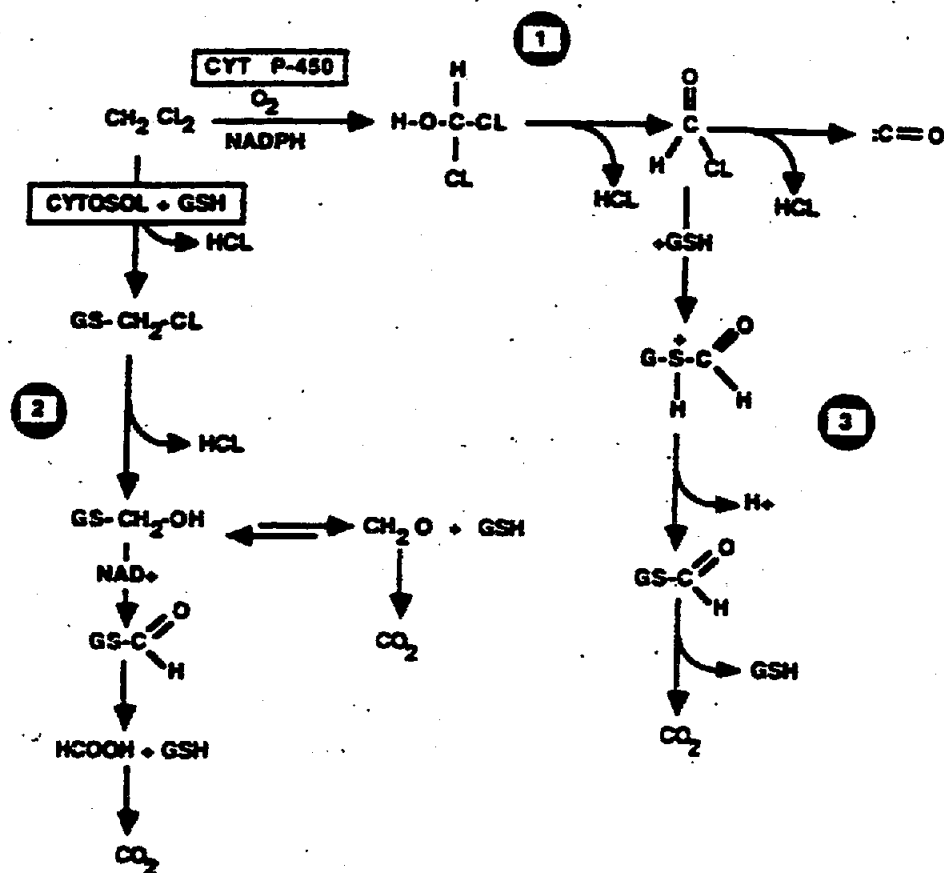


Figura V-1. Pasajes metabólicos propuestos para el metabolismo de cloruro de metileno (Adaptado de Andersen et al. (1987) [Ex. 7-125])

BILLING CODE 4510-26-C

El pasaje MFO metaboliza CM via una deshalogenización oxidadora dependiente de un citocroma -P450 [Ex. 7-167] que produce cloruro de formilo. El cloruro de formilo se descompone para resultar en ión de cloruro y monóxido de carbono. Se ha postulado que si el paso de MFO contribuye a la carcinogenicidad del CM, es a través la producción de un compuesto reactivo, cloruro de formilo. El producto final del pasaje MFO, monóxido de carbono, puede ser detectado en la sangre y aliento de los humanos y animales expuestos a CM, y ha sido usado como una medida sustituta de la exposición a CM en humanos.

El pasaje de GST (Gastrointestinal) metaboliza CM a formaldehído y iones de cloruro via un conjugado postulado de S-clorometilglutathione [Ex. 7-25]. El formaldehído es metabolizado adicionalmente a bióxido de carbono en el sistema mamífero. Los metabolitos potenciales reactivos en este pasaje son el conjugado clorometilglutathione y formaldehído (que se sabe que reacciona con proteína, RNA y DNA).

Los datos animales indican que el pasaje MFO es saturado a condiciones ambientales menores de 500 ppm, mientras que el pasaje GST permanece lineal a través de los niveles de exposición examinados [Exs. 7-161, 7-171]. La saturación del pasaje MFO en humanos ha sido estimado que ocurra a un nivel que está dentro del alcance de los datos sobre animales (los estimados alcanzan de 200 a 1,000 ppm CM) [Exs. 7-114, 7-115, 8-32]. El pasaje GST no se piensa que esté saturado para ninguna de las especies investigadas a dosis hasta de 4000 ppm.

D. Carcinogenicidad

La evidencia para la carcinogenicidad del CM ha sido derivada de los estudios de mutagenicidad, bioensayos en animales y estudios epidemiológicos en animales. OSHA ha analizado los datos de cada una de estas fuentes al determinar que el CM es carcinogénico a los animales de prueba y un carcinógeno ocupacional potencial. La evidencia que OSHA evaluó al hacer esta determinación está resumida a continuación. La evidencia adicional pertinente a la identificación de riesgos del CM está discutida en el Avalúo de Riesgo Cuantitativo, Sección VI, a continuación.

1. Estudios de mutagenicidad

Los estudios de mutagenicidad y genotoxicidad son útiles al describir el posible mecanismo de acción de carcinogenicidad del CM o los metabolitos del CM con DNA (produciendo mutaciones o toxicidad), es consistente con un mecanismo genotóxico para la acción carcinogénica del CM, en vez de una acción no genotóxica (i.e., actuando como un promotor, aumentando el cambio de células).

EPA revisó la literatura sobre el potencial mutagénico del CM en su "Health Assessment Document for Dichloromethane (Methylene Chloride)" por ECETOC en el "Technical Analysis of New Methods and Data Regarding Dichloromethane Hazard Assessments" [Ex. 7-129].

Según descrito en el CM Notice of Proposed Rulemaking (56 FR 57036), la documentación de respuestas positivas en la producción de mutaciones en bacterias, levaduras y mutaciones cromosomales en *Drosophila* en células CHO e intercambio de cromátidas hermanas (SCE) en células CHO y V79 y respuestas equívocas en otros sistemas indicaron el potencial de genotoxicidad del CM.

Un estudio sometido al expediente por el Dr. Trevor Green [Ex. L-107], para la Halogenated Solvents Industry Alliance (HSIA), investigaron el rol de los metabolitos del pasaje de GST en la mutagenicidad bacterial de CM. Los autores de este estudio hallaron que en cepas con deficiencia de glutathione de *Salmonella typhimurium* hubo aproximadamente una disminución doble en mutaciones. Los índices de mutación volvieron a lo normal cuando la bacteria fue suplementada con glutathione exógena. También investigaron si los metabolitos individuales en el pasaje de GST tenían probabilidad de ser responsables de la mutagénesis. Los experimentos en las cepas de *S. typhimurium* fueron consistentes con el conjugado de S-clorometilglutathione como parte mutagénica. Los experimentos en cepas de *Escherichia coli* implicaron al formaldehído como mutágeno activo. En general, estos resultados apoyan la hipótesis de que el CM puede actuar como un carcinógeno genotóxico, pero la última especie reactiva aún no ha sido identificada.

Dilton et al. [Ex. 21-89] también condujo experimentos sobre el mecanismo de mutagenicidad del CM en células bacteriales, usando *Salmonella typhimurium* del tipo salvaje y deficiente en glutathione TA100. Se observó aumentos en mutagenicidad relacionadas a dosis con y sin activación (citoplasmática o microsomal). Los autores caracterizaron la mutagenicidad como marginalmente más alta en presencia de citosol en las concentraciones más altas de CM. La cepa con deficiencia de glutathione era ligeramente menos responsiva a la mutación inducida por CM que el tipo salvaje. En contraste al estudio de Green, Dilton et al. hallaron que la mutagenicidad del CM no era aumentada apreciablemente por la adición de fracciones microsomales o citoplasmáticas de hígado o glutathione exógena. Ellos concluyeron que no estaba claro a la extensión a la cual, si alguna, la glutathione estaba envuelta en la mutagenicidad del CM y señaló que " * * * la glutathione residual presente en la cepa con deficiencia de glutathione pudiera haber sido suficiente para facilitar las respuestas mutagénicas observadas."

Los resultados diferentes en estos estudios sugieren que el mecanismo exacto en estos estudios sugieren que el mecanismo exacto de la mutagenicidad del CM, aún en células bacteriales, no ha sido determinada con certidumbre. Sin embargo, OSHA ha concluido que la evidencia de que el CM es genotóxico es compelling. Estudios adicionales en apoyo a la clasificación del CM como una genotoxina fueron sometidos a la Agencia a finales de 1995 y están discutidos en el Avalúo de riesgo cuantitativo, Sección VI, a continuación.

2. Estudios con animales

La evidencia de la carcinogenicidad del CM ha sido derivada principalmente de los datos obtenidos en los estudios de toxicidad crónica en roedores. La Tabla V-1 contiene un sumario del bioensayo principal. Estos bioensayos han sido conducidos en tres especies de roedores (ratas, ratones y

cricetos), usando dos rutas de administración (oral e inhalación) y un amplio alcance de dosis (de 5 mg/kg/d, oral a 4000 inhalado por 6 hr/5d/semana).

El National Toxicology Program condujo bioensayos de inhalación de dos años [Ex. 7-8] usando ratones B6C3F1 y ratas Fisher 344. En el estudio de ratón de NTP [Ex. 7-8], grupos de 50 ratones machos y 50 hembras B6C3F1 fueron expuestos a 0, 2000 o 4000 ppm de CM, 6 hr/ 5 d/ semana por 102 semanas. Todos los animales fueron necropsiados e histológicamente examinados.

Los ratones hembras y machos tratados tenían incidencias de adenomas alveolares o bronquiolares aumentadas o adenomas y carcinomas bronquiolares, según comparado con los animales de control. Además, hubo un aumento en el número de tumores pulmonares por animal con tumores (multiplicidad de tumores), con el aumento en dosis de CM.

En el hígado, los efectos tóxicos del CM fueron expresados como degeneración citológica en ratones hembras y machos, que no estaba presente en los controles. Un aumento en la incidencia de adenomas hepatocelulares y carcinomas (combinados), fue observado en los ratones machos. La incidencia de carcinomas hepatocelulares en los ratones machos fue estadísticamente significativamente aumentado a 4000 ppm. Los ratones hembras también experimentaron aumentos relacionados a dosis en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares. Una multiplicidad aumentada en tumores del hígado también se halló en los ratones machos y hembras.

Tabla V-1.-Bioestudios vitalicios de cloruro de metileno

Referencia	Especie/cepa	Ruta y agenda de dosis	Dosis (Num. de animales)	Comentarios
NTP (1985).....	ratón B6C3F ₁	Inhalación 6 hr/día, 5 días/semana	0, 2000, 4000 ppm (50 ratones/sexo/dosis).	Tumores pulmonares y hepáticos, ambos sexos, ambas dosis. No se observó tumores.
Serota (NCA) (1986)....	ratón B6C3F ₁	Diariamente en agua.....	0 (125M, 100 F) 60 (200M, 100F), 125 (100M, 50F), 185 (100M, 50 F) y 250 (125M, 50 F) mg/kg/d.	
NTP (1985).....	rata Fisher 344.....	Inhalación 6 hr/día, 5 días/semana.	0, 1000, 2000 y 4000 ppm (50 ratas/sexo/dosis).	Fibromas mamarios e intergumentarios y fibrosarcomas en ambos sexos.
Burek (DOW) (1980)....	rata Sprague-Dawley	Inhalación 6 hr/día, 5 días/semana.	0, 500, 1500 3,500 ppm (95 ratas/sexo/dosis).	Tumores malignos de las glándulas salivares a 3,500 ppm, aumento relacionado con dosis en tumores mamarios.
Nitschke (DOW) (1982)	rata Sprague-Dawley.	Inhalación 6 hr/día, 5 días/semana.	0, 50, 200 y 500 ppm (70 ratas/sexo/dosis).	No se observó tumores.
Serota (NCA) (1986)	rata Fisher 344.....	Diariamente en agua.....	0, 5, 50, 125 y 250 mg/kg/d (135/sexo/ a 0, 85 /sexo/dosis).	No se observó tumores.
Burek (DOW) (1980)	criceto sirio dorado...	Inhalación 6 hr/día, 5 días/semana.....	0, 500, 1500, 3500 ppm (90 cricetos/sexo/dosis).	No se observó tumores.

El aumento relacionado con dosis en la incidencia de tumores pulmonares y hepáticos en ratones y la multiplicidad aumentada de estos tumores presenta la más fuerte evidencia de la carcinogenicidad del CM. NTP concluyó que, basado sobre la evidencia de estos tumores pulmonares y hepáticos, hubo clara evidencia de la carcinogenicidad del CM en ratones machos y hembras.

En un segundo bioensayo de dos años, NTP examinó los efectos de la inhalación de CM a 0, 1000, 2000 y 4000 ppm en ratas F344 [Ex. 7-8]. Los pesos del cuerpo de todos los grupos expuestos fueron comparables. Las ratas hembras de más alta dosis experimentaron supervivencia reducida después de 100 semanas de exposición.

La incidencia de tumores mamarios en el grupo de alta dosis en ambos sexos fue estadísticamente significativamente más alta que en los animales de control (concurrente e históricamente). La incidencia de fibroadenomas mamarios solamente y la incidencia combinada de fibroadenomas y adenomas en las ratas machos y hembras ocurrió con tendencias positivas estadísticamente significativas. Cuando los fibromas o sarcomas subcutáneos en la rata macho, que se creyó que se hubieran originado en la cadena mamaria, fueron incluidos en las comparaciones, la diferencia entre los controles y los animales expuestos fueron aún mayores.

Las ratas machos y hembras expuestas a CM también mostraron incidencia aumentada de efectos hepáticos, caracterizados por hemosiderosis, hepatocitomegalia, vacuolización y necrosis citoplásmica. Los nódulos neoplásicos solamente y la incidencia combinada nódulos neoplásicos y carcinomas hepatocelulares en las ratas hembras ocurrió con tendencias positivas significativas por la prueba de tabla de vida. Las comparaciones pareadas no indicaron efectos estadísticamente significativos en ninguna de las dosis. Aunque esto es sugestivo de una respuesta carcinogénica en el hígado de las ratas hembras, NTP no usó esta respuesta en su determinación de la carcinogenicidad del CM.

NTP basó su determinación sobre la carcinogenicidad del CM en la rata sobre los datos de incidencia de tumor mamario, NTP ha concluido que las incidencias aumentadas de tumores de glándulas mamarias de las ratas hembras proveyó clara evidencia de carcinogenicidad y, en las ratas machos, alguna evidencia de carcinogenicidad.

La Dow Chemical Company [Ex.7-151] condujo experimentos en los cuales ratas Sprague-Dawley y cricetos dorados sirios fueron expuestos a 0, 50, 1500 o 3500 ppm de CM, 6 hr/d, 5d/semana por dos años. Se observó un aumento estadísticamente significativo relacionado a dosis en el número de tumores mamarios por ratas hembras con tumores. Estos resultados apoyan los hallazgos de NTP de tumores mamarios aumentados en las ratas 344. La respuesta de tumor mamario de trasfondo en la rata Sprague-Dawley es más alta que en las ratas 344, así que el análisis de riesgo cuantitativo es más fácil de realizar sobre los datos del estudio de NTP.

Un aumento estadísticamente significativo en tumores de glándulas salivares también fue observado en este estudio, aunque los autores creyeron que esta respuesta debería descontarse

debido a la presencia de un virus de sialodacryoadenitis en las ratas. OSHA cree que la presencia de este virus en las ratas complicaría la interpretación de los datos y así se ha basado sobre los estudios de NTP para sus avalúos de riesgo cuantitativo.

No se observó exceso significativo en la incidencia de tumores en ninguno de los sexos de los cricetos a cualquier nivel de exposición. Esto sugiere que los cricetos son menos sensibles a los efectos carcinogénicos del CM que las ratas o los ratones. Los datos sobre metabolismo recopilados sobre los cricetos indican que los cricetos tienen menos capacidad para metabolizar CM por el pasaje GST que las ratas o cricetos (o humanos). Esta correlación entre la falta de capacidad de metabolismo GST y la falta de respuesta de tumor también indica que no sería protector usar la respuesta de los cricetos al CM como al base para un avalúo de riesgo carcinogénico.

Un segundo estudio de inhalación en ratas Sprague-Dawley conducido por investigadores en Dow Chemical [Ex. 7-173], con exposiciones hasta 500 ppm, mostraron un aumento en el número de tumores mamarios por animal con tumores en las ratas hembras solamente en el nivel de alta dosis. Este estudio extendió el hallazgo de exceso de tumores mamarios en ratas al nivel de 500 ppm. Sin embargo, debido a los altos índices de trasfondo de tumores mamarios en las ratas Sprague-Dawley, el estudio de NTP mostró una clara relación de dosis-respuesta entre la exposición a CM y la incidencia de tumores mamarios.

En un estudio conducido para la National Coffee Association [Ex. 7-180], no se observó incidencia estadísticamente significativa alguna en los ratones B6C3F1 o las ratas F344 expuestas a hasta 250 mg/kg/d CM en el agua de beber. Estos estudios usaron la ruta de exposición del agua de beber en lugar de la inhalación y los animales expuestos a dosis más bajas (sobre las bases de mg/kg/d) de los estudios de NTP y Dow. Estos factores con mayor probabilidad justificaron la falta de una respuesta de tumor positiva. Los estudios de NCA fueron usados por Reitz et al. en el desarrollo de los modelos farmacocinéticos fisiológicamente basados para CM. Específicamente, estos estudios ayudaron a determinar que la falta de desarrollo de tumor era consistente con las predicciones del modelo de la cantidad de metabolitos GST en los pulmones e hígado de los ratones y que el pasaje MFO era probablemente el menor responsable primario de la respuesta de tumores en ratones.

La Agencia cree que los estudios de NTP muestran la más clara evidencia de un efecto carcinogénico del CM y ha usado estos estudios como la base de su avalúo de riesgo por las siguientes razones: (1) Estos estudios fueron bien conducidos y fueron sometidos a extensas revisiones de pares. (2) Se usó la ruta exposición por inhalación, la cual es la ruta más apropiada para la extrapolación a las exposiciones ocupacionales. (3) En cuánto a la relación de dosis se observó aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de tumores en ambos sexos en ratones y en ratas hembras. OSHA cree que debido a la clara respuesta de tumor y la calidad de

los estudios, los estudios de NTP proveen los mejores datos para avalúo de riesgo cuantitativo de cáncer. OSHA concluye de estos estudios que el CM causa cáncer en las dos especies de pruebas de animales mediante la ruta de inhalación y que se ha demostrado una clara relación de dosis-respuesta.

3. Estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos de la exposición ocupacional a CM ha sido conducida en la manufactura de fibras de triacetato, producción de película fotográfica y la manufactura de pintura y barníz. Esos estudios fueron revisados por OSHA en el preámbulo a la regla propuesta [56 FR 57075] y están resumidos y actualizados en este documento. Además, un estudio de exposición a CM y cáncer cerebral astrocítico esta revisado en este texto.

a. Estudios de trabajadores de producción fibra de triacetato. Ott et al. [Ex. 7-76] llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohorte usando una planta de diacetato y triacetato de celulosa en Rock Hill, Carolina del Sur para examinar los efectos que posiblemente fueran mediados a través del metabolismo del CM a carboxihemoglobina. Los empleados en esta planta tenían exposición a CM cerca del límite permisible de exposición de promedio de tiempo ponderado de OSHA (TWA) de 500 ppm. Ott et al. utilizó empleados de la planta de Narrow, Virginia para comparar la población con los de la planta de Rock Hill debido a que tienen operaciones similares pero no utilizan CM. comparó el número de muertes dentro de la cohorte expuesta con la población de EEUU y el grupo de referencia de Narrows, Virginia. Ott et al. observaron que la mortalidad general de la cohorte fue comparable a la de la población de EEUU pareada por edad, sexo y raza. Comparando las cohortes expuesta y de referencia, las diferencias estadísticas en riesgo fueron observadas en hombre blancos para "todas las causas" (razón de riesgo=2.2, $p < 0.01$), "enfermedades del sistema circulatorio" (razón de riesgo = 2.2 $p < 0.5$) y "enfermedad cardíaca isquémica" (razón de riesgo = 3.1, $p < 0.05$).

Al interpretar los resultados de este estudio, Ott señaló que pudiera haber habido diferencias en las prácticas de reclutamiento que contribuyeran a las diferencias observadas en la mortalidad. En su conclusión, Ott et al. declaró que un efecto de trabajador saludable (HWE), y el bajo poder de su estudio no les permitió desechar la posibilidad de riesgos a la salud aumentados dentro de la población trabajadora expuesta a CM.

El Dr. Mirer de UAW testificó [Tr. 1896-6, 9/24/92] que hay alguna evidencia de que hay exceso de riesgo de mortalidad cardíaca relacionada con el trabajo en los estudios epidemiológicos que han observado SMRs mayores de 80% para enfermedad cardíaca isquémica o cualquier otra enfermedad cardiovascular. Más aún, donde se mire a los estudios epidemiológicos en conjunto, hay evidencia, aunque limitada, de que la exposición a CM tiene un efecto sobre la mortalidad cardiovascular.

De la otra mano, Kodak [Ex. 91D] cuestionó la adecuacidad de la población referente en el estudio de Rock Hill, alegando que el SMR para enfermedad cardíaca isquémica en la población referente era inusualmente bajo y que este hecho, en lugar del efecto de la exposición a CM, causaron las diferencias observadas en los índices de enfermedad cardíaca isquémica.

En contraste, NIOSH consideró el estudio de Rock Hill como sugestivo del efecto de CM sobre el riesgo de enfermedad cardíaca. De acuerdo con NIOSH [Tr. 879, 9/21/92] el estudio de Ott no usó las técnicas analíticas apropiadas que hubieran permitido que los efectos agudos del CM sobre el riesgo de enfermedad cardíaca fuera examinado. Más aún, NIOSH sugirió [Tr. 969, 9/21/92] que los estudios epidemiológicos futuros deben examinar los riesgos de la exposición a CM durante el período cuando los trabajadores están trabajando activamente.

En una actualización del estudio de Rock Hill, Lanes et al. siguió la cohorte de Ott et al. hasta septiembre de 1986 [Ex. 7-260] diciembre de 1990 [Ex. 106]. Lanes et al usaron la población de York County, Carolina del Sur, como grupo de comparación. Se observó un exceso de mortalidad estadísticamente significativo para cáncer del hígado y los conductos biliares (SMR=7.75, CI:1.82-13.78) en el grupo de estudio. También se observó exceso de mortalidad para cáncer de la cavidad bucal y de la faringe (SMR=2.31, 95% CI:0.39-7.60) y melanoma (SMR=2.28, CI:0.38-7.51), aunque la mortalidad de estas causas no alcanzaba significado estadístico. No se observó exceso de mortalidad para enfermedad cardíaca isquémica (SMR=0.90, CI:0.62-1.27).

El examen de los cánceres hepáticos y biliares indicó que los trabajadores tenían diez o más años de empleo y al menos 20 años desde el primer empleo (4 observados v. 0.35 esperados). Tres de los cuatro empleados que murieron de cáncer hepático/biliar tenían sitios de tumores en el conducto interhepático y biliar, conducto biliar común y ampolla de Vater. Las duraciones aproximadas del empleo de estos tres casos fue 28 años, 20 años y menos de un año. No pudo obtenerse expediente médico para el tercer caso. Sin embargo, un informe de autopsia indicó adenocarcinoma del hígado para este caso. Para estimar el número esperado de muertes de cáncer biliar, Lanes et al, usó los índices de mortalidad de Vigilancia, Epidemiología y Finales (SEER), de los EEUU continentales. El estimado de riesgo computado, basado sobre 0.15 casos, esperados, fue SMR=20 (95% CI: 5.2- 56.0).

Los autores hipotetizaron que los casos de cáncer del conducto biliar pudiera deberse a factores tales como el uso de contraceptivos orales, cálculos biliares, o colitis ulcerativa. Sin embargo, pareció que los expedientes médicos no mostraron indicios de cálculos biliares ni colitis ulcerativa en pacientes que murieron de cáncer. Más aún, aunque estos factores no estuvieron específicamente controlados, no hay razón para creer que los índices de estos factores fueran diferentes en la cohorte expuesta comparada con la población general de EEUU.

Lanes et al. actualizó su estudio hasta el 31 de diciembre de 1990 [Ex. 106] usando el National Death Index y enfocando sobre la mortalidad debida al cáncer pancreático, cáncer biliar y hepático y enfermedad cardíaca isquémica. Lanes et al. verificó 50 certificados de muerte más desde el final del último período de seguimiento el 1ero de septiembre de 1986. Como antes, se usó a York County, Carolina del Sur, como la población de comparación.

El SMR general de todas las causas de muerte fue 0.90 y para neoplasmas malignos, el SMR fue 0.82. En este seguimiento, el SMR para cáncer biliar y hepático bajo de 5.75 a 2.98 (95% CI:0.81-7.63). No se observó muerte alguna adicional para cáncer biliar o hepático. En los estudios original y actualizado combinados, se observó cuatro muertes y 0.64 estaban esperadas. Usando una distribución Poisson, Lanes et al. calculó la probabilidad de omitir la observación de alguna muerte por cáncer hepático/biliar en esta actualización si el "verdadero" valor del SMR para cáncer hepático/biliar fuera 5.75 (del estudio previo) y luego esperando 3.68 muertes en este seguimiento (0.64×5.75). Ellos estimaron la probabilidad de que este estimado no tendría muertes por cáncer hepático/biliar si el verdadero SMR fuera 5.75, como $e^{-3.68} = 0.025$. De la otra mano, si el CM no tuvo efecto sobre la mortalidad de cáncer hepático y biliar, Lanes et al. estimaron que la probabilidad de observar cero muertes hubiera sido 0.527 ($e^{-0.64}$). Lanes et al. usó la razón de probabilidad de ($0.527/0.025 = 21.08$), para comparar estas dos hipótesis. Los autores concluyeron que la hipótesis nula de que el $SMR = 1.0$ era 21 veces más probable que la hipótesis de el $SMR = 5.75$.

Debido al pequeño número de casos envueltos y a la inestabilidad de los números generados en este tipo de análisis estadístico, OSHA cree que este estudio, en general, es sugestivo (pero no definitivo), de una asociación entre la exposición ocupacional a CM y la elevación del riesgo de cáncer en humanos. Más aún, la Agencia ha determinado que los resultados del estudio no son inconsistentes con los resultados del bioensayo de cáncer del NTP.

Hoechst-Celanese [Ex. 19-65, pp. 6-8; Ex. 19-19], mostró preocupación de que OSHA considerara la incidencia de cáncer biliar como evidencia de un efecto positivo. Ellos arguyeron que el exceso de cáncer en el tracto biliar informado no apoyaba la conclusión de que la exposición a CM esté asociada con un riesgo aumentado de cáncer. Específicamente, señalaron que:

(1) Los cánceres biliares no han sido informados en ninguno de los estudios de cáncer en animales del CM; (2) no se vió aumento alguno estadísticamente significativo en cánceres biliares en el estudio Cumberland (descrito a continuación); (3) no se informó exceso de cáncer biliar estadísticamente significativo en los estudios de Kodak (descritos a continuación); (4) Es improbable que el CM pudiera ser el responsable del cáncer en el tracto biliar observado en un empleado que había estado expuesto a CM por menos de un año; y (5) el estudio de Rock Hill no controló para la exposición a otros químicos.

Los comentarios por la Halogenated Solvents Industry Alliance (HSIA) [Ex. 19-45, p. 47] estuvieron de acuerdo con los de Hoechst-Celanese.

El Dr. Shy, de parte de Kodak, aseveró [Tr. 1303, 9/22/92; Ex. 91F] que la exposición a CM no cumplió con los criterios de Bradford Hill para accidente (e.g., posibilidad biológica, dosis-respuesta y consistencia) para producir cáncer del tracto biliar. El Dr. Shy reconoció que los bioensayos con animales han demostrado tumores hepáticos debidos a exposición a CM, pero señaló que no hay evidencia en humanos de que los cánceres del hígado y del tracto biliar tengan la misma etiología. Mas aún, el Dr. Shy argumentó que: (1) los resultados del estudio Lanes no está apoyado por estudios *in vitro* o farmacocinéticos, (2) no pudo determinarse una relación de dosis-respuesta del estudio Lanes porque no hubo mediciones directas de la exposición de los trabajadores a CM, (3) la asociación observada entre la exposición a CM y el cáncer hepático/biliar fue un hecho aislado y no podía concluirse la existencia de una relación causal. (4) el exceso de cáncer del tracto biliar en el estudio Lanes no fue consistente con los otros tres estudios epidemiológicos (Hearne, 1987, 1990, 1992; Hearne, 1992; Gibbs, 1992).

El Dr. Shy no reconoció que hubiera una fuerte asociación entre la exposición a CM y el cáncer del tracto biliar en el estudio Lanes (SMR=20). Mas aún, el intervalo de tiempo de 20 años entre la primera exposición y la muerte debida a cáncer del tracto biliar provee evidencia de que "la exposición precede al cáncer con un intervalo apropiado para la inducción del tumor [Ex. 91F]."

OSHA está en desacuerdo con las conclusiones alcanzadas por el Dr. Shy. La Agencia cree que los riesgos de cáncer biliar observados en estos estudios es consistente con los riesgos derivados de su análisis farmacocinético (véase el Avalúo de riesgo cuantitativo, Sección VI). Ya que las exposiciones ocupacionales en estos estudios es probable que estén entre las más altas en cualquiera de las cohortes epidemiológicas, no hay evidencia de que el resultado aumentado de cáncer biliar/hepático sea inconsistente con otros hallazgos epidemiológicos informados. En relación a la posibilidad biológica, la Agencia señala que las células biliares humanas parecen contener altas concentraciones de la mRNA para GST (la enzima que muchos investigadores piensan que sea responsable de la carcinogénesis inducida por CM) [Exs. 124 y 124A]. Aunque esto requiere más investigación para determinar si hay una relación directa, OSHA cree que hay un argumento mecanístico verosímil para la causalidad del CM en cánceres del tracto biliar humano. La Agencia está de acuerdo con el Sr. Shy, sin embargo, en que la falta de datos de dosis-respuesta y el pequeño número de casos en esta cohorte limitan la fuerza de las conclusiones que puedan sacarse de este estudio. Después de sopesar estas conclusiones, la Agencia ha determinado que hay evidencia sugestiva de un rol causal para el CM en estos casos de cáncer biliar.

Gibbs et al. condujo un estudio de otra planta de fibras de acetato y triacetato de celulosa en Cumberland, Maryland [Ex. 54] para evaluar la posible relación entre la exposición a CM y el cáncer biliar/hepático. Esta planta, la cual cesó de operar en 1982, tenía operaciones similares a la de la planta de Rock Hill, y se asumió que tuviera niveles de exposición a CM similares también. Sin embargo, las mediciones de exposición no fueron sometidas para la planta de Cumberland y no se conoce si los empleados experimentaron las mismas exposiciones que sus contrapartes de Rock Hill.

El estudio Gibbs investigó la mortalidad de 3,211 trabajadores que estaban empleados en esta planta en y después de enero de 1970. Hubo 2,187 hombres y 1,024 en la cohorte. La mayoría de los trabajadores de la cohorte fueron reclutados antes de 1979 (2,566 total). La población de estudio estuvo dividida en tres subcohortes basado sobre su exposición estimada a CM: 1) 834 hombres y 146 mujeres en el grupo de "alta exposición" (estimada ser entre 350-700 ppm), 2) 1095 hombres y 832 mujeres en el grupo de "baja pero nunca alta exposición" (estimada ser 50-100 ppm) y 3) 256 hombres y 46 mujeres en el grupo de "no exposición". Esta cohorte fue seguida hasta diciembre de 1989. La mortalidad observada fue comparada a los índices de muerte para Allegany County, Maryland (donde estaba localizada la planta y donde ocurrió la mayoría de las muertes de la cohorte), el estado de Maryland y los EEUU.

El autor de este estudio creyó que los índices del condado eran los más apropiados a usarse debido a que la ciudad de Cumberland está localizada en un área rural de Maryland y los índices estatales pudieran haber estado influenciados por los índices de las grandes áreas urbanas tales como Baltimore. Además, los índices locales tienden a ajustar para factores económicos, étnicos y culturales que pudieran estar relacionados a riesgo de enfermedad, acceso al cuidado médico, etc. Sin embargo, si la planta de fibra era el mayor patrono en esta área rural, entonces los índices del condado pueden reflejar la mortalidad de la cohorte antes que el riesgo de trasfondo, en cuyo caso, los índices estatales o los índices de la población de EEUU serían más apropiados. El índice de mortalidad general para el grupo de más alta exposición a CM fue bajo los índices esperados para Allegany County, Maryland, y la población de EEUU.

Al igual que en el estudio de Rock Hill, la mortalidad debida a cáncer del tracto biliar fue observada en el estudio de Cumberland, aunque no se halló incidencia estadísticamente significativa de cáncer biliar (se observó dos casos de cáncer del tracto biliar). En el grupo de alta exposición, hubo una muerte (1.24 esperada con los índices Allegany (SMR=80.5) y 1.42 esperados con los índices de Maryland (SMR=70.4)). En el grupo de baja exposición también hubo una muerte debida a cáncer biliar/hepático. Para la subcohorte de alta exposición a CM, Gibbs et al. estimaron SMRs de 80.4, 70.3 y 75.1 cuando se hizo las comparaciones con los índices de Allegany County, Maryland y EEUU, respectivamente. Esta cohorte debe ser seguida por un período de tiempo más largo, para ayudar a aclarar la asociación sugerida de la exposición a CM y el cáncer biliar observado en la cohorte de Rock Hill.

También se observó exceso de mortalidad estadísticamente significativo de cáncer prostático, uterino y cervical, aunque estos también representaron pequeños números de casos: 13, 2 y 1, respectivamente.

El exceso de cáncer prostático en el estudio de Gibbs et al, sugirieron una relación de dosis-respuesta (3 muertes en el grupo de sin exposición a CM, 9 en el grupo de baja exposición a CM y 13 en el grupo de alta exposición a CM). De acuerdo con Gibbs et al. y Shy [Tr.1303, 9/22/92; Exs. 19-64, 91F], esta respuesta pudiera haber estado relacionada a otras exposiciones químicas (ocupacionales o no). En apoyo a esta hipótesis, ningún otro estudio epidemiológico o con animales de exposición a CM han sugerido una relación entre el cáncer prostático y el CM.

Hoechst-Celanese [Ex. 19-65, pp. 10-12; Ex. 91D, p.12] advirtieron a OSHA a no sobreinterpretar el exceso de cáncer prostático en el estudio Cumberland por las siguientes razones:

(1) de todos los estudios epidemiológicos, sólo el estudio Cumberland ha mostrado un exceso de cáncer prostático; (2) de los trece hombres de la subcohorte alta que murieron de cáncer prostático, doce trabajaban en el área de extrusión de la planta de Cumberland antes de que el cloruro de metileno fuera usado como solvente en la producción de triacetato de celulosa. Así, estos hombres pudieron haber tenido exposición más larga a otros químicos; (3) el estudio no controló para otros factores de riesgo personales; (4) Gibbs informó una incidencia aumentada de cáncer prostático en otras partes de la industria textil; y (5) el gran número de pruebas estadísticas pueden haber aumentado la probabilidad de hallar el índice de muerte de una causa específica ser elevado o deprimido.

OSHA cree que el riesgo aumentado de cáncer prostático debiera señalarse como un efecto positivo de la exposición a CM sobre el riesgo de cáncer, particularmente considerando la relación exposición-respuesta. Sin embargo, debido a los efectos potencialmente confusores y a la falta de hallazgos corroborantes en otros estudios, OSHA cree que esto es evidencia sugestiva antes que conclusiva de efecto de carcinogenicidad humana.

b. Estudios de los trabajadores de producción de película. En su estudio original de trabajadores de producción de película, Friedlander et al. [Ex. 4-27] condujo un estudio de mortalidad proporcionado y un estudio de mortalidad de cohorte para determinar si los trabajadores expuestos a CM experimentaron un aumento en riesgo para causas específicas de mortalidad. La cohorte en estos estudios consistió en trabajadores que trabajaron en cualquier departamento de producción de película que usaba CM como el solvente principal por aproximadamente 30 años. La cohorte fue seguida hasta 1976.

El análisis de mortalidad proporcionada para aquellos trabajadores siempre empleados en el área de estudio versus un grupo de comparación de trabajadores en otros departamentos de Kodak Park produjo una razón de mortalidad proporcionada (PMR) de 143.88 para cáncer del hígado (conductos primario intrahepático). Para enfermedad cardíaca isquémica, Friedlander et al. calcularon una PMR de 94.74. No se observó diferencias estadísticamente significativas a $p \leq 0.05$.

Para el estudio de mortalidad de cohorte, Friedlander et al. usaron índices del grupo de varones del grupo de edad por hora de 1964-70 expuestos a CM en el departamento de película y otros departamentos de Kodak Park para comparación interna. Los índices de mortalidad para el estado de Nueva York, excluyendo a la Ciudad de Nueva York, varones del grupo de edad fueron usados para comparaciones externas.

Se observó 45 muertes debidas a enfermedad circulatoria en la cohorte expuesta a CM versus 38.5 esperados el grupo de referencia de Kodak Park. También, seis muertes debidas a enfermedad respiratoria versus 3.2 esperados para el grupo de comparación de Kodak Park. No se observó

muertes hepáticas en esta cohorte. Se observó 33 muertes debidas a enfermedad isquémica en esta cohorte, comparado con 28.7 esperadas en la población de Kodak Park. Ninguna de estas diferencias en mortalidad observadas alcanzaron significado estadístico.

Hearne et al. condujeron varias actualizaciones del estudio de cohorte que envuelve exposición a CM y mortalidad entre los trabajadores de las áreas de producción de película en la planta de Kodak en Rochester, Nueva York [Exs. 7-122, 7-163, 49 A-1]. En la primera actualización, el estudio de cohorte fue seguido hasta 1983. Dos grupos referentes fueron utilizados en este estudio: la población general de los hombres del estado de Nueva York, excluyendo a la Ciudad de Nueva York y a los empleados de Kodak Park.

No se observó hallazgos estadísticos significativos de causa alguna de muerte. Sin embargo, Hearne et al. sí halló un número relativo de (8 observados) de muertes por cáncer pancreático comparado con el estado de Nueva York (3.2 esperadas) y poblaciones de Kodak (3.1 poblaciones). Esta observación no alcanzó significado estadístico en una relación dosis-respuesta no fue observada cuando Hearne et al. consideraron la latencia y la dosis.

Hearne et al. entonces actualizaron este estudio hasta 1988 [Ex. 7-163] y 1990 [Ex. 49 A-2]. En la actualización de 1988, se halló déficits no significativos en las razones observadas esperadas para cáncer del hígado y del pulmón. También, la mortalidad general de 1964 a 1988 era significativamente menos que en ambos grupos de referencia. Desde 1986, el número de muertes por cáncer pancreático permaneció el mismo. Como antes, el análisis de dosis-respuesta no mostró un patrón estadísticamente significativo cuando se consideró la latencia o la dosis.

La actualización de 1990 mostró que las muertes debidas a cáncer hepático, cáncer pulmonar y enfermedad cardíaca isquémica estuvieron bajo los números esperados en ambos grupos referentes. Tampoco se observó muertes por cáncer pancreático adicionales en esta segunda actualización. Desde el comienzo del seguimiento, Hearne et al. observaron 8 muertes debidas a cáncer pancreático comparado con 4.5 esperadas (SMR=1.78, $p=0.17$).

Hearne et al. [Ex. 49 A-1] condujeron un segundo estudio de cohorte que envolvía a trabajadores en la preparación de triacetato de celulosa y la manufactura de base de película entre 1946 y 1970. Hearne et al. trataron la desviación potencial de selección en la cohorte de 1946-70 Kodak incluyendo sólo trabajadores expuestos principalmente a CM después de que fue introducido a esas áreas y de hacer el estudio más completo añadiendo a los trabajadores en el Departamento de Correctivo, que prepara la mezcla de triacetato de celulosa viscosa usada en el revestimiento de la base de película, y el Departamento de Destilación, que destila y mezcla los solventes recuperados de las operaciones de revestido.

Los 1,311 hombres en la cohorte fueron seguidos hasta 1990. No pudo formarse un grupo de control ocupacional debido a que los índices de muerte de los empleados de Kodak antes de 1964 no estaban disponibles. En vez, se usó a los residentes varones del estado de Nueva York fuera de los cinco condados de la Ciudad de Nueva York.

Hearne et al. combinaron la exposición por trabajo y período de tiempo con la información del historial ocupacional para producir un estimado de exposición de carrera para cada individuo en el análisis de dosis-respuesta. La exposición de carrera de individual media fue aproximadamente 40 ppm por 17 años y el intervalo promedio entre la primera exposición y el seguimiento fue 32 años.

La mortalidad total para esta cohorte fue 22% bajo la mortalidad esperada (estadísticamente significativo). Las enfermedades circulatorias y la mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica también estuvieron estadísticamente significativamente bajo lo esperado. Para cáncer pulmonar hubo 22 muertes (28.7 esperadas) y para cáncer hepático/biliar hubo una muerte (1.5 esperada). Hearne et al. halló que el número muertes por cáncer pancreático observado (4) era similar al número esperado para enfermedades del colon/recto (13 observadas v. 10.8 esperadas), cerebro (5 v. 2.3), y para leucemia (7 v. 3.4), pero no fueron estadísticamente significativo.

Hearne et al. concluyó que los hallazgos en la cohorte de 1964-70 fueron consistentes con la cohorte de 1946-70; mortalidad debida a todas las causas, cáncer (incluyendo malignidades hepáticas y pulmonares), y la enfermedad cardíaca isquémica fue más baja de lo esperado. También, ya que el número de muertes por cáncer pancreático observado en esta cohorte era similar al número esperado, Hearne et al. creyeron que esto proveía evidencia adicional de que los hallazgos anteriores de un exceso de cáncer pancreático en la cohorte de 1964-70 fue debido a cambios o factores distintos de la exposición a CM.

Kodak [Tr. 1287-88, 9/22/92] también investigó el riesgo de efectos adversos a la salud durante la exposición ocupacional activa a CM, según sugerido por NIOSH [Tr. 970, 9/21/92]. Usando personas año de empleo activo sólo en su análisis, Hearne observó 27 muertes (36 fueron esperadas en el grupo de referencia interna de Kodak) debidas a enfermedad cardíaca isquémica en la cohorte Kodak de 1964-70. En la cohorte de 1946-70, Kodak registró 33 muertes comparadas con 43 muertes esperadas en la población de comparación del estado de Nueva York.

NIOSH testificó [Tr. 877-83, 9/21/92] que el efecto del trabajador saludable (HWE), pudiera haber oscurecido algún exceso de mortalidad debida a enfermedad cardíaca isquémica causada por la exposición a CM. NIOSH ha establecido que el HWE pudiera ser particularmente fuerte para la enfermedad cardiovascular.

El HWE es probable que sea menos un factor cuando se usa grupos de comparación ocupacional. El uso de Kodak de los empleados de Kodak Park como grupo de comparación debe reducir la HWE en sus estudios. Sin embargo, hay dos problemas potenciales al usar grupos de comparación ocupacional en este caso:

- (1) Los índices de cáncer son más estables en las poblaciones más grandes, de modo que la comparación con los índices estatales y nacionales puede ser más apropiado.

(2) Debido al volumen de CM usado en la planta Kodak, el grupo de comparación ocupacional puede estar expuesto a concentraciones ambientales aerosuspendio o en agua de CM que pudieran oscurecer el impacto de la exposición ocupacional a CM sobre la incidencia de cáncer.

c. *Estudio de los trabajadores en la manufactura de pintura y barniz.* La NPCA sometió al expediente un estudio epidemiológico de los empleados que trabajaron por al menos un año en la manufactura de pinturas o barnices. [Ex. 10-29B] La revisión de OSHA de este estudio fue publicado en la regla propuesta [56 FR 57077]. Aunque no se informó exceso de mortalidad estadísticamente significativo, OSHA señaló que hubo cuatro cánceres pancreáticos (1.93 esperados) y 15 cánceres de los órganos digestivos y peritoneo (10.66 esperados) entre los trabajadores expuestos a CM.

d. *Cáncer cerebral astrocítico entre trabajadores en la producción y reparación de equipo electrónico.* En su aviso de reapertura limitada del 11 de marzo de 1994, OSHA solicitó comentarios sobre un estudio de caso-control sometido a la Agencia por el National Cancer Institute (NCI) [Exs. 112 y 113].

Heineman et al. condujo un estudio de caso-control para examinar la asociación potencial entre el cáncer cerebral y la exposición a solventes orgánicos como un grupo y seis hidrocarburos alifáticos clorinados (CAHs), incluyendo CM. Los casos fueron definidos como varones blancos que murieron de tumores del cerebro u otros tumores del sistema nervioso central en el sur de Louisiana, el norte de Nueva Jersey y Philadelphia, Pennsylvania. Los controles fueron seleccionados al azar, seleccionados de certificados de defunción e incluyeron a varones blancos que murieron de causas distintas de tumores cerebrales, enfermedad cardiovascular, epilepsia, suicidio y homicidio. Los controles fueron pareados por frecuencia a los casos por edad, año de la muerte, y área geográfica.

Se empleó los códigos de la Standard Industrial Classification (SIC) de cuatro dígitos y la Standard Occupational Classification (SOC) de cuatro dígitos para codificar los historiales ocupacionales de los sujetos del estudio. Estos códigos ligán los historiales a matrices de exposición de trabajo que "caracterizaran la exposición probable a los seis CAHs y a solventes orgánicos" [Ex. 112]. Gomez et al. [Ex. 112] usó un algoritmo para asignar estimados de probabilidad e intensidad de exposición a cada combinación de industria/ocupación en el historial de trabajo del sujeto. Según señalado por Gomez et al., estos estimados estuvieron basados sobre "ocupación solamente, industria solamente o ambas, ocupación e industria dependiendo de la especificidad del ambiente de exposición que pudiera inferirse del código ocupacional (SOC)."

Las siguientes medidas sustitutas de dosis, para cada sustancia fueron usadas para resumir los historiales de exposición "probable" para cada sujeto de estudio: duración del empleo en combinaciones ocupacional/industrial consideradas expuestas, una razón de exposición acumulativa y la intensidad "promedio" de la exposición. Las razones de probabilidad fueron calculadas de

categorías de intensidad de exposición para evitar usar pesos. Estas categorías no incluyen la duración de los trabajos en baja intensidad para sujetos con alta o mediana intensidad. En su análisis estadístico, Heineman et al. controló para edad, área geográfica y empleo en ocupaciones/industrias relacionadas con electrónica.

El cáncer cerebral astrocítico no se halló que esté asociado con "alguna" vez haber estado expuesto a solventes orgánicos como un grupo o a cualquiera de los seis CAHs examinados en este estudio. Sin embargo, como probabilidad de exposición a solventes orgánicos como un grupo, y CM en particular, aumentó el riesgo de cáncer cerebral (estadísticas chi-cuadradas para tendencia para solventes orgánicos y CM fueron 1.93 y 2.29 ($p < 0.05$), respectivamente). Para CM hubo un aumento de 2.4- veces en riesgos para los sujetos con alta probabilidad de exposición (intervalo de confianza=1.0-5.9).

El riesgo de cáncer cerebral aumenta significativamente con la duración de la exposición con los sujetos con altas probabilidades de exposición a CM (OR=6.1; C=1.1-43.8). Heineman et al. hallaron que en la categoría de exposición de alta probabilidad aumentó significativamente con la duración (chi para tendencia=2.58, $p < 0.01$). Se vió resultados similares para solventes orgánicos y metyl cloroformo para todas las probabilidades combinadas (las estadísticas chi-cuadradas para tendencia fueron 2.35 ($p < 0.01$) y 1.87 ($p < 0.05$), respectivamente).

La exposición retardada por 10 años produjo hallazgos análogos a aquellos señalados anteriormente. Los riesgos más altos y un aumento más agudo con la duración fueron observados para solventes orgánicos cuando la exposición fue retardada por 20 años (todas las probabilidades: 2-20 años, OR = 2.8 (1.1-3.7); p para tendencia = 0.006; alta probabilidad: 2-20 años, OR=1.2 (95% CI=0.7-1.9); 21 + años, OR=3.1 (1.3-7.4), $p=0.009$).

Sujetos con una alta probabilidad de exposición a CM experimentaron un riesgo significativamente aumentado como razón de exposición acumulativa (estadísticas chi-cuadradas para tendencia = 2.18, $p < 0.05$). Sin embargo, el riesgo no aumentó monotónicamente con la exposición acumulativa.

La retardación de la exposición 20 años apoyó las probabilidades de razón para solventes inorgánicos, particularmente en hombres con una alta probabilidad de exposición (baja razón acumulativa: OR=1.1 (95% CI=0.5-2.3); mediana: OR=1.4 (0.8-2.5); alta: OR=2.2 (1.0-4.5); p para tendencia=0.02). Pocos individuos tienen altas puntuaciones acumulativas cuando la exposición es retardada 20 años para los CAHs individuales.

Comparado con los trabajos con exposiciones de mediana o baja intensidad a solventes orgánicos y todos los seis CAHs, el riesgo de cáncer cerebral fue más alto para todos los sujetos que hicieron trabajos con exposiciones de alta intensidad. El cáncer cerebral estuvo asociado más fuertemente y aumentó con la probabilidad de exposición, entre los sujetos que trabajaron 20 o más años con exposición a CM de alta intensidad (toda probabilidad: OR=6.7, CI=1.3-47.4; alta probabilidad: OR=8.8, CI=1.0-200.0).

Ya que se determinó que muchos sujetos estuvieron expuestos a más de un CAH, a veces aún en el mismo trabajo Heineman et al. usaron regresión logística para examinar, simultáneamente, los efectos del CM, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno y tricloroetileno, controló para edad, área geográfica y empleo en ocupaciones/industrias relacionadas con electrónica. El CM fue la única sustancia que mostró un aumento estadísticamente significativo en riesgo según aumentó la probabilidad de exposición (baja: OR=0.9, CI=0.5-1.6); mediana: OR=1.4 CI=0.6-3.1; alta: OR=2.4, CI=0.09-6.4; las estadísticas chi-cuadradas para tendencia=2.9-2.08 $p < 0.05$). Los riesgos asociados con CM aumentaron cuando se hizo los ajustes para exposición a otros agentes. Además, los sujetos empleados por 20 años o más en trabajos con alto promedio de intensidad de exposición a CM mostraron un aumento de ocho veces el exceso de cáncer cerebral (OR=8.5, CI=1.3-55.5), tomando en consideración todas las probabilidades.

Entre los seis CAHs examinados en este estudio, Heiman et al. halló la más fuerte asociación entre cáncer cerebral y exposición a CM, para la cual los riesgos relativos se elevaron con la probabilidad, duración e intensidad promedio de la exposición, aunque no con el índice de exposición acumulativa.

De acuerdo con Heiman et al. la mayor debilidad de este estudio fue no tener información directa sobre la exposición a los solventes. Los datos de los próximos, la pobre especificidad de algunos historiales de trabajo para solventes específicos y la intercambiabilidad de los solventes puede haber resultado en la mala clasificación de los individuos con respecto a cualquiera de las mediciones de exposición usadas en este estudio. Sin embargo, Heineman et al. señaló que las fuentes potenciales de error probablemente no desviaban significativamente los estimados de riesgo del nulo o generan las tendencias observadas.

Otra limitación de este estudio, señalada por Heiman et al., fue que sobre una tercera parte de los próximos de los casos elegibles y los controles no fueron entrevistados. Conforme a Heineman et al., esto pudiera haber creado artificialmente la asociación vista en este estudio "sólo mediante la bajo representación de los casos que no fueron expuestos y/o controles que fueron expuestos a solventes en general y a CM en particular" [Ex. 113]. Heineman comentó además que una mala clasificación diferencial probablemente no era un problema en este estudio debido a que los historiales ocupacionales vinieron de los parientes próximos en los casos y controles.

A la luz de las limitaciones de este estudio, sin embargo, Heineman et al, comentó que la consistencia de las tendencias de exposición-respuesta para CM fue sorprendente y sugestiva. Más aún, Heineman et al. creyó que las tendencias y la consistencia de las asociaciones entre cáncer cerebral y CM no podría explicarse solamente por el azar.

Varios comentaristas [Exs. 115-1, 115-31, 115-32, 115-36] indicaron que Heineman et al. se basó demasiado sobre la información de los parientes. La información provista por los parientes concerniente a los trabajos tenidos, descripciones de trabajo, fechas de empleo y horas trabajadas por semana pudieran estar equivocadas por errores de memoria. Los parientes pudieron no ser capaces de recordar exactamente información relacionada con el trabajo, especialmente por

trabajos temprano en la vida. Si los parientes para los casos o los controles tuvieran mejor memoria que el otro grupo, pudiera ocurrir la mala clasificación diferencial. HSIA [Ex. 115-36] declaró que aún las pequeñas diferencias en índices de error entre casos y controles pudieran producir falsas asociaciones. HSIA y NIOSH [Ex. 115-31] estuvieron de acuerdo en que esta fuente indirecta de exposición tenía probabilidad de producir algún grado de mala clasificación. Sin embargo, NIOSH señaló que la mala clasificación "es un problema característico en los estudios de caso-control basado sobre población de este tipo [Ex. 115-31]" y que esta mala clasificación también pudiera explicar el hecho de que no se halló asociación entre el cáncer cerebral y la razón de exposición acumulativa.

Organization Resources Counselors (ORC) [Ex. 115-2] y Abbot Laboratories [Ex. 115-30] mostraron preocupación porque la falta de verificación de exposición hiciera que este estudio de NCI no fuera confiable para establecer límites de exposición a CM. ORC declaró que los valores de exposición fueron asignados a todos los códigos SIC y SOC, y no desarrollados basado sobre información de historial de trabajo, lo que pudiera haber dado al estudio más validez. Kodak también expresó alguna preocupación en relación a este estudio debido a la falta de expedientes específicos de pasadas exposiciones, la confianza en el juicio de peritos en gran medida, uso de parientes para determinar el potencial de exposición y las cualificaciones no documentadas de los que emitieron juicio concerniente a las diferentes ocupaciones e industrias envueltas. Además, Kodak pensó que los datos de exposición eran "en el mejor de los casos, juicios semicualitativos no substanciados de probabilidad e intensidad de exposición [Ex. 115-1]." Organization Resources Counselors [Ex. 115-2] y Abbot Laboratories [Ex. 115-30], aseveraron que era imposible decir si aquellos que murieron de cáncer habían tenido exposición a CM debido a que no había verificación de exposición. Vulcan Chemicals [Ex. 115-32], criticó a los investigadores por no ir a los sitios de trabajo y determinar la magnitud actual de la exposición a los CAHs. HSIA [Ex. 115-36], arguyó que "la concordancia de los informes sustitutos por los historiales de trabajo actuales pudiera variar desde 0-50% para el primer trabajo del difunto, y de 50-70% para los últimos trabajos." OSHA cree que la verificación de exposición hubiera aumentado la validez de los hallazgos de este estudio. Sin embargo, la falta de verificación de exposición no anula los resultados del estudio. La Agencia cree que las asociaciones observadas son sugestivas de un efecto de carcinogenicidad humana del CM.

Otro asunto que Kodak [Ex. 115-1] y Vulcan [Ex. 115-32] enfatizaron fue la posible exposición a otros químicos y fuentes de carcinogenicidad humana potencial, tal como radiación ionizante, campos electromagnéticos, historial de fumador y lugar de residencia. Vulcan [Ex. 115-32] señaló que pudiera haber habido una desviación de selección en este estudio debido a la gran razón de tumores de cáncer astrocítico al número total de tumores cerebrales. Aunque no ofrecieron explicación de cómo operaría esta desviación en selección, Vulcan sugirió que este asunto sería investigado subsiguientemente.

Vulcan también mostró preocupación porque el pareado de controles y casos con respecto a ocupaciones y status socioeconómico puedan ser inadecuados. En particular, Vulcan criticó el estudio Heineman por no presentar las ocupaciones del grupo de control y por no parear el status socioeconómico de los dos grupos. Similarmente, Kodak [Ex. 115-1] declaró que debiera haberse hecho algún ajuste para parear los niveles educativos.

Kodak [Ex. 115-1] también creyó que los estimados de las tendencias observadas en este estudio pudieran haber estado afectadas, si los trabajadores en las categorías de más alta duración o la más alta probabilidad de exposición tuvieran las fechas más largas de empleo, trabajaran en las industrias más estables y tuvieran mejores beneficios de salud, mejor acceso a cuidado médico y procedimientos de diagnósticos más sofisticados. OSHA cree que no hay evidencia de que este sea el caso en este estudio.

HSIA [Ex. 115-36] criticó la metodología para evaluar el número de industrias con exposiciones a CAHs. HSIA argumentó que Gomez et al. no explica completamente cómo determinaron que los lugares de trabajo en los SICs específicos tuvieran exposiciones a CAH. Conforme a HSIA, Gomez et al. sometió información imprecisa en relación al uso industrial del CM. HSIA citó a "Toxic Air Pollutant/Source Crosswalk, A Screening Tool for Locating Possible Sources Emitting Toxic Air Pollutants" de EPA (EPA-450/4-87-023A, Dec. 1987)", que revela un número alto de códigos SIC que usan CM. En conclusión, HSIA aseveró que el "escenario de peor caso" de Gomez et al. estaba incorrecto.

Varios comentaristas [Exs. 115-1, 115-31, 115-36], arguyeron que el estudio de Heineman et al. sólo debiera considerarse como un estudio generador de hipótesis y no debiera usarse para ajustar el PEL.

OSHA está de acuerdo con NIOSH en que el estudio de Heineman et al. estuvo bien conducido porque hubo un intento sistémico de estimar la exposición por experiencia de trabajo. Más aún, hubo una correlación notablemente alta entre la exposición a CM y los tumores cerebrales. OSHA concluye que los resultados de este estudio fuertemente sugieren una posible asociación entre CM y cáncer cerebral. Sin embargo, en ausencia de datos de exposición cuantificados para estos trabajadores, permanece relativamente especulativo intentar estimar una relación de dosis respuesta cuantitativa. Por lo tanto, OSHA concluye que el riesgo estimado basado sobre los datos animales es lo mejor disponible y de conformidad retiene ese estimado para su análisis de riesgo significativo.

e. Sumario de estudios epidemiológicos. Considerado como entero, la evidencia epidemiológica disponible no demostró un riesgo de cáncer estadísticamente significativo asociado con las exposiciones ocupacionales a CM. Sin embargo, la tendencia positiva para muertes por cáncer del tracto biliar/hepático, la asociación entre exposición ocupacional a CM y cáncer cerebral astrocítico y los resultados estadísticamente significativos de cáncer prostático son sugestivos de

una asociación entre exposición a CM y riesgo de cáncer. Adicionalmente, los estudios epidemiológicos no positivos resumidos aquí no son de valor suficiente para anular los resultados positivos de los estudios con animales. Este asunto está discutido subsiguientemente en la sección de Avalúo de riesgo cuantitativo de este documento.

En resumen, los resultados epidemiológicos sugieren una asociación entre la exposición ocupacional a CM y riesgo elevado de cáncer que ofrece evidencia de apoyo a los resultados positivos de los bioensayos con animales.

4. Conclusión

OSHA concluye de los datos sobre mutagenicidad, bioensayos animales y datos de epidemiología humana que el CM causa cáncer en los animales de prueba y que es un carcinógeno ocupacional potencial. La Agencia ha determinado que, debido a la calidad de los estudios, la clara relación de dosis-respuesta y la adecuación de la ruta de administración, los datos del bioensayo de roedores de NTP son los mejores disponibles para el avalúo de riesgo de cáncer.

OSHA también concluye que los datos sobre epidemiología, en algunos casos, sugieren una asociación positiva entre la exposición humana a CM y la incidencia de cáncer, pero la relación de dosis-respuesta no está clara. La Agencia ha determinado que los datos de epidemiología restantes (los estudios no positivos), no son de valor suficiente para descartar los resultados obtenidos en los datos de bioensayo con animales y que los datos sobre animales proveen los mejores datos disponibles para el avalúo de riesgo cuantitativo.

E. Otras respuestas tóxicas.

1. Toxicidad del sistema nervioso central

El CM actúa sobre el sistema nervioso central (CNS) como depresor del CNS. La depresión del CNS ha sido descrita en humanos expuestos a concentraciones de CM tan bajas como 175 ppm (TWA de ocho horas). Esta depresión en la actividad del CNS fue manifestada como cansancio aumentado y alerta y vigilancia disminuidas. Estos efectos pudieran comprometer la seguridad del trabajador llevando a una probabilidad aumentada de accidentes siguiente a la exposición a CM.

a. Estudios en animales. En el NPRM, OSHA revisó dos estudios con animales sobre toxicidad del CM sobre el CNS (brevemente resumido a continuación) y concluyó que el CNS era potencialmente susceptible a efectos reversibles e irreversibles debidos a exposición a CM.

Savolainen et al. [Ex. 7-178] estudió los cambios bioquímicos en los cerebros de las ratas expuestas a CM. Las ratas fueron expuestas a 500 ppm de CM por 6 hr./d. Al quinto día, después de tres o cuatro horas de exposición a CM, los niveles de proteinasa ácida en los cerebros de las ratas estaban significativamente aumentados, pero no se informó cambio en los niveles de RNA. Los autores sugirieron que el aumento en proteinasa ácida pudiera ser el resultado de

niveles aumentados de CO del metabolismo de CM. OSHA cree que este estudio muestra que el CM puede causar cambios específicos en el sistema neurológico a un nivel bioquímico. La Agencia tiene la intención de monitorear la literatura científica para desarrollos adicionales sobre estos efectos, pero no ha usado esta información al establecer los límites de exposición porque al presente no está claro cómo los cambios en proteinasa ácida estén relacionados a los efectos depresivos observados del CM sobre el CNS en los humanos.

Rosengren et al. [Ex. 7-56] miró los efectos del CM sobre proteinasa marcadoras de células glial y concentraciones de DNA en los cerebros de los gerbos después de exposición continua a 210, 350 o 700 ppm de CM. Debido a la alta mortalidad en las dos dosis más altas, no se recopiló datos a 700 ppm y la exposición fue terminada a las 10 semanas a 350 ppm. La exposición a 210 ppm fue continuada por tres meses. La exposición a CM fue seguida por cuatro meses de no exposición antes de que los animales fueran examinados para efectos irreversibles al CNS. Los autores hallaron niveles aumentados de proteínas marcadoras de células glial en la corteza cerebral frontal y la corteza motora sensorial después de la exposición a 350 ppm CM. Estos hallazgos son consistentes con la hipertrofia de la célula glial o proliferación de célula glial. Los niveles de DNA fueron disminuidos en el hipocampo de los gerbos expuestos a 210 y 350 ppm y en los hemisferios cerebrales después de 350 ppm de CM. Las concentraciones disminuidas de concentraciones de DNA indican densidad celular disminuida resultante de la muerte celular o de la inhibición de la síntesis de DNA.

El mecanismo neurotóxico de acción del CM en los cerebros de los gerbos no se entiende. No obstante, ya que el metabolismo del CM a CO fue determinado ser saturado a 210 y 350 ppm (los niveles de COHb fueron equivalentes en ambas concentraciones de exposición), los cambios en proteínas de célula glial y concentraciones de DNA fueron atribuidas a efecto directo del CM o a un efecto de un metabolito del pasaje GST. Aunque este estudio describe cambios bioquímicos en el CNS subsiguiente a la exposición a CM, la alta mortalidad de los animales experimentales y la falta de datos de toxicidad sobre el CM en los gerbos hacen difícil determinar el significado de este estudio para extrapolación a otras especies. Tampoco está claro cómo estos efectos se relacionarían a la depresión del CNS observada en humanos después de la exposición a CM. Además, la exposición continuada a CM se ha mostrado en otras situaciones experimentales [Exs. 7-14 y 7-130] para obtener efectos a la salud más severos que la exposición a concentraciones similares o más altas cuando se permite a los animales un período de recuperación. (por ejemplo, seis horas de exposición al día). La exposición en una agenda de seis u ocho horas al día es un escenario ocupacional más probable y por lo tanto, esos experimentos son más fáciles de interpretar al evaluar el riesgo a los trabajadores.

En resumen, OSHA cree que los datos de ratas y gerbos descritos anteriormente muestran que el CM puede causar cambios en el sistema neurológico a nivel bioquímico. La Agencia tiene la intención de monitorear la literatura científica para desarrollos adicionales sobre estos efectos para determinar si estos tipos de efectos tienen implicaciones para riesgos al CNS humano.

b. Estudios en animales. Los efectos depresores del CNS del CM ha sido bien descrito en la literatura [Exs. 7-4, 7-153, 7-160, 7-175, 7-182, 7-183, 7-184]. El CM causa depresión del CNS que está caracterizada por cansancio, dificultad en mantener la concentración, disminución de alerta, mareos, jaquecas y a altas concentraciones, pérdida del conocimiento y muerte. La sobreexposición accidental a CM de humanos [Exs. 7-18, 7-19] (por ejemplo, a concentraciones mayores de 10,000 ppm), han resultado en narcosis y muerte. La depresión del CNS ha sido descrita después de que los humanos fueron expuestos a concentraciones experimentales de CM tan bajas como 200 ppm [Ex. 7-175] y concentraciones ocupacionales tan bajas como 175 ppm [Ex. 7-153].

i. Estudios experimentales. La depresión del CNS fue detectada en sujetos humanos expuestos a CM a concentraciones tan bajas como 200 ppm por cuatro horas o 300 ppm por 1.5 horas [Exs. 7-4, 7-160, 7-175, 7-182 y 7-184]. En estos experimentos, los cuales midieron la depresión sutil del CNS (tal como la ejecución doble de tarea y respuesta visual evocada), no es posible determinar un nivel de efecto no observado (NOEL), porque la concentración experimental más baja usada (200 ppm), obtuvo efectos CNS. Ya que no se determinó un NOEL para los efectos al CNS del CM, esos efectos pueden ocurrir a exposiciones más bajas o después de exposición por duraciones más cortas.

HSIA cuestionó si esta desviación fue introducida en los resultados de estos estudios mediante procedimientos inadecuados para establecer un "doble anonimato". Esta crítica trajo una preocupación legítima sobre la validez del estudio. Sin embargo, ya que Putz et al. no describe los procedimientos de anonimato usados en sus experimentos, la Agencia concluye que no hay suficiente evidencia públicamente disponible para llegar a la conclusión de que el estudio está parcializado. OSHA cree que estos estudios estuvieron bien conducidos y confía en la calidad de los estudios en general como evidencia de la validez de los resultados. La ausencia de evidencia que demuestre la adecuacidad de los procedimientos de anonimato, OSHA ha determinado que estos estudios muestran que el CM puede causar ligera depresión del CNS en humanos expuestos a concentraciones tan bajas como 200 ppm.

NIOSH expresó preocupación en relación al potencial para daño del comportamiento neural (expresado como depresión de CNS), a bajas exposiciones y duraciones más cortas, particularmente en relación al establecimiento de un STEL para CM [Exs. 23-18 y 94]. Para evaluar el impacto potencial de los efectos al CNS del CM, NIOSH observó los datos reunidos de varios estudios y comparó las concentraciones de CM en el aliento (como sustituto de la concentración de CM en el tejido cerebral), a diferentes niveles de exposición con la depresión del CNS a descrita por Putz et al. [Ex. 7-175]. NIOSH concluyó que:

Al STEL propuesto de 125 ppm la toma aumentada de CM en trabajadores activos puede colocarlos en el alcance de concentración de aliento asociada con ligero daño al comportamiento neural. Aunque los datos son insuficientes para obtener conclusiones firmes, la extrapolación de los estudios sugiere que el STEL propuesto de 125 ppm pudiera no proteger completamente a los trabajadores físicamente activos de daño al CNS. Por lo tanto, debiera considerarse un STEL más bajo, si es factible.

En respuesta a la preocupación traída por NIOSH, HSIA [Ex. 105] señaló que el análisis de NIOSH de la concentración de CM en aliento versus daño del comportamiento neural "pareció altamente especulativo." HSIA enfatizó que las exposiciones que produjeron los efectos de comportamiento neural informados fueron observados sólo después de dos a cuatro horas de exposición y que los efectos fueron observados sólo cuando se midió tareas difíciles.

Para apoyar su posición HSIA pidió al Sr. Richard Reitz que usara un modelo PBPK para estimar la concentración de CM en el tejido cerebral. Este análisis [Ex. 105] indicó que la exposición a 200 ppm por 15 minutos con personas que ejercitándose a 50 vatios, la concentración cerebral de CM se hubiera predicho similar a la observada en el estudio Putz et al. para sujetos dedicados a "actividad ligera" por dos horas a 200 ppm de CM, lo que no produjo depresión del CNS mensurable. (Putz et al. no detectaron depresión del CNS en sujetos expuestos a 200 ppm por dos horas). El modelo también predijo que las exposiciones de 15 minutos a 125 ppm mientras el sujeto se estaba ejercitando a 50 vatios hubiera producido concentraciones cerebrales de CM substancialmente menores que las predichas para la exposición de cuatro horas a 200 ppm de CM.

OSHA consideró el análisis PBPK presentado por HSIA, pero mostró preocupación porque no había validación experimental de las concentraciones cerebrales de CM predichas o evidencia alguna en relación a qué concentración produciría depresión detectable del CNS. OSHA cree que el valor principal de los análisis de NIOSH y HSIA está en la demostración del efecto relativo que el ejercicio y la duración de la exposición es probable que tenga sobre las concentraciones cerebrales (aliento) de CM. El análisis PBPK claramente demuestra que el nivel de ejercicio aumentado aumenta la concentración cerebral de CM, lo que es consistente con la depresión del CNS detectada. Los trabajadores dedicados a actividad extenuante mientras están expuestos a CM deben tomar precauciones especiales, tales como interrupciones frecuentes al aire fresco, especialmente si ocurre mareo o sensación de ligereza en la cabeza.

Aunque OSHA ha hallado que el modelo PBPK es útil para demostrar la interacción entre el ejercicio y la concentración cerebral de CM, la Agencia no usó el modelo cuantitativo (por ejemplo al determinar el STEL). OSHA cree que los datos sugieren que pudiera haber efectos al CNS a niveles bajo aquellos probados. No hay estudios que discutan directamente si hay efectos al CNS después de la exposición a concentraciones STEL de CM. A la extensión en que ocurran estos efectos, el STEL no sería protector. Se detectó depresión del CNS ligera y reversible a 200 ppm por cuatro horas y 300 ppm por 1.5 horas. La Agencia comparte la preocupación, basado sobre la extrapolación de concentraciones de CM en el aliento, de que el STEL propuesto pudiera no ser adecuadamente protector para los trabajadores físicamente activos.

OSHA concluye que claramente hay datos suficientes para determinar que un STEL de 15 minutos a 125 ppm, es necesario para evitar un riesgo significativo de daño material al CNS. El daño al CNS también aumentaría el riesgo de accidentes. Los datos medidos muestran riesgos a 200 ppm por cuatro horas de exposición. Un nivel más bajo de más corta duración es necesario para evitar el riesgo. Los cálculos de OSHA muestran que para trabajadores activos pudiera ser necesario un nivel más bajo de 125 ppm. Sin embargo, debido a consideraciones de factibilidad, que

pudieran ser mayores a niveles más bajos de exposición (i.e., 15 minutos) pudieran mitigar los efectos, OSHA está reteniendo el nivel propuesto, pero monitoreará cuidadosamente y actualizará los datos para determinar si este nivel elimina el riesgo significativo.

ii. Estudios de exposición ocupacional. En el NPRM, OSHA resumió los estudios que creyó que describían una neuropatía asociada con exposición ocupacional crónica a solventes. Weiss [Ex. 7-196] describió el caso de un químico de 39 años que trabajó por cinco años con concentraciones aerosuspendidas de CM tan altas como 660 ppm a 3600 ppm en un cuarto con pobre ventilación. Después de tres años de exposición, el trabajador desarrolló síntomas neurológicos caracterizados por inquietud, palpitaciones, olvidos, pobre concentración, desórdenes del sueño, desvaríos acústicos y alucinaciones. No se halló daño hepático ni toxicidad cardíaca. Al tiempo de la primera aparición de los síntomas, el cese de exposición produjo un cese inmediato de los síntomas. Luego, se requirió de períodos más y más largos después de terminar la exposición para aliviar los síntomas. La persistencia en aumento de los síntomas es consistente con un diagnóstico de encefalosis tóxica.

Hanke et al. [Ex. 7-195] examinaron a 32 instaladores de losetas de pisos que estaban expuestos principalmente a CM en concentraciones de 400 a 5300 ppm por una tenencia promedio de 7.7 años. El examen clínico de 14 de los trabajadores que tenían síntomas neurológicos (jaqueca, vértigo, disturbios del sueño, quejas digestivas y lapsus en concentración y memoria), revelaron cambios en los patrones EEG de los trabajadores expuestos que persistieron durante la pausa en exposición del fin de semana. Estos cambios EEG fueron característicos de una encefalosis tóxica producida por la intoxicación crónica con un solvente halogenado (CM). La persistencia de los cambios EEG durante el fin de semana indicaron un efecto prolongado de la exposición a CM sobre los patrones EEG. (Los cambios adicionales en EEG hallados durante la exposición pudieran atribuirse a un efecto agudo del CM). Aunque estos estudios representan un pequeño número de casos con muy altas exposiciones crónicas, la evidencia es sugestiva de una relación entre la exposición crónica a CM y la encefalosis tóxica.

En el informe de estudio de caso, Barrowcliff et al. [Ex. 7-123] atribuyó el daño cerebral en un estudio de caso a envenenamiento con CO causado por la exposición a CM. Axelson [Ex. 7-150] ha descrito un número aumentado de desórdenes neuropsiquiátricos entre las ocupaciones con altas exposiciones de solvente.

En el NPRM, OSHA expresó la opinión de que estos estudios, tomados en conjunto, "proveen evidencia sugestiva de una toxicidad permanente [diferente de la depresión reversible observada del CNS], que pudiera resultar de la exposición crónica a CM." NIOSH declaró que este avalúo era demasiado especulativo y declaró:

en el estudio Hanke, el CM era aparentemente sólo uno de los componentes de una mezcla de solventes y pudiera no haber sido el único agente neurotóxico. * * * Además, el intervalo de observación de 2.5 días no fue lo suficientemente largo para proveer evidencia convincente de efecto irreversible, no empecé el ingrediente activo.

Al volver a examinar estos estudios, OSHA está de acuerdo con NIOSH [Ex. 19-46] que aunque un efecto prolongado (durante una semana) del CM sobre los patrones EEG ha sido demostrado, estos estudios no apoyan la determinación de que la exposición a CM esté asociada con daño cerebral irreversible en humanos.

OSHA revisó varios otros estudios de exposición ocupacional a CM para evidencia de los efectos sobre el CNS del CM. El primer estudio fue provisto como una traducción al inglés de un estudio checoslovaco por Kuzelova et al. [Ex. 7-26]. Estos investigadores examinaron a los trabajadores en una planta productora de película que estaban expuestos a concentraciones de CM de 29 a 4899 ppm. Varios trabajadores sufrieron franca intoxicación con CM y muchos trabajadores mostraron señales de depresión del CNS inducida por CM. La toxicidad asociada con exposición crónica a CM por hasta dos años, pero los autores recomendaron continuar los estudios de los efectos a la salud a largo término.

OSHA cree que este estudio muestra depresión del CNS en los trabajadores expuestos a CM. La Agencia está de acuerdo con los autores en que este estudio no es suficiente para caracterizar adecuadamente los efectos a la salud del CNS que pudieran ser inducidos por la exposición a CM.

Cherry et al. [Ex. 7-154] estudió los efectos de la exposición ocupacional a CM a 28 a 175 ppm en dos poblaciones expuestas. En un estudio de 1981, los autores hallaron un aumento marginal en síntomas neurológicos autoinformados entre los trabajadores expuestos. Este aumento desapareció cuando se usó un grupo de referencia apropiado para la comparación. Sin embargo, en una investigación de 1983, Cherry [Ex. 7-153] mostró aumentos estadísticamente significativos en cansancio y déficits en tiempo de reacción y sustitución de símbolos digitales que correlacionan con CM en sangre. Las exposiciones de CM ambiental para esta población varió desde 28 a 175 ppm para el turno completo. Este estudio demostró efectos al CNS debidos a las exposiciones ocupacionales a CM bajo 200 ppm (la dosis más baja que fue administrada en los estudios experimentales).

HSLA [Ex. 105, p. 34] comentó como sigue:

Décadas de experiencia con poblaciones de trabajadores expuestos aún a niveles hasta el TWA actual de 500 ppm no han provisto evidencia de que tales trabajadores tengan índices más altos de accidentes u otras señales de daño del comportamiento neural significativo.

Por el contrario, OSHA cree que los estudios ocupacionales discutidos anteriormente demuestran que el CM tiene un efecto sobre el CNS a niveles de exposición ocupacional tan bajos como 175 ppm.

La Agencia cree que el estudio de 1983 de Cherry muestra que la exposición ocupacional a concentraciones de CM bajo el antiguo PEL TWA de ocho horas de 500 ppm puede producir efectos detectables del CNS. Aunque el estudio de 1983 examinó más medidas objetivas de depresión del CNS y correlacionó los efectos observados con una medida directa de exposición

a CM. OSHA cree que este estudio demuestra que, aunque la depresión del CNS puede ser ligera, ello es demostrable en los escenarios ocupacionales en el alcance del STEL (aunque las exposiciones en este estudio fueron sobre un día de trabajo de ocho horas). Según descrito anteriormente, OSHA está suficientemente preocupada por el potencial para efectos a la salud a concentraciones bajo el STEL de 125 ppm que continuará recopilando información y revisando este asunto, si se amerita.

2. Toxicidad cardíaca

Según descrito en la sección de metabolismo de CM, el CM es metabolizado *in vivo* (en animales y humanos) a CD y CD₂. Se ha observado estrés cardiovascular durante la exposición a CO, de modo que es razonable sospechar que efectos a la salud similares serían observados después de la exposición a CM (y metabolismo a CO) [Ex. 7-73, 4-33]. El monóxido de carbono compite exitosamente con el oxígeno y bloquea el sitio de unión en la hemoglobina, produciendo carboxihemoglobina (COHb) y reduciendo el acceso de oxígeno a los tejidos. Esto reduce el suministro de oxígeno al corazón mismo, lo que resulta en infarto al miocardio (ataque cardíaco) [Ex. 4-33].

Generalmente, los humanos tienen un nivel básico de COHb de menos de 1% COHb debido a la producción endógena de CO debida al proceso metabólico normal. El nivel medido de COHb en la población general no fumadora, es de 1% a 3% debido a la exposición directa a CO debida a fuentes de combustión tales como automóviles, etc. En fumadores, la COHb generalmente alcanza de 2% a 10% debido a la exposición adicional a CO durante el fumado. El CO generado de la exposición a CM sería aditivo a la carga de COHb ya experimentada por un individuo debido a la exposición directa a CO. Los efectos cardíacos a la salud anticipados de la exposición a CM mismo, o CO como resultado del metabolismo de CM están descritos a continuación.

a. *Estudios en animales.* No hay evidencia de estudios en animales en el expediente de reglamentación de CM de que el CM tenga un efecto tóxico sobre el tejido cardíaco. Después de la dosis letal de CM, la muerte ha sido principalmente atribuida a Depresión del CNS y respiratoria. [Exs. 2-27, 7-28]. También, los estudios crónicos (en los cuales los niveles de COHb han sido mantenidos a 10% y más altos) [Exs. 7-3, 7-8, 7-14, 7-130, 7-151] no han mostrado cardiotoxicidad directa.

Se ha mostrado que los solventes clorinados sensibilizan el tejido cardíaco a arritmias cardíacas inducidas por epinefrina [Ex. 7-226]. Sin embargo, el CM es menos efectivo en sensibilizar el tejido cardíaco que otros análogos clorinados. El CM causó sensibilización de los tejidos cardíacos sólo a dosis muy sobre las dosis que producen un efecto narcótico. Este hallazgo indica que el cumplimiento con el TWA de ocho horas de 25 ppm de CM con probabilidad sería suficiente para proteger contra tal sensibilización.

b. *Estudios en humanos.* El metabolismo de CM a CO y la medición de COHb en sujetos humanos expuestos a CM fueron descritos en detalle en el NPRM. En resumen, se halló que el ejercicio aumenta la toma de CM y subsiguientemente, aumenta los niveles de COHb en sangre comparado con los individuos sedentarios [Ex. 7-222]. Además, los niveles de COHb debido a fumar se halló que son aditivos a la COHb producida por el metabolismo de CM. Tomados juntos, estos resultados sugirieron que los fumadores o individuos dedicados a ejercicio físico (como en un lugar de trabajo), pueden estar en riesgo aumentado debido a la exposición a CM. El riesgo puede ser especialmente elevado en individuos con enfermedad cardíaca silenciosa o sintomática que pudieran ser susceptibles a aumentos muy pequeños en COHb debido a un suministro de sangre y disminuido al corazón. Esto aumentó la preocupación de OSHA por los efectos cardíacos potenciales del CM y sus metabolitos.

La COHb elevada ha sido medida en humanos experimentalmente y ocupacionalmente expuestos a CM [Exs. 7-4, R0327, 7-102, 7-115, 7-157, 7-159, 7-169, 7-174, 7-176]. Los efectos de la COHb elevada son principalmente el riesgo aumentado de infarto al miocardio, especialmente en individuos susceptibles. Atkins and Baker [Ex.7-198] describieron dos casos de infarto al miocardio en trabajadores subsiguiente a la exposición a CO. La COHb fue medida a 30% y 24% en estos individuos, lo que es mucho más alto en que los niveles de la población general normal de COHb. Los humanos expuestos a CM no se esperaba que experimentaran COHb a menos que la exposición a CM fuera extremadamente alta (mayor de 500 ppm).

En un estudio de laboratorio de humanos con enfermedad de la arteria coronaria, sujetos que fueron expuestos a CO y observados para efectos a la salud cardíaca durante ejercicio. En sujetos con 3 a 10% de COHb, se observó tolerancia al ejercicio disminuida y dolor anginal aumentado [Ex. 7-198]. En un estudio epidemiológico sometido a OSHA durante las vistas públicas sobre CM, los investigadores observaron un exceso estadísticamente significativo mortalidad debida a enfermedad isquémica entre los trabajadores de túneles al ser comparados con los índices para la población de la ciudad de Nueva York [Ex. 23-18]. Este aumento en mortalidad está apoyado por hallazgos clínicos. Allred et al. [Ex. 23-18] observó que la elevación de COHb de 0.6% a tan bajo como 2% disminuyó el tiempo a la isquemia miocardial y dolor anginal durante pruebas de laboratorio. OSHA cree que estos estudios, tomados juntos, sugieren que los pequeños aumentos en COHb pueden afectar adversamente a las personas con salud cardíaca comprometida. Los resultados observados en los trabajadores de túneles son particularmente relevantes porque muestran un riesgo aumentado en la población trabajadora. NIOSH usó estos estudios para apoyar su recomendación de que los efectos la COHb del CM fueran cuidadosamente considerados en la reglamentación de CM [Tr. 881-2, 9/21/92]. OSHA estuvo de acuerdo con NIOSH en que los efectos observados a bajos niveles de COHb son causa de preocupación sobre las enfermedades del metabolismo a CO.

En el NPRM, OSHA también revisó los informes de caso en los cuales los individuos expuestos a CM experimentaron infartos al miocardio [Exs. 7-102, 7-73]. Estos informes de caso sugirieron que la exposición a CM aumentaba el estrés cardíaco, aunque no se determinó si era un efecto directo del CM o como resultado del metabolismo de CM a CO. OSHA cree que estos estudios de caso apoyan la hipótesis de que el CO generado a través del metabolismo de CM tendría el mismo efecto adverso a la salud que la exposición directa.

Dos estudios epidemiológicos (en los trabajadores de revestido de película y producción de fibra) [Exs. 7-75, 7-76, 7-122, 7-163] examinaron la mortalidad cardíaca debida a la exposición ocupacional a CM. Ott [Ex. 7-76] comparó la mortalidad de una planta en Carolina del Sur que usó CM a una planta de referencia en Virginia. Se observó una razón de riesgo aumentada para enfermedad cardíaca isquémica (razón de riesgo=3.1) fue observada en los trabajadores expuestos a CM comparado a la población de referencia.

Este enfoque controla para el efecto del trabajador saludable comparando dos poblaciones de trabajo y se demostró exceso de riesgo. Los autores creyeron que el aparente exceso de riesgo fue debido a la variabilidad geográfica en la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica. La población de la planta de referencia se halló que tiene un índice de muerte inusualmente bajo en comparación con el índice de la población general.

En una actualización del estudio [Ex. 7-75], el índice de mortalidad de enfermedad cardíaca isquémica en la población expuesta fue comparada a la de York County, S.C., circundante, en vez de a una planta de referencia. No se detectó diferencia en índices de enfermedad cardíaca isquémica entre los trabajadores expuestos y los controles, aunque este enfoque no controlaría para el efecto del trabajador saludable. El SMR fue 0.94 (32 observado, 34.2 esperado).

NIOSH estuvo en desacuerdo con la conclusión de los autores de este estudio e indicó que los estudios resumidos anteriormente causarían preocupación en relación a los efectos cardíacos del CM. NIOSH sugirió que los datos brutos de estudios epidemiológicos de los trabajadores de producción de película de acetato de celulosa y los estudios de los trabajadores en la manufactura de fibra de acetato de celulosa sean revisados para mortalidad cardíaca que ocurrió durante el período de exposición ocupacional para los trabajadores. OSHA está preocupada por sobre los efectos potenciales del CO del metabolismo de CM y continuará monitoreando la literatura científica sobre este tópico. Sin embargo, la Agencia está estableciendo los límites de exposición basado sobre cáncer y efectos al CNS y no ha alcanzado conclusiones finales sobre este asunto.

3. Toxicidad hepática

Los hidrocarburos clorinados como clase, tal como el tetracloruro de carbono y el cloroformo, son tóxicos al hígado. En general, los hidrocarburos clorinados causan citotoxicidad (muerte celular), en el hígado de los roedores. Por lo tanto, había sospecha de que el hígado fuera también un órgano blanco para toxicidad de CM (un hidrocarburo clorinado). OSHA evaluó la literatura disponible sobre los efectos hepáticos del CM en estudios sobre animales y humanos.

a. *Estudios con animales.* Los estudios de los efectos de la exposición a CM sobre el hígado de los roedores no ha demostrado toxicidad aguda del hígado, aún a dosis letales o casi letales. Según resumido en el NPRM, Kutob et al. [Ex. 7-27] y Klaasen et al. [Ex. 7-28] condujeron experimentos sobre metanos halogenados y hepatotoxicidad. Se determinó que el CM es el menos hepatotóxico de los metanos halogenados examinados. La única lesión descrita fue una ligera respuesta inflamatoria asociada con concentraciones letales de CM. Estos estudios demostraron que el hígado no es el principal órgano blanco para la toxicidad aguda del CM.

Weinstein et al. [Ex. 7-181] examinó los efectos hepáticos del CM sobre los ratones hembra que estuvieron continuamente expuestas por hasta siete días a concentraciones de CM de hasta 5000 ppm. Se notó lesión ligera no letal del hígado, caracterizada por degeneración globosa del retículo endoplásmico rugoso (RER), acumulación severa transitoria de triglicéridos (hígado graso), inhibición parcial de la síntesis de proteínas y la descomposición de los polisomas en ribosomas individuales. La lesión es similar a una forma ligera de toxicidad de tetracloruro de carbono (un análogo estructural de CM) y sugiere que aunque la toxicidad debida a CM no es tan severa como la producida por tetracloruro de carbono, el mecanismo de toxicidad puede ser similar.

En los experimentos subcrónicos los efectos más severos fueron observados en el hígado después de exposición continua. MacEwen et al. [Ex. 7-14] estudió los efectos de la exposición continua de ratones, ratas y perros y monos rhesus a 1000 y 5000 ppm de CM por hasta 14 semanas. Se informó hígado graso, ictericia, SGPT y ICDH elevados fueron informados en perros en ambas concentraciones. Estos efectos aparecieron a las 6-7 semanas de exposición a 1000 ppm de CM y a las tres semanas de exposición a 5000 ppm. Los monos fueron menos sensibles a lesión hepática y no mostraron cambios en las enzimas hepáticas y cambios hepáticos sólo de ligeros a moderados a 5000 ppm de CM. No se detectó alteraciones hepáticas en los monos expuestos a 1000 ppm de CM. Los ratones y ratas desarrollaron toxicidad del hígado en ambos niveles de exposición, caracterizada por pigmento hemosiderina elevado, vacuolización citoplásmica, degeneración nuclear y cambios en la organización celular.

Los efectos hepáticos asociados con la exposición crónica a CM fueron observados en los bioensayos vitalicios de tres especies de roedores: ratas, ratones y cricetos. En los estudios conducidos por el NTP y Dow Chemical Co., las ratas fueron expuestas concentraciones de inhalación de CM de 50 ppm a 4000 ppm seis horas al día, cinco días a la semana [Ex. 7-8, 7-151, 7-173]. Se observó efectos hepáticos después de exposición a concentraciones de CM tan bajas como 500 ppm. Estos efectos estuvieron caracterizados por hígado graso aumentado, vacuolización citoplásmica y un número aumentado de hepatocitos multinucleados. A dosis más altas (mayor de 1500 ppm), los números aumentados de focos alterados y necrosis hepatocelular se tornaron aparentes.

Serota et al. [Ex. 7-180] administró de 5 a 250 mg CM/kg de peso de cuerpo a ratas en el agua de beber. Se informó toxicidad hepática similar a la observada en los estudios de inhalación en dosis de 50 a 250 mg/kg.

En ratones, los efectos hepáticos del CM fueron investigados en dos bioensayos: NTP [Ex. 7-8] y Serota et al. [Ex. 179]. En el estudio de NTP, los ratones fueron expuestos mediante inhalación a 2000 o 4000 ppm de CM. Se observó degeneración citológica en ratones hembras y machos e incidencias aumentadas de adenomas y carcinomas hepatocelulares en ambas concentraciones. Los efectos carcinogénicos del CM fueron descritos en mayor detalle anteriormente, en la discusión de la carcinogenicidad del CM.

En el estudio del agua de beber, Serota et al. halló que los ratones expuestos a 50 a 250 mg/kg/d de CM tuvieron aumentos relacionados a dosis del contenido graso del hígado (una señal de toxicidad del hígado). Aunque se identificó algunas lesiones hepatocelulares proliferadoras en este estudio, estuvieron distribuidas a través de todos los grupos de exposición. Las incidencias de tumor hepatocelular no estuvieron elevadas sobre las incidencias de control históricas.

En los cricetos, Burek et al. [Ex. 7-151] halló cambios mínimos relacionados con el tratamiento, en el hígado de los animales expuestos a CM después de la exposición a 500, 1500 o 3500 ppm de CM. Se halló un aumento relacionado con dosis en hemosiderina en los cricetos machos a los seis meses y a 3500 ppm a los 12 meses. No se informó de otros cambios en la fisiología del hígado.

OSHA cree que estos estudios demuestran que el hígado de los roedores no es sensible a los efectos agudos del CM, pero que la exposición crónica al CM causó efectos tóxicos en el hígado de ratas y ratones y cáncer en el hígado de los ratones. Estos estudios parecen haber estado bien conducidos y las diferencias en toxicidad observadas a través de los estudios fueron debidas probablemente a las diferencias en dosis o ruta de exposición. Los cricetos parecieron ser insensibles a la toxicidad del hígado. OSHA cree que esto se debe más probablemente a diferencias inherentes a la especie en respuesta a tóxicos.

b. Estudios en humanos. OSHA evaluó los estudios epidemiológicos y los informes de caso para determinar la extensión de los efectos hepáticos detectados después de la exposición de los humanos a CM. La toxicidad del hígado fue medida como alteraciones en los niveles en la sangre de varias enzimas normales del hígado en estos estudios.

i. Estudios epidemiológicos. En un análisis de sección transversal de la salud de los trabajadores en la planta de producción de fibra de acetato en la cual los trabajadores estaban expuestos de 140 a 475 ppm de CM, Ott et al. [Ex. 4-33c] informó aumentos estadísticamente significativos en bilirrubina serosa y aminotransferasa alanina (ALT) (también conocida como transaminasa pirúvica glutámica serosa (SGPT), al ser comparada con un grupo de referencia de trabajadores industriales. La elevación en niveles de bilirrubina mostraron una relación de dosis-respuesta, pero los niveles de ALT no estuvieron asociados con la exposición a CM. Los autores pensaron que el aumento en ALT en los trabajadores expuestos a CM no podía atribuirse al CM debido a que no se había demostrado una relación dosis-respuesta y por lo tanto, el aumento en ALT entre las poblaciones expuestas y de referencia pudiera no considerarse como señal de toxicidad hepática. Los autores concluyeron que aunque la elevación de bilirrubina pudiera interpretarse

como una señal de toxicidad del hígado, esta interpretación no estaba apoyada por otras alteraciones en otros parámetros vivos. OSHA piensa que ALT no puede ignorarse como no relacionada con la exposición a CM basado sobre la falta de dosis respuesta dentro del grupo de exposición. La alta variabilidad de este parámetro y el bajo número de individuos dentro de ciertos subgrupos de exposición (e.g., 10 hombres expuestos a 280 ppm), hacen una relación dosis-respuesta más difícil de demostrar. Cualquier error cometido en la caracterización en un grupo de exposición resultaría en el obscurecimiento de la relación dosis-respuesta. Aunque la evidencia no es inequívoca, OSHA cree que la elevada bilirrubia junto con los valores elevados de ALT indican evidencia sugestiva de respuesta hepatotóxica a exposición a CM en esta población de trabajo.

En una actualización del estudio descrito anteriormente, Cohen et al. [Ex. 7-75] halló cuatro casos de cáncer hepático/conducto biliar en trabajadores con más de 10 años de exposición a CM y después de 20 años después del reclutamiento. La descripción subsiguiente de este estudio puede hallarse en la discusión de la carcinogenicidad del CM, anterior.

En una traducción al inglés de un estudio de Checoslovaquia de 1968, Kuzelova et al. [Ex. 7-26] no halló anomalías de las enzimas hepáticas en los trabajadores expuestos a concentraciones de CM desde 29 ppm a 4899 ppm por hasta dos años. En contraste, en una traducción al inglés de un estudio alemán que enfocó sobre los cambios neurológicos debidos a exposición a CM, Hanke et al. [Ex. 7-195] observó pruebas de función hepática patológica y hepatomegalia (hígado recrecido), en cuatro de 14 instaladores de losas de piso examinados. Estos trabajadores estuvieron crónicamente expuestos a CM a concentraciones tan altas como 400 a 5300 ppm. La tenencia promedio del empleo de estos trabajadores fue 7.7 años. Los autores del estudio Hanke señalaron que aunque el CM con sus impurezas pudiera ser responsable del daño hepático, la evidencia no fue concluyente.

OSHA ha determinado que no hay evidencia suficiente de los estudios Kuzelova y Hanke para concluir que el CM causa efectos hepatotóxicos crónicos en humanos.

ii. *Informes de caso.* Además de los análisis de sección transversal de la morbilidad de los trabajadores descrita anteriormente [Exs. 4-33c y 7-26], la relación de la exposición a CM y la hepatotoxicidad ha sido estudiada mediante el análisis de los informes de caso. Welch [Ex. 7-73] recopiló 144 informes de caso de enfermedades clínicas informadas subsiguientemente a la exposición ocupacional a CM. Los estimados de exposición cuantitativa para individuos no fueron confiables, pero la presencia del CM en el ambiente de trabajo fue verificada para cada empleado. Los hallazgos más prevalecientes en estos informes de caso fueron síntomas CNS, síndrome respiratorio superior y alteración a las enzimas hepáticas. Los patrones de alteración en las enzimas hepáticas no fueron consistentes entre los individuos, pero pueden ser sugestivos de un efecto hepatotóxico. Se identificó un caso de hepatitis de etiología desconocida. El médico del caso creyó que la hepatitis era secundaria a la exposición a solvente. Los solventes a los cuales el empleado estaba expuesto incluyeron xileno y acetona metileno, así como CM. OSHA cree que confundir las exposiciones de solvente en el caso de hepatitis y los historiales de exposición de

los individuos con enzimas hepáticas alteradas limitan la interpretación de estos estudios. OSHA ha determinado que estos informes de caso no proveen evidencia suficiente para concluir que el CM fuera el agente causante en estos casos.

Los análisis de casos de exposiciones humanas mortales y casi mortales [Exs. 7-18, 7-19] no indicaron alteraciones agudas aparentes de la función hepática. Las concentraciones agudas de CM que causaron narcosis y aún muerte no estuvieron asociadas con cambios en las enzimas hepáticas.

OSHA concluye que hay evidencia limitada que apoya la hipótesis de que el CM causa hepatotoxicidad en humanos, basado sobre los datos en los informes de caso en el estudio Ott. Los estudios e informes de caso restantes no proveen evidencia clara de un rol causante del CM en la hepatotoxicidad. La Agencia ha establecido los límites de exposición basado sobre cáncer y efectos al CNS y no ha alcanzado conclusiones finales sobre este asunto.

4. Toxicidad reproductora

Sólo hay datos limitados disponibles en relación a los efectos adversos teratogénicos y mutágenos potenciales debidos a exposición a CM. Se ha conducido estudios de teratogenicidad en ratas y ratones y epidemiología limitada y se ha descrito informes de caso para humanos.

a. Estudios animales. Un estudio [Ex. 4-5] usando embriones de pollo indicaron que el CM altera la embriogénesis de manera relacionada a dosis. Ya que la aplicación de CM al espacio de aire de los embriones de pollo no es comparable a la administración de CM a animales con placenta, el efecto de la exposición visto en los embriones de pollo sólo puede considerarse evidencia sugestiva de que un efecto también pueda ocurrir en los sistemas mamíferos.

La teratogenicidad del CM inhalado también ha sido estudiado en ratas y ratones [Exs. 7-20, 7-21, 7-22]. En 1975, Schwets et al. [Ex. 7-21] condujo un estudio sobre ratones Swiss Webster. Los ratones fueron expuestos a 1250 ppm de CM por siete horas/día, en los días 6-15 de la gestación. En el día 18 de la gestación, se llevó a cabo la cesárea de las madres. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la media de peso de cuerpo de las materno (11-15%), en las madres expuestas a 1250 ppm CM; sin embargo, el consumo de alimento no fue medido. El único efecto sobre el desarrollo fetal asociado con la exposición a CM fue un aumento estadísticamente significativo en el número de fetos que contenían un único centro extra de osificación en el esternón. La incidencia de anormalidades grandes observadas en los fetos expuestos a CM no fue significativamente diferente de las camadas de control. El nivel de COHb materno durante la exposición alcanzó a 12.6%; sin embargo, 24 horas después de la última exposición la CO Hb había vuelto a los niveles de control.

En el mismo estudio por Schwets et al. [Ex. 7-21] se expuso a ratas Sprague-Davis a 1250 ppm de CM vía inhalación por siete horas diarias en los días 6-15 de la gestación. No se observó efectos asociados con CM en el consumo de alimentos o en el peso del cuerpo materno. Entre las camadas de las madres expuestas a CM, la incidencia de costillas lumbares o espuelas estuvo

significativamente disminuida al compararse con los controles, mientras que la incidencia de la osificación dilatada de las esternobras fue significativamente aumentada comparada con los controles. No se observó incidencia aumentada de anormalidades grandes en los fetos de las ratas expuestas comparado con los fetos de las camadas de control. No se observó efectos asociados con CM en el número promedio de los sitios de implante por camada, tamaño de camada, la incidencia de reabsorción fetal, razones de sexo fetal o medidas de cuerpo fetal, en las 19 camadas que fueron evaluadas. Según observado en los ratones expuestos a CM, hubo una elevación significativa del nivel de COHb en las madres, pero el nivel volvió a los valores de control dentro de las 24 horas del cese de la exposición.

En 1980, Hardin and Manson [Ex. 7-22] evaluó el efecto de la exposición a CM en ratas Long-Evans después de la inhalación de 4500 ppm por seis horas/día, siete días/semana antes de, y durante la gestación. Se describió cuatro grupos de exposición. El primer grupo fue expuesto a CM por 12 a 14 días antes de la gestación y durante los primeros 17 días de la preñez. El segundo grupo estuvo expuesto a CM sólo durante los 12 a 14 días antes de la gestación. El tercer grupo estuvo expuestos a CM sólo durante los primeros 17 días de preñez. El cuarto grupo (grupo de control), fue expuesto sólo a aire filtrado. El propósito de este estudio fue probar si la exposición a CM antes de y/o durante la gestación de era más perjudicial al resultado reproductor en las ratas hembras, que la exposición durante la gestación únicamente.

En ratas expuestas a CM durante la gestación, hubo señales de toxicidad materna, caracterizada por aumento estadísticamente significativo de peso del hígado materno. Los únicos efectos fetales del CM observados fueron disminución estadísticamente significativa del peso del cuerpo fetal. No se observó incidencia significativamente aumentada de anormalidades esqueléticas o del tejido blando en los retoños.

En 1980, Bronscheine et al. [Ex. 7-224] probó algunos de los hijos de las ratas Long-Evans del estudio Hardin and Manson descrito anteriormente. Los cuatro grupos de tratamiento fueron usados para evaluar la toxicidad post natal de la exposición a CM a 4500 ppm. Las mediciones de actividad general de los grupos de crías de cinco días de nacidas no mostraron efectos relacionados con la exposición. A los 10 días de nacidos, sin embargo, se observó efectos significativos asociados con CM en ambos sexos en la prueba de actividad general. Estos efectos fueron aún aparentes en las ratas machos los 150 días de nacidos. Este estudio mostró que la exposición materna a CM antes de y/o durante la preñez alteró la manera en la cual reaccionan las crías y se adaptan a pruebas ambientales noveles hasta los 150 días de edad. Los efectos sugieren que la exposición a CM antes de, o durante la preñez puede influenciar los procesos de orientación, reactividad y/o habituación del comportamiento. No se informó cambios en el índice de crecimiento, consumo de agua y alimento a largo término, actividad de correr en la rueda o evitación.

OSHA concluyó de los estudios animales que la exposición materna a altas concentraciones de CM durante la preñez puede tener efectos adversos sobre las crías, en particular con relación a relación a los efectos de comportamiento. La Agencia ha establecido los límites de exposición basado sobre cáncer y efectos al CNS y no ha alcanzado conclusiones finales sobre este asunto.

b. Estudios en humanos. Se ha recopilado datos limitados sobre los efectos reproductores del CM en los trabajadores varones. En un estudio informado en el Occupational Safety and Health Reporter [Ex. 7-43], se halló un mayor riesgo de esterilidad en trabajadores varones expuestos a CM. En 1988, Kelly [Ex. 7-165] informó cuatro casos de oligospermia en trabajadores expuestos a CM. Este estudio fue descrito en detalle en el NPRM. Aunque el estudio proveyó alguna evidencia de un efecto del CM sobre la fertilidad masculina, las observaciones estuvieron basadas sobre un pequeño número de casos y OSHA cree que se necesita más investigación antes de que pueda obtenerse conclusiones causales sobre la toxicidad reproductora masculina del CM.

Los efectos reproductores y desarrollistas debidos a la exposición a CM en las trabajadoras también han sido estudiados. De acuerdo a la información de una traducción al inglés de un resumen de un artículo ruso por Vozovaya et al. [Ex. 7-16] los niveles detectables de CM fueron hallados en sangre, leche, tejidos embrionarios, fetales y placentarios de las madre lactantes expuestas a CM en una planta productora de goma. No se proveyó otra información en el abstracto. en un estudio por Taskinen et al. [Ex. 7-199] se observó índices aumentados de abortos espontáneos en trabajadoras de una farmacéutica expuestas a CM. Los datos de exposición no fueron informados en este estudio y no está claro qué factores confusores u otras exposiciones químicas estuvieron presentes. OSHA cree que es necesaria más investigación para evaluar el efecto potencial del CM sobre los resultados del embarazo y así no ha alcanzado una conclusión sobre este asunto.

El monóxido de carbono tiene efectos reproductores adversos en humanos. Ya que el CM es metabolizado a CO, OSHA mostró preocupación sobre los efectos reproductores adversos del CO como metabolito de CM. EPA ha revisado la literatura sobre los efectos de la exposición materna a CO en el desarrollo del feto en los Air Quality Criteria for Carbon Monoxide [Ex. 7-201]. Las exposiciones maternas muy altas a CO han resultado en la muerte fetal o del infante, o daño neurológico severo del vástago. El CO reduce la cantidad de oxígeno disponible al tejido. El feto en desarrollo es muy sensible a estos efectos. De acuerdo a Fetcher et al. [Ex. 7-200] los bajos niveles de exposición a CO en animales se ha mostrado que afecta adversamente al feto produciendo daño al CNS o reduciendo el crecimiento fetal. Estos efectos sugieren que el feto puede ser especialmente sensible a los efectos tóxicos del CM a través de su metabolismo a CO.

Según descrito anteriormente, OSHA está suficientemente preocupada por el potencial para efectos reproductores a la salud del monóxido de carbono como resultado del metabolismo del CM, que ha decidido continuar recopilando información y visitar este asunto, si se amerita.

F. Conclusión

La determinación de OSHA de que el CM es un carcinógeno ocupacional potencial estuvo basada principalmente sobre los hallazgos positivos de los bioensayos de inhalación crónica en roedores. El CM es carcinógeno a ratones de ambos sexos, produciendo neoplasmas de los pulmones e hígado. En ratas, el CM produce aumentos relacionados a dosis en tumores mamarios y aumenta el número de tumores por rata con tumores. La evidencia en roedores está apoyada hallazgos epidemiológicos de trabajadores de la producción de fibra de triacetato de celulosa y en un estudio de caso-control de individuos con cáncer cerebral astrocítico. El estudio de trabajadores de producción de fibra sugiere una asociación entre cáncer biliar y hepático y la exposición a largo término (mayor de 10 años) a CM. El estudio de caso-control indica una asociación entre el riesgo de cáncer cerebral astrocítico y la exposición ocupacional a CM. Esta evidencia está apoyada adicionalmente por los hallazgos de actividad genotóxica del CM en los sistemas celulares bacteriales y mamíferos. OSHA ha establecido el PEL TWA de ocho horas de 25 ppm principalmente para proteger a los empleados del riesgo de cáncer debido a la exposición a CM en el lugar de trabajo.

La depresión del CNS ha sido demostrada en humanos y animales a concentraciones de inhalación de CM relativamente bajas. La depresión del CNS observada en esos estudios fue relativamente ligera, aunque los efectos ocurrieron a concentraciones en el alcance del STEL de 125 ppm. OSHA cree que el STEL será protector contra la depresión del CNS para la mayoría de los empleados expuestos a CM la mayoría del tiempo, pero la Agencia está lo suficientemente preocupada sobre el potencial para efectos a la salud del CNS a concentraciones bajo el STEL y ha decidido continuar recopilando información y visitar este asunto, si se amerita.

VI. Avalúo de riesgo cuantitativo

Sumario

Después de examinar todos los datos disponibles, animales y humanos, y cualitativos y cuantitativos, OSHA ha concluido que el CM es un carcinógeno multi-especie, multisitio en varias especies de roedores y probablemente en humanos y que con mayor probabilidad actúa como uno o más metabolitos genotóxicos. La evidencia para esta conclusión es muy fuerte: existen varios bioensayos positivos con baja incidencia de trasfondo y aumentos relacionados con dosis; hay usualmente una gran cantidad de información mecanística; y hay varios estudios epidemiológicos positivos y ningún estudio epidemiológico de suficiente poder para descartar los estimados de potencia basados sobre animales.

Más aún, OSHA ha conducido un avalúo de riesgo cuantitativo basado sobre los datos de tumor de animales de mayor calidad, construyendo un modelo farmacocinético fisiológicamente basado incorporando información metabólica de roedores y animales. Ese análisis muestra un estimado final de riesgo de 3.62 muertes por 100 trabajadores ocupacionalmente expuestos a 25 ppm de CM por una vida de trabajo. [Un análisis alternativo, el cual incorporó todos los datos usados por en el análisis final principal más la asunción de que las enzimas humanas son aún menos activas al CM (según comparado a ratones), que lo predicho por el análisis principal, dio un estimado de

riesgo de 1.23 muertes por 1000]. Ambos estimados están claramente muy sobre cualquier límite superior aceptable del alcance del "riesgo significativo" definido por el Tribunal Supremo, usado por OSHA en su reglamentación previa e informada en la literatura científica/económica sobre el riesgo. El riesgo estimado en el PEL actual de 500 ppm es 126 excesos de cáncer por 1000 trabajadores; claramente, la norma de 25 ppm efectuará una reducción substancial en un riesgo muy alto. El Análisis económico final muestra que el riesgo promedio a los niveles de exposición actuales es aproximadamente 7.6 muertes por 1000 y alcanza hasta 126 por 1000; a niveles de exposición post reglamentarios (que justifican el hecho de que el nivel de acción estimulará a algunos patronos, donde sea factible, a bajar las exposiciones a bajo 25 ppm), el riesgo promedio se estima que sea 1.7 muertes por 1000 (y en ningún caso más alto que un riesgo de 3.62 por 1000 al nuevo PEL de 25 ppm)-también una reducción substancial de un riesgo altamente significativo.

Antes de la reapertura del expediente de 1955, había fuerte evidencia de apoyo a la determinación de que el CM es un carcinógeno humano, usando modelos de avalúo de riesgos basados sobre evidencia y teorías substanciales biológicamente basada: hubo dos bioensayos positivos multisitio con tendencias de dosis-respuesta y bajo trasfondo y epidemiología sugestiva sin epidemiología claramente confligente. La única pregunta era si usar una escala dosis-administrada o un modelo PBPK.

Los datos sometidos en la reapertura del expediente a finales de 1995 aclaró la identificación de riesgo y el avalúo de riesgo cuantitativo. Los estudios de actividad isoenzimática y la distribución intracelular a través de las especies fueron interpretadas por la Halogenated Solvents Industry Alliance (HSIA) para sugerir que el CM no es un carcinógeno humano. OSHA ha concluido que la interpretación de HSIA de los estudios no está apoyada por evidencia. Hay numerosos problemas metodológicos con los estudios: por ejemplo, en el experimento en el cual Graves et al. examinaron las mutaciones inducidas por CM [Ex. 123], OSHA está de acuerdo con el Dr. Douglas Bell [Ex. 126-26] en que se examinó un número de dosis y mutaciones examinados para alcanzar cualquier conclusión en relación a las diferencias en el espectro de las mutaciones entre químicos.

Más importantemente, OSHA y la mayoría de los comentaristas estuvo de acuerdo en que los datos mostraron una diferencia cuantitativa y cuantificable- entre ratones y humanos, no una infinita, cualitativa. En otras palabras, hay evidencia substancial de que los humanos y los ratones metabolizan CM similarmente, sólo a índices diferentes. El argumento cualitativo de HSIA descansa sobre dos asunciones cuestionables, ambas de las cuales están contradichas por otros datos: primero que la prueba de la rotura de hebra sencilla de DNA es infinitamente sensible-pero los investigadores ni siquiera saben si es lo suficientemente sensible para mostrar la diferencia de siete veces en actividad enzimática entre ratones y humanos que usa el principal análisis de PBPK de OSHA; y segundo, que la isoenzima humana más activa contra el CM, aunque está claramente presente en las células humanas, está localizada en una parte diferente de la célula. Esta interpretación: 1) contradice algunas creencias básicas de fisiología comparada (¿Por qué las estructuras de las células de humanos y ratones serían tan fundamentalmente diferentes?); 2) requeriría que OSHA hiciera un "análisis PBPK subcelular" para predecir riesgo-nadie ha

desarrollado, ni mencionar parametrizado ni validado, tal como un modelo; y 3) contradice otros datos sobre activación mediante preparaciones citosólicas de ratón- se ha mostrado que el CM tiene mutagenicidad aumentada en las preparaciones de células bacteriales y mamíferas cuando se usó preparaciones citosólicas de ratón para metabolizar el CM. Esto requiere metabolismo mediante GST citoplásmico (no nuclear), y para que los metabolitos sean los suficientemente estables para cruzar membranas e interactuar con DNA.

Por lo tanto, los nuevos estudios no traen dudas sobre la identificación del riesgo de CM-de hecho, debieran probablemente aumentar el nivel de preocupación porque ahora está más claro que el CM es probable que actúe mediante un mecanismo genotóxico [las pruebas en animales son más relevantes a humanos cuando hay envueltos claros agentes genotóxicos] y que existen pasajes en humanos y pueden estar concentrados en células de preocupación en cánceres humanos, tales como el epitelio del conducto biliar. OSHA señala que un estudio epidemiológico de los trabajadores de fibra de triacetato de celulosa ha mostrado un aumento estadísticamente significativo en tumores del conducto biliar [Ex. 7-260].

De la otra mano, los nuevos datos reforzaron la decisión de reforzar la decisión de OSHA para proceder con el avalúo de riesgo basado sobre PBPK y ayudaron a OSHA a incorporar los mejores datos científicos disponibles al modelo PBPK. Aquí OSHA presenta dos análisis de riesgo basados sobre PBPK, ambos de los cuales representan refinamientos substanciales sobre el avalúo de riesgo de dosis aplicada y sobre los análisis PBPK previos. El avalúo de riesgo final de OSHA incorpora toda los datos confiables-el análisis alternativo de OSHA, además de los datos en el avalúo de riesgo final, también incorpora algunos datos sugestivos/escasos hallados en nuevos estudios. Según establecido anteriormente, ambos análisis estiman el riesgo a 25 ppm muy en exceso de cualquier línea límite posible entre el riesgo significativo e insignificante.

Ambos análisis PBPK de OSHA hicieron dos avances periciales: 1) el uso de simulación Monte Carlo no independiente es una técnica de computación bien desarrollada que permite al modelador tomar estimados de incertidumbre en cada una de las variables principales en un modelo complejo y generar un estimado cuantitativo de la incertidumbre total en el resultado. Otros han usado la simulación Monte Carlo en modelado PBPK, pero OSHA añadió información sobre la estructura covariante de todos los parámetros, de modo que el estimado de incertidumbre no estuviera parcializado (exagerado, probablemente), asumiendo incorrectamente que todas las variables pudieran estar simultáneamente en sus valores más bajos o más altos; y 2) el uso de análisis Bayesian-esto permite distribuciones de incertidumbre a un mejor estimado (limitado), intercotejándolos contra otros datos independientemente recopilados, en vez de simplemente adivinar cuán grandes sean las incertidumbres y no refinar los estimados según corre el modelo.

Ambos de estos avances hacen posible que OSHA consiga un mejor balance entre dos extremos insatisfactorios-a) la sobreconfianza extrema de usar estimados para cada variable que no permita para alguna incertidumbre-o b) la extrema "bajoconfianza" de asumir que todas las incertidumbres

son independientes unas de otras y otros datos de laboratorio. El resultado es un análisis que dice lo que la ciencia sabe y lo que no sabe sobre la relación entre concentraciones ambientales y medida de dosis relevante putativa (concentración de metabolitos de GST en el órgano blanco), en ratones y humanos.

Nuevamente, el avalúo de riesgo final de OSHA considera la muy limitada base de datos humanos sobre GST-0 actividad (un total de 39 muestras de hígado y cinco muestras de pulmón), como útil, pero insuficiente para descartar la asunción "alométrica" tradicional (la asunción bien validada de que, como regla general, la escala de parámetros metabólicos proporcional a una función del peso del cuerpo del animal). El análisis alternativo de OSHA acepta los datos humanos limitados como valor nominal para extrapolar sin usar alometría. OSHA ha concluido que el principal análisis está mejor apoyado por la evidencia disponible que el análisis alternativo, pero ambos resultan en riesgos significativo. Una advertencia importante es que ambos modelos son estrictamente aplicables a humanos que sean fisiológicamente similares a los seis sujetos analizados por Dow (véase la discusión más adelante en este documento para una explicación más completa). Ya que la población de 200, 000 trabajadores será mucho más heterogénea que la de los seis trabajadores, consideramos estos estimados como "sobreconfiados"-algunos trabajadores expuestos a 25 ppm tendrán riesgos más altos de 3.6 por 1000 (aunque algunos pueden tener riesgos más bajos también).

Introducción

OSHA realiza avalúo de riesgo cuantitativo, cuando la información lo permite, para ayudar a determinar el Límite de Exposición Permisible (PEL) para sustancias tóxicas (contingente en la determinación de factibilidad). El primer paso de evaluar riesgos a la salud humana es la identificación de riesgos. Este primer paso resulta en la determinación de que una exposición cause, sea probable que cause, o sea improbable o incapaz de causar, uno o más efectos adversos a la salud en los trabajadores. Esta identificación también muestra qué estudios tienen datos que permitirían la estimación cuantitativa de riesgo.

Si hay estudios disponibles que contengan información en relación a la cantidad de exposición y enfermedad, el modelado matemático permite la extrapolación de la información en el estudio a las condiciones de preocupación en el lugar de trabajo. OSHA usa estos estimados de riesgo para determinar si la exposición resulta en riesgo significativo, y si las normas consideradas por OSHA reducen substancialmente el riesgo.

Esta sección describe la evidencia del expediente recibida durante la reglamentación pública concerniente al avalúo de riesgo cuantitativo y a las razones que OSHA ha mantenido o modificado su opinión de la propuesta. En las siguientes secciones, la evidencia de apoyo y que causa dudas sobre la hipótesis de que el CM es un probable carcinógeno (los asuntos de "Identificación de riesgo") está discutida primero. Luego se discute los resultados de avalúo de riesgo cuantitativo conducidos para estimar la potencia de carcinogenicidad del CM.

A. Identificación de riesgo de cloruro de metileno

La evidencia de animales y humanos resumida en la sección de efectos a la salud indica que el CM puede causar cáncer, efectos cardíacos, daño al sistema nervioso central y otros efectos a la salud. Según descrito en el NPRM, el avalúo de riesgo cuantitativo preliminar estuvo basado sobre cáncer y datos de bioensayos en roedores para la cuantificación del riesgo. En 1986, el National Toxicology Program (NTP), concluyó que los datos de bioensayos sobre ratones proveen "clara evidencia" de carcinogénesis en los ratones machos y hembras, basado sobre tumores del hígado y pulmones. El NTP también determinó que los tumores mamarios en ratas observados en los bioensayos proveyó clara evidencia de carcinogénesis en las ratas hembras y alguna evidencia de carcinogénesis en las ratas machos. Esta evidencia de cáncer en múltiples especies y en ambos sexos es subyacente a la preocupación de CM como un carcinógeno potencial humano. Sobre las bases de estos estudios, IARC ha clasificado el CM como un carcinógeno B2, EPA ha clasificado el CM como un carcinógeno B2 y NIOSH ha clasificado el CM como un carcinógeno ocupacional potencial, y OSHA concurre con estos avalúos.

Los bioensayos con animales son una herramienta crítica en la determinación del riesgo potencial de una sustancia para humanos. Virtualmente todas las sustancias tóxicas que se ha determinado que son carcinogénicas en humanos también son carcinogénicas en animales de laboratorio. Aunque es posible que una sustancia pueda ser carcinógena en una especie de laboratorio, pero no en humanos, es razonable sospechar que las sustancias que causan cáncer en múltiples especies animales, pero no en humanos. Por lo tanto, en ausencia de estudios epidemiológicos negativos de suficiente peso, o estudios mecanísticos que demuestren que el mecanismo carcinogénico de acción de una sustancia es irrelevante a humanos, OSHA y otras agencias federales confían en bioensayos bien conducidos y de alta calidad como la principal base para su identificación de riesgo y avalúo de riesgo. Este es el caso con el CM.

Durante esta reglamentación, algunos comentaristas han apoyado y otros han cuestionado la identificación de riesgo de CM como un carcinógeno humano potencial. Más recientemente, algunos comentaristas cuestionaron la relevancia de los datos de bioensayos con ratones para extrapolarse a riesgos de cáncer humano. Aunque estos asuntos fueron traídos por algunos participantes anteriormente en el proceso de la reglamentación, fueron los más cuidadosamente explorados en conexión con la información recibida por la Agencia a finales de 1995. El 24 de octubre de 1995, OSHA reabrió el expediente de CM para recibir comentarios sobre varios estudios sometidos a la Agencia por la Halogenated Solvents Industry Alliance (HSIA), pertinentes al mecanismo de acción de la carcinogénesis en ratones y las implicaciones de estos estudios para estimar riesgos humanos. El expediente cerró el 29 de noviembre de 1995, pero fue reabierto para dar al público oportunidad adicional para comentar sobre los estudios sometidos. El expediente luego cerró el 29 de diciembre de 1995. Se recibió y revisó 37 comentarios sobre este tópico como parte de esta reglamentación.

Los papeles sometidos por HSIA consistieron en una carta de presentación [Ex. 117], una revisión de la investigación auspiciada [Ex. 118] y siete estudios de investigación sobre el mecanismo de carcinogénesis del CM [Ex. 119-124A]. La hipótesis bajo investigación en estos siete estudios fue que los pasajes del metabolismo de CM y el mecanismo de carcinogénesis en el ratón representó una situación única que no hubiera tenido lugar en humanos, haciendo al ratón inapropiado como la base para la extrapolación de riesgos de cáncer en humanos. Los estudios específicos están descritos brevemente aquí y los comentarios recibidos durante la reapertura del expediente de reglamentación están descritos brevemente aquí y los comentarios recibidos durante la reapertura del expediente de reglamentación están discutidos en detalle a continuación.

1. Sumario de estudios sometidos por HSIA

Exhibit 119 "Cloruro de Metileno: un estudio de inhalación para investigar la toxicidad en los pulmones del ratón usando técnicas morfológicas, bioquímicas y cultivo de célula Clara," J.R. Foster, T. Green, L.L. Smith, S. Tittensor y Wyatt, Toxicology 91 (1994) 221-234.

Este estudio investigó el rol potencial del CM como un carcinógeno pulmonar en ratones via mecanismo no genotóxico y de la célula Clara como la célula de origen en cáncer pulmonar en el ratón. La hipótesis fue que el CM actúa específicamente para producir toxicidad (vacuolización), en células Clara que lleva a la proliferación de células y a la producción de tumores pulmonares en el ratón. Los autores investigaron la toxicidad del CM en células bronquioloares Clara midiendo la producción de vacuolos después de la exposición a CM. Los investigadores también midieron la síntesis de DNA en las células Clara aisladas de los ratones expuestos a CM como una medida de proliferación celular.

Los autores observaron una vacuolización transitoria de células bronquioloares Clara en ratones expuestos a 2000 y 4000 ppm de CM, pero no en ratones expuestos a 0, 125, 250, 500 o 1000 ppm CM. Cuando el pasaje de oxidasa de función mixta (MFO), fue inhibido, la vacuolización de célula bronquiolar observada después de la exposición a 2000 y 4000 ppm de CM fue reducida. La inhibición del pasaje de glutatión S-transferasa (GST), no tuvieron efecto sobre la vacuolización de célula Clara. Los investigadores también hallaron que la exposición a ratones a 1000 ppm de CM o mayor por seis horas indujo un aumento en síntesis de DNA en células Clara cultivadas *in vitro* de animales expuestos.

Las células Clara están presentes en ratones, ratas y humanos, pero parecen ser más abundantes en ratones que en otras especies. Las células Clara contienen enzimas para los pasajes de MFO y glutatión S-transferasa (GST) del metabolismo de CM. De acuerdo con los autores, los resultados de este estudio sugieren que el metabolismo de CM via el pasaje MFO induce a una toxicidad transitoria en las células Clara y un aumento transitorio en síntesis de DNA.

Exhibit 120 "Daño al DNA inducido por Cloruro de metileno: una comparación interespecie ,"
R.J. Graves, C. Coutts y T. Green, *Carcinogénesis*, vol. 16 no. 8 pp. 1919-1926, 1995.

Este estudio investigó el rol del CM como un carcinógeno de ratón via un mecanismo de acción genotóxico. La hipótesis bajo investigación fue que el CM es metabolizado a un carcinógeno genotóxico via el pasaje GST a diferentes extensiones en diferentes especies y que la expresión de esta genotoxicidad se correlaciona al riesgo de desarrollar cáncer a través de las especies y que la expresión de esta genotoxicidad se correlaciona con el riesgo de desarrollar cáncer a través de las especies. Los autores usaron la producción de roturas de DNA de hebra sencilla (ss) como medida de genotoxicidad. Los investigadores midieron las roturas del DNA en células pulmonares y hepáticas de ratones, ratas, cricetos y humanos. Ellos observaron roturas de DNA ss en células pulmonares de ratón, después de la exposición *in vivo* a 2000-8000 ppm CM por seis horas y en células pulmonares de ratón después de la exposición a 2000-6000 ppm de CM. La reducción de glutathione en el hígado (después de la administración de butionina sulfoximina) redujo la cantidad de roturas de ss observadas. No se observó aumento en roturas de hebras ss en las células Clara aisladas de los ratones expuestos a CM *in vivo*. Sin embargo, en experimentos en células Clara aisladas de ratones, los autores observaron aumentos en roturas de ss de DNA en células expuestas a concentraciones de CM de 5 mM y más altas.

No se detectó roturas de ss sobre los niveles de control en el hígado de las ratas después de la exposición a 4000 ppm por seis horas o en pulmones de ratas por tres horas. Tampoco se detectó aumentos de rotura de ss en células hepáticas de cricetos y humanos después de la exposición *in vitro* a concentraciones de hasta 90 y 120 mM.

En células ováricas de cricetos chinos (CHO), el cytosol hepático de ratón mas CM (que contiene enzimas GST), también indujo roturas de ss, mientras que la incubación de las células CHO con CM en la presencia de microsomas hepáticos de ratón (que contienen las enzimas MFO), no aumentó las roturas de ss.

Los resultados sugieren que las células hepáticas y pulmonares son más susceptibles a las roturas de ss inducidas por CM que las células de las ratas, ratones o humanos. Asumiendo que las roturas de ss sean una substitución relevante para carcinogenicidad, los autores infieren de este estudio que los humanos, ratas y cricetos son insensibles al cáncer hepático inducido por CM, porque estas especies carecen de actividad metabólica GST de alto nivel hallada en las células hepáticas del ratón y las células Clara pulmonares.

Exhibit 121 "Aislación de dos theta glutathione S-transferasa activa con cloruro de metileno,"
G.W. Mainwaring, J.Nash y T. Green, *Zeneca Central Toxicology Laboratory*, 1995.

Este estudio fue conducido para caracterizar los resultados de isozimas GST de ratón responsables del metabolismo de CM. Los resultados de este trabajo pudieran ser usados para explorar la hipótesis de que una isozima GST particular fue responsable de metabolizar CM para el metabolito carcinogénico y de que hubiera concentraciones diferentes de esta enzima a través de las especies.

Los investigadores usaron una variedad de métodos de cromatografía para aislar dos glutathione S-transferasa (MT-1 y MT-2, también conocido como T1-1* y T2-2*, respectivamente), el cual metaboliza CM, comparando la actividad de enzima observada con la descrita en ratas. Las ratas se halló previamente que tenían dos isómeros GST en la clase tetha (GST 5-5 y GST 12-12), los cuales metabolizaron CM. Las enzimas MT-1 y MT-2 se halló que están estrechamente relacionadas a la rata GST 5-5 y 12-12 respectivamente, y la actividad específica del ratón MT-2 se halló ser similar a la rata GST 5-5. La GST 12-12 y MT-2 se halló que son extremadamente lábiles durante la purificación y así las actividades específicas de esas isozimas no han sido medidas.

Los resultados de este estudio sugieren la concentración de enzimas GST tetha similares en secuencia de aminoácidos y en actividad específica (GST 5-5 y MT-1). Los autores postularon que la mayor actividad de conjugación vista en ratones en otros estudios es "probablemente debida a la diferencia en expresión de la enzima o a una contribución de MT-2" [Ex. 121].

Exhibit 122 "Metabolismo mediado de glutathione S-transferasa de hígado de ratón de cloruro de metileno a un mutágeno en el ensayo CHO/HPRT," R.J. Graves y T. Green, Zeneca Central Toxicology Laboratory, 1995.

Este estudio investigó la mutagenicidad del CM como mecanismo de acción carcinogénica potencial. Los propósitos de este estudio fueron aclarar la capacidad del CM para actuar como mutágeno, porque los estudios en sistemas mamíferos han rendido resultados mixtos en relación a la mutagenicidad del CM y para caracterizar más completamente el metabolito implícitamente responsable de la mutagenicidad del CM comparando los resultados a formaldehído (un metabolito de CM mediante el pasaje GST). La mutagenicidad fue medida evaluando células CHO *in vitro* para mutaciones en el sitio HPRT de DNA. Las roturas de ss de DNA también fueron monitoreadas. Las células fueron expuestas en cultivo a metabolitos citosol de CM de ratón (lo que incluye enzimas metabólicas para GST pero no el pasaje MFO), formaldehído (uno de los metabolitos GST del CM), o 1,2-dibromoetano (1,2-DBE) (una genotoxina de referencia).

Usando técnicas estándar, los metabolitos GST del CM se mostró que son débilmente mutagénicos usando el avalúo CHO/HPRT. El formaldehído también se determinó ser débilmente mutagénico en este avalúo, pero el efecto no fue tan grande como con los metabolitos GST de CM. 1,2-DBE, según esperado, mostró una potente respuesta mutagénica. La mutagenicidad de los metabolitos GST del CM y formaldehído fue aumentada cuando la aumentó la densidad celular, las células fueron expuestas en suspensión en lugar de según adheridas a cultivos y la concentración de citosol fue optimizada.

Los metabolitos citosol hepáticos se observó que aumentan las roturas de ss de DNA en las células CHO expuestas en suspensión, pero causaron sólo aumentos marginales en los eslabones cruzados de proteína DNA. También se vió ligeros aumentos en la rotura de ss de DNA con exposición ya fuera a CM solo, o a la fracción citosol sola.

Basado sobre una comparación de los efectos mutagénicos de los tres compuestos, particularmente sobre la falta de eslabonado cruzado de proteína DNA inducido por CM, los autores concluyeron que el formaldehído no tiene un rol mayor en la mutagenicidad del CM. De conformidad, los investigadores vieron los resultados de este estudio como que apoyan la hipótesis de que las roturas de ss de DNA inducidas por CM y las mutaciones de DNA resultantes son causadas por la interacción de la S-clorometil-glutathione (formada por el pasaje GST), con DNA.

Exhibit 123 "Análisis de secuencia de DNA de mutaciones HPRT inducidas por cloruro de metileno en células CHO: comparación con el espectro de mutaciones obtenido para 1,2-dibromoetano y formaldehído," R.J. Graves, P Trueman, S. Jones y T. Green, Zeneca Central Toxicology Laboratory, 1995.

El propósito de este estudio fue describir los tipos de mutaciones inducidas por CM para caracterizar subsiguientemente el metabolito GST con probabilidad de causar mutaciones de CM y por lo tanto, quizá sea responsable de la carcinogenicidad del CM en el ratón. El espectro de mutaciones en el sitio HPRT de DNA de CHO inducidas por CM mas citosol hepático de ratón fue comparado a las mutaciones inducidas por formaldehído (un metabolito GST de CM), o 1,2-dibromoetano (1,2-DBE, una genotoxina de referencia).

Los resultados fueron expresados como análisis de secuencia de 11 mutaciones inducidas por CM y 13 mutaciones inducidas por 1,2-DBE. Al comparar la distribución de tipos de mutaciones, los resultados sugirieron a los investigadores que el daño al DNA inducido por formaldehído puede contribuir a la mutagenicidad del CM, pero que la mayoría de las mutaciones fueron derivadas de otros tipos de daño al DNA, probablemente via una interacción de S-clorometilglutathione con DNA. Los investigadores señalaron que un conjugado de glutathione también representa un papel en la mutagenicidad de 1,2 DBE. Los aumentos sobre la frecuencia de mutación de trasfondo detectados a través de este estudio fueron 24.7 veces para 1,2-DBE, 4.7 veces para formaldehído y 8 veces para CM.

Exhibit 124 "La distribución de glutathione S-transferasa 5-5 en los pulmones e hígado de ratones, ratas y humanos" [Comunicación preliminar, T. Green, 1995].

Exhibit 124A "La distribución de glutathione S-transferasa clase tetha en el hígado de ratón, rata y humano. "G.W. Mainwaring, S.M. Williams, J.R. Foster y T. Green, 1995.

La comunicación preliminar [Ex. 124] y el informe no publicado que siguió [Ex. 124A] resumieron los resultados de un estudio de comparación de la distribución inter e intracelular del RNA mensajero (mRNA), para una isozima glutathione S-transferasa (GST) que metaboliza CM en los pulmones e hígado de ratones, ratas y humanos. El propósito de los experimentos resumidos en estos informes fue describir la distribución del mRNA para la isozima GST tetha que se cree que sea responsable del metabolismo de CM a un metabolito carcinogénico en diferentes

especies. Los investigadores creyeron que las diferencias en distribución del mRNA para esta isozima se correlacionaría con las diferencias en distribución (y actividad) de la isozima misma, y pudiera explicar las diferencias en las sensibilidades de las especies a la carcinogenicidad del CM.

La distribución de GST theta mRNA fue visualizada usando sondas anti-sentido de oligonucleótidos de DNA complementaria a las secuencias de nucleótidos para las isozimas GST theta. Esta técnica es usada para visualizar la codificación de mRNA transcrita del DNA que contiene el gene para la proteína específica. Después de la transcripción, el mRNA es transportado a la secuencia de aminoácidos que se vuelve la proteína específica (en este caso, la isozima GST theta). La proteína terminada migra entonces a su sitio final de actividad final dentro de la célula. La localización del mRNA no corresponde a la localización de la proteína específica.

Los resultados del estudio mostraron que el mRNA pudiera hallarse en los pulmones e hígado de las tres especies. Las células hepáticas del ratón (particularmente los nucleolos) y las células pulmonares de los ratones parecieron (de fotomicrografías mostradas en el artículo), manchar más fuertemente para el mRNA GST que las células pulmonares o hepáticas de ratas o humanos. Aunque la cantidad de mRNA específica de sitio no fue cuantificada en este estudio, los autores interpretaron las fotografías como que sugieren que " * * * los tejidos de ratón están teñidos mucho más fuertemente que las secciones de rata o humano." Basado sobre la distribución intracelular e intercelular del GST mRNA, los autores declararon:

Los hallazgos más significativos son la presencia de muy altas concentraciones de GST 5-5 mRNA en células específicas y nucleolos de hígado y pulmones de ratón. El metabolismo del cloruro de metileno a índices elevados y dentro de los nucleolos a un conjugado glutathione altamente inestable se cree que facilite la alkylation del DNA por este metabolito. La falta de concentraciones de GST 5-5 altas o nucleares en tejido humano o de rata provee explicación de la falta de genotoxicidad en estas especies. [Ex. 124]

En la carta de submisión de estos estudios resumidos anteriormente a OSHA, HSLA caracterizó los estudios como sigue:

Esta investigación, que ahora está completa, muestra que los ratones B6C3F1 * * * son únicamente sensibles a altos niveles de exposición a cáncer pulmonar y hepático inducido por cloruro de metileno y que otras especies, incluyendo a los humanos, no tienen riesgo similar. [Ex. 117]

Continuaron para concluir que:

Como resultado de este programa de investigación, parece que no hay condiciones previsibles de la exposición humana en las cuales los efectos carcinogénicos vistos en ratones se esperaría que ocurriera en humanos * * * El avalúo de riesgo que es la base para la norma de cloruro de metileno, que a su vez está basado sobre la incidencia aumentada de tumores pulmonares y hepáticos observada en el bioensayo de ratón, deben descartarse a favor de datos científicos que sean relevantes al riesgo humano.

En respuesta a la petición por HSIA, OSHA ha revisado la identificación de riesgo de cáncer del CM basado sobre toda la evidencia en el expediente de CM, con énfasis particular sobre la validez de la conclusión establecida inmediatamente antes. La revisión se presenta a continuación.

2. Carcinogénesis del cloruro de metileno

a. Evidencia en animales. Se ha conducido varios bioensayos de CM a largo plazo y están resumidos en la sección de Efectos a la salud. Esto incluye estudios los cuales la ruta de exposición fue la inhalación [Burek et al., Ex. 4-25, 4-35] y dos estudios en los cuales la ruta de exposición fue el agua de beber [National Coffee Association Exs. 7-30, 3-31]. Para garantizar la consideración completa de los datos, OSHA analizó en su avalúo de preliminar todas las series de datos que mostraron una incidencia elevada en tumores en un grupo expuesto a CM, comparado a controles, ya fuera o no la elevación de respuesta de tumores estadísticamente significativas. Este análisis y las series de datos usados fueron descritos en detalle en el NPRM.

En el bioensayo de NTP [Ex. 4-35], se expuso a grupos de 50 ratones B6C3F1 de cada sexo mediante inhalación a 0, 2000 o 4000 ppm de CM. Se expuso a grupos de 50 ratas F344/N de ocho semanas de cada sexo a CM a concentraciones de 0, 1000, 2000 o 4000 ppm. Las exposiciones por inhalación fueron administradas seis horas al día, cinco días a la semana por 102 semanas. Se proveyó alimento a los animales *ad libitum*, excepto durante los períodos de exposición, mientras que el agua estuvo disponible en todo tiempo mediante un sistema aguador automático. Todos los animales fueron observados dos veces al día para mortalidad y los animales moribundos fueron sacrificados. Se realizó exámenes clínicos una vez en semana por 3.5 meses, luego dos veces al mes por 4.5 meses y una vez al mes a partir de entonces. Cada animal fue también pesado semanalmente por 12 semanas, luego mensualmente hasta al conclusión del estudio a las 102 semanas. Todos los animales fueron necropsiados e histológicamente examinados. Se observó que tres diferentes lesiones neoplásticas tuvieron incidencia significativamente aumentada sobre los controles: adenomas y carcinomas de los pulmones en ratones machos y hembras, adenomas y carcinomas del hígado en ratones machos y hembras y fibroadenomas de las glándulas mamarias y fibromas en las ratas machos y hembras.

HSIA y otros arguyeron que los tumores benignos, especialmente los tumores mamarios en las ratas, no debieran contarse como una respuesta carcinogénica. El NTP ha tratado el asunto en su Informe Técnico [Ex.4-35] y ha concluido que los tumores benignos mamarios observados en las ratas hembras F344 son "clara evidencia" de carcinogenicidad y señaló que tales tumores pueden proceder a la malignidad. OSHA está de acuerdo con esta determinación y ha considerado los tumores mamarios en ratas como parte de su identificación de riesgo de cáncer para CM. Sin embargo, el avalúo de riesgo cuantitativo de OSHA no considera las respuestas de tumores mamarios en ratas.

OSHA cree que los estudios NTP proveen la evidencia más fuerte de carcinogenicidad de CM en animales. Muchos comentaristas y participantes en la vista [Exs. 19-46, 7-128, 7-126, 25-E, 126-11, 126-12, 126-16 y otros], apoyaron el uso del estudio de ratón como la base para avalúo de

riesgo cuantitativo. Hay varias razones para esto descritas en la propuesta y antes en este documento. Resumiendo, el estudio NTP usaron procedimientos de operación estándar bien establecidos que son generalmente considerados como predictor de una respuesta carcinogénica potencial en humanos. Este estudio también replicado por un segundo bioensayo parcial, conducido por NTP, en los cuales grupos de ratones hembras fueron expuestos a 2000 ppm de CM por dos años. Se observó aumentos estadísticamente significativos en tumores alveolares/bronquiales y hepatocelulares. [Ex. 27].

Antes de la reapertura de 1995 del expediente, algunos comentaristas habían traído argumentos específicos sobre el porqué un estudio de ratón pudiera no precedir una respuesta carcinogénica humana al CM. El Sr. Krenson de Besway Systems [Tr. 397, 9/17/92] objetó a que OSHA usara el estudio de ratón de NTP como las bases para establecer los PELs para CM. El creyó que el ratón era irrelevante al riesgo humano porque las dosis usadas eran "extremadamente altas" y él creyó que las pruebas conducidas en ratas, cricetos y las investigaciones epidemiológicas en humanos no mostraron "prueba concluyente de cáncer en seres humanos." OSHA está en desacuerdo con la conclusión del Sr. Krenson. En general, las altas dosis en los bioensayos de roedores son apropiadas para obtener una respuesta debida a las limitaciones prácticas sobre el número de animales que puede ser usado en un estudio. En CM, no se observó toxicidad aguda a los niveles usados en el estudio, lo que es un indicio de que las dosis no eran demasiado altas. El uso de altas dosis en estudios de bioensayo es común y su necesidad práctica ha sido afirmada por numerosos cuerpos expertos, incluyendo varios comités de la National Academy of Sciences. Además para cada carcinógeno humano conocido, se obtuvo los resultados positivos a altas dosis de roedores. También, la comparaciones cuantitativas, según conducidas por Allen and Cramp en 1988, demostraron que, en general, las observaciones de potencia de cáncer de los estudios epidemiológicos están de acuerdo con los estimados de potencia derivados de los datos de bioensayos de roedores. En el caso de CM, los tumores en exceso significativo fueron observados en ratones después de la exposición sólo 2000 ppm, o sólo cuatro veces el antiguo PEL de 500 ppm (TWA de ocho horas), y el exceso en tumores fue visto en ratas a 4000 ppm. Este nivel está dentro del alcance de las exposiciones humanas experimentadas en los escenarios ocupacionales. Ciertamente, las exposiciones más bajas que muestran efectos substanciales no fueron "extremadamente altas" en relación al límite de exposición, según adujo el Sr. Krenson.

LA HSIA y varios otros [Exs. 117, 126-1, 126-3, 126-5, 126-6, 126-8, 126-10, 126-13, 126-20, 126-21, 126-29), también objetaron al uso de datos sobre ratones como la base para el avalúo del riesgo humano, basado sobre el mecanismo de los estudios de acción sometidos a la Agencia por HSIA el 6 de diciembre de 1995. El análisis de OSHA de los estudios individuales sigue, pero en general, la Agencia ha determinado que los datos sobre cáncer de ratón son apropiados para el avalúo de los riesgos de cáncer a humanos (aunque, según discutido más adelante en esta sección, OSHA ha hecho uso excesivo de los datos sometidos para modificar los estimados de riesgos derivados del modelo de ratón).

b. *Evidencia pertinente a los mecanismos de acción del cloruro de metileno.* Varias líneas de evidencia se relacionan al mecanismo de carcinogénesis del CM. Los asuntos discutidos en los estudios por HSLA y los comentarios subsiguientes pueden derivarse a los pertinentes a genotoxicidad, aquellos que discuten modelos de acción no genotóxica potencial y aquellos relacionados al metabolismo enzimático del CM. Aunque algunos comentarios traslapan estas divisiones, esta organización es usada para en esta discusión para simplificar la consideración de este asunto.

(1) *Genotoxicidad.* No se ha demostrado concluyentemente que el CM o sus metabolitos actúen como mediante un mecanismo genotóxico en ratones y ratas. Los aductos específicos de DNA, que están entre la evidencia más fuerte de genotoxicidad directa, no han sido identificados de la exposición a CM. Sin embargo, se ha acumulado evidencia de que el CM es probable que sea carcinogénico a través de un mecanismo de acción genotóxico. Por ejemplo, se ha demostrado el cruce eslabonado de proteína de DNA en hígado de ratón [Ex. 21-16], aumentos en la síntesis de DNA no programada en pulmones de ratón [Ex. 126-25] y se ha observado otra evidencia de interacción de metabólica del CM con DNA de mamífero (tal como aumento en roturas de ss de DNA). No es necesario que una sustancia se enlace covalentemente con DNA para actuar vía un mecanismo genotóxico, aunque la evidencia de enlace covalente es un fuerte indicio de genotoxicidad. En el caso del CM, aunque los metabolitos reactivos se presume que ejerzan un efecto genotóxico mediante el enlace con DNA, aún no se ha identificado aductores metabolito-DNA del CM. Los aductores de RNA han sido identificados después de la exposición a CM, lo que apoya la hipótesis de que el CM actúa como un mecanismo genotóxico. Los aductores específicos de DNA tampoco han sido identificados para otros carcinógenos que se presume que actúen vía mecanismo genotóxico.

Además, según discutido en la sección de Efectos a la salud, se ha hallado que el CM es mutagénico en sistemas bacteriales, levaduras *Drosophila* y mamíferos; asociado a aberraciones cromosomales en células CHO; y asociado con intercambio de cromátidas hermanas en los sistemas de cultivo de células de mamíferos, tales como células CHO y V79.

Las investigaciones del papel de los metabolitos en el pasaje de GEST en la mutagenicidad bacteriana del CM halló cepas deficientes de glutathione de *Salmonella typhimurium*, las mutaciones reducidas por CM fueron reducidas [Ex. L107].

Los índices de mutaciones fueron reducidos a lo normal cuando las bacterias fueron suplementadas con glutathione exógeno. Este estudio apoya la hipótesis de que el CM puede actuar como carcinógeno genotóxico vía sus metabolitos GEST, aunque un estudio de diseño similar por Dillon et al. [Ex. 21-89], no duplican estos resultados.

(i) *Mutaciones inducidas por CM.* Los estudios sobre el mecanismo de CM de carcinogénesis incluyeron a dos estudios sobre las mutaciones inducidas por CM en el estudio de CHO/hypoxanthine phosphoribosyl transferasa (HPRT). En el estudio de 1995 por Graves et al.

[Ex. 122], los investigadores compararon las mutaciones inducidas por CM con aquellas inducidas por formaldehído y 1,2 dibromoetano. Los autores caracterizaron los resultados de los estudios como sigue:

Usando estudios de CHO/HPRT hemos mostrado que el CM es metabolizado a un mutágeno por cystosol hepático en una reacción que depende de GEST y GSH. La mutagenicidad fue aumentada exponiendo las células a alta densidad en suspensión en vez de como cultivos adheridos, lo que es consistente con la corta vida de los metabolitos críticos.

Los autores también observaron que las mutaciones inducidas por CM estuvieron asociadas con un aumento en roturas de ss de DNA vistas en otros tipos de células están asociadas con daño al DNA que puede llevar a mutación."

Los autores también observaron que las mutaciones inducidas por CM estuvieron asociadas con un aumento en roturas de ss de DNA. Ellos comentaron: "Los resultados sugieren que las roturas de ss de DNA inducidas por CM vistos en otros tipos de células están asociados con daño al DNA que puede llevar a mutación."

En un seguimiento al estudio CHO/HPRT, Graves et al, [Ex. 123] condujeron un análisis de secuencia de mutaciones HPRT en células CHO, comparando el espectro de mutaciones inducidas por CM con aquellas inducidas por 1,2-dibromoetano o formaldehído. Los investigadores analizaron 28 mutaciones HPRT: 13 de experimentos con dibromoetano, 6 de experimentos con formaldehído y 11 de experimentos con CM. Los autores caracterizaron sus resultados como sigue:

Todos los compuestos principalmente mutaciones punto, con un pequeño número de inserciones y eliminaciones. * * * Los resultados de secuencias de mutaciones para CM sugieren que el formaldehído también puede tener un papel en la mutagénesis del CM, aunque la mayoría de las mutaciones surgen de otros tipos de daño al DNA, probablemente aductores de DNA formados por la reacción de S-clorometil glutathione, con DNA.

El Dr. Douglas A. Bell de NIEHS [Ex. 126-26] tenía comentarios específicos en relación al estudio sobre los espectros de mutación [Ex. 123]. El declaró:

Este experimento es extremadamente débil, científicamente y de calidad impublicable. Es improbable que un experimento tan ingenuo pudiera detectar diferencias en espectros entre los diferentes químicos probados. Para probar la hipótesis de que hay mutaciones específicas de químicos requiere el análisis de cientos de mutantes a diferentes dosis. Esta prueba no contiene información útil para avalúo de riesgo.

OSHA está de acuerdo con el Dr. Bell en que hay serios problemas metodológicos con el estudio. La Agencia también está de acuerdo con el Dr. Bell en que la información importante en estos dos estudios es que el CM aumenta la frecuencia de las mutaciones, mostrando un claro efecto genotóxico.

(ii) *Roturas de DNA de hebra sencilla.* En un estudio de 1995, Graves et al. [Ex. 120] investigó el papel de la exposición a CM en el desarrollo de roturas de ss de DNA de hebra sencilla en cultivos de células de los pulmones e hígado de ratones y ratas y en cricetos y humanos. Los autores observaron un aumento transitorio relacionado con dosis en roturas de ss de DNA en hepatocitos de ratón después de la exposición de inhalación a CM. No se observó aumento en roturas de ss de DNA en hígado y pulmones cuando se administró el disminuidor de glutathione a ratones inmediatamente antes de la exposición a CM.

En hepatocitos de ratas y ratones incubados con CM, los autores hallaron aumentos en roturas de ss, pero no aumentos en roturas de ss en los hepatocitos de cricetos y humanos expuestos fueron observados. No se observó aumento en el daño del DNA en las células expuestas a CM más microsomas de hígado de ratón, mientras que el citosol hepático de ratón indujo roturas de DNA detectables.

Los autores caracterizaron sus hallazgos en los pulmones como sigue:

Aquí mostramos que las células Clara son también sensibles a las roturas de ss de DNA y que los metabolitos que dañan el DNA están derivados del pasaje GEST. * * * En general, estos hallazgos apoyan la propuesta de que las células Clara son las células de origen de los tumores pulmonares inducidos por CM.

Para cáncer del hígado, estos investigadores concluyeron:

Estos estudios sugieren que los humanos (y las ratas y los cricetos), son insensibles a cáncer hepático inducido por CM.

Los comentarios trajeron asuntos sobre la relevancia y utilidad de las roturas de ss de DNA al evaluar la genotoxicidad del CM. El Dr. Karl T. Kelsey [Ex. 126-34] y la Dra. Miriam Poirier [Ex. 126-37], trajeron preocupaciones sobre la sensibilidad del estudio de roturas de ss de DNA para detectar los efectos genotóxicos.

Específicamente, el Dr. Kelsey declaró:

Al revisar la literatura, parece caer peso considerable sobre la medida de roturas de hebra sencilla de DNA. Tengo serias preocupaciones sobre este estudio. Es bien conocido que el estudio es extraordinariamente difícil de estandarizar y es sensible sólo a dosis muy altas de compuestos genotóxicos. Estos datos, por lo tanto, ciertamente no son competentes; persuadir a cualquier científico competente independiente de su relevancia a humanos sería difícil.

La Dra. Poirier se mostró preocupado por la sensibilidad del estudio de roturas de hebra sencilla de DNA a carcinogénesis. Ella comentó que las roturas de ss de DNA y la mutagenicidad son indicadores secundarios de daño al DNA. Ella indicó que una mejor medida de genotoxicidad sería la formación de aductos de DNA. Ella indicó que una mejor medida de genotoxicidad sería la formación de aductos de Dna. El Dr. Errol Zeiger [Ex. 126-28] de NIEHS estuvo de acuerdo, declarando:

Si el mecanismo de carcinogenicidad es a través de un complejo alkylador de S-clorometil GSH, debe haber evidencia de aductos de DNA *in vitro* e *in vivo*.

OSHA está de acuerdo en que los aductos de DNA son fuerte evidencia de genotoxicidad y que las roturas de ss de DNA y mutagenicidad no son tan específicas o relevantes como indicadores de un mecanismo genotóxico de acción. Sin embargo, la Agencia ha determinado que, aún en ausencia de aductos de DNA específicos a CM, la evidencia acumulada sugiere que el CM interactúa con el DNA vía un mecanismo genotóxico de acción y que el pasaje GEST es un pasaje carcinogénico posible.

El Dr. Melnick [Ex. 126-33] declaró: " * * * no ha sido demostrado que la carcinogenicidad del CM en ratones depende únicamente de la inducción de roturas de hebra sencilla de DNA." El Dr. Andrew G. Salmon concurre con este análisis y también trajo una preocupación seria sobre la capacidad del estudio aún para detectar aumentos en roturas de ss, no empece su relevancia:

El recuento de Green establece que "los hepatocitos de ratón eran * * * 20 veces * * * más sensibles a los efectos del cloruro de metileno (i.e., roturas de hebra de DNA), que los hepatocitos de rata * * * y no se detectó roturas en las células hepáticas de cricetos ni de humanos. Esto se traduce en la discusión a una aseveración de que no sólo los humanos y los cricetos sino que también las ratas son completamente inmunes al efecto carcinogénico del cloruro de metileno. Sin embargo, los datos simplemente no apoyan la aseveración de una diferencia categórica según propuesta por HSIA. Este trabajo particular también trajo un número de otros asuntos, tal como si el hígado es el tejido modelo apropiado y si las roturas de hebra sencilla son un indicador apropiado del tipo de daño genético producido por los metabolitos genotóxicos putativos.

OSHA está de acuerdo en que el estudio de roturas de ss de DNA no es tan sensible como otras metodologías para evaluar el potencial genotóxico del CM en sistemas diferentes y por lo tanto, los datos del estudio de roturas de ss de DNA debe ser interpretado en un contexto cuantitativo, no cualitativo con concesión para incertidumbre en sensibilidad de estudio. Tampoco está claro si las roturas de ss de DNA sea la medida sustituta apropiada para potencial carcinogénico. A la luz de los asuntos traídos por los comentaristas, la Agencia cree que los datos de rotura de ss de DNA deben ser interpretados con cautela.

(iii) *Enlace cruzado de proteína de DNA.* Casanova y Heck [Ex. 21-16] observaron enlaces cruzados de proteína de DNA en hígados de ratón, pero no pulmones de ratón, después de la exposición a 500, 1500 y 4000 ppm. Este estudio indicó que los metabolitos de CM pueden interactuar con DNA. Sin embargo, la cantidad de enlaces cruzados de proteína de DNA no mostraron una fuerte correlación con incidencia de tumor y así los enlaces cruzados de proteína de DNA no fueron usados como sustituto de dosis para CM.

El Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) [Ex. 126-25] sometió evidencia subsiguiente de que la exposición a CM causa enlaces cruzados de proteína de DNA en hígado de ratón pero no en pulmones de ratón, hígado o pulmones de cricetos. Estos investigadores también observaron aductos de RNA en células de ratón, rata y humanos después de la incubación con CM, pero los enlaces cruzados de proteína de DNA fueron sólo observados en ratones. Además, ellos

sometieron un modelo farmacocinético que modelaba los enlaces cruzados de proteína de DNA como la dosis sustituta para exposición a CM. Finalmente, hicieron una comparación extensa de su modelo con el modelo de PBPK sometido por Clewell [Ex. 96] y el avalúo de riesgo de EPA para CM. El Dr. Roger CM Clellan resumió las conclusiones alcanzadas como sigue:

Los resultados farmacocinéticos sugieren que una concentración muy baja de DCM [cloruro de metileno] es casi linealmente proporcional a la concentración de DCM.

DPX no puede ser usado directamente como sustituto para la dosis interna en humanos, sin embargo, porque la hepatotoxicidad en humanos, a diferencia de los hepatocitos del ratón no parecen formar DPX en cantidades mensurables in vitro. * * * Estos resultados sugieren que el ratón puede no ser un modelo animal apropiado para avalúo de riesgo en humanos debido a su susceptibilidad inusual a la formación de DPX y al hecho de que la proliferación celular es un fenómeno de alta dosis únicamente que puede ocurrir solamente en estas especies.

OSHA cree que este trabajo provee más evidencia de la formación de metabolitos genotóxicos en hígado de ratón después de exposición a CM. Sin embargo, OSHA no está convencida de que los enlaces cruzados sean la sustitución de dosis apropiada para modelado farmacocinético. Uno de los puntos fuertes del modelo Reitz y modelos PBPK subsiguientes fue que el sustituto de dosis usado en el modelado estuvo linealmente relacionado a la incidencia de tumores. Esta es una razón por la cual muchos investigadores han enfocado sobre el pasaje de GST, en lugar del pasaje MFO de metabolismo como pasaje carcinogénico. Según explicado por el Dr. Lorenz Rhomberg [Ex. 126-16]:

* * * si esta proporcionalidad en el caso del GST es rota mediante un análisis más profundo, la razón para enfocar sólo sobre GST debe ser evaluada.

El Dr. Rhomberg se estaba refiriendo a los resultados presentados por HSIA sobre la distribución de GST theta isozimas dentro y entre las células, pero el mismo sentimiento aplica aquí; si OSHA fuera a abandonar el modelado PBPK usando metabolitos GST, todo lo de HSIA y otros estudios tendrían que ser re-evaluados y necesitaría hacerse considerablemente más investigación. Finalmente, en el estudio CIIT, los aductos RNA, una medida más directa de la genotoxicidad que las roturas de ss de genotoxicidad, fueron observados en hepatocitos humanos después de la incubación con CM. La cantidad de aductos de RNA en células humanas fueron sólo tres veces más bajas que la cantidad en hepatocitos de ratón. Es, por lo tanto, claro, que los hepatocitos humanos en este sistema están formando metabolitos después de la exposición a CM.

OSHA señala que en pulmones de ratón, los enlaces cruzados de proteína de DNA no fueron observados, aún a través de una clara relación dosis-respuesta para tumores ha sido establecida en este sitio. OSHA no está convencida de que la explicación para carcinogénesis en ratones sea los enlaces cruzados de proteína de DNA en el hígado. En general, no está claro si la diferencia interespecie en enlaces cruzados de proteína de DNA esté relacionada en algún modo al mecanismo de acción carcinogénica.

OSHA concluye que continúa habiendo fuertes razones para usar los datos de ratón como la base para su avalúo de riesgo cuantitativo porque no hay clara relación dosis-respuesta en los datos sobre incidencia de tumores del hígado y pulmones en ratones; el ratón metaboliza CM por los mismos pasajes que los humanos; se ha desarrollado modelos PBPK que justifican la diferencia interespecie en metabolismo de CM; se ha desarrollado técnicas estadísticas para cuantificar la incertidumbre y la variabilidad en los parámetros usados en los modelos PBPK; y no hay datos que demuestren que el ratón sea un modelo apropiado para avaluar el riesgo de cáncer humano. De hecho, OSHA halla evidencia adicional en estos estudios descritos anteriormente que sugieren que el CM actúa vía un mecanismo genotóxico en células humana así como en ratones y ratas, que apoye adicionalmente el uso de OSHA de la incidencia de tumores en ratón como las bases para el riesgo cuantitativo.

(iv) *Interpretando los estudios de genotoxicidad.* Varios otros asuntos fueron traídos en relación a la interpretación de los resultados de estos estudios sobre el mecanismo de acción genotóxica del CM. NIOSH y otros [Exs. 126-30, 126-11, 126-32] comentaron que, en general, los datos presentados por HSIA apoyaron la hipótesis de que los metabolitos carcinogénicos de CM fueron derivados del pasaje de GST. Ellos acordaron con la interpretación de HSIA de los datos de que los estudios presentados aquí ayudaron a confirmar que el mecanismo de carcinogénesis de CM es a través de uno o más metabolitos genotóxicos del pasaje GST.

Interpretación de los efectos a corto término al explicar los mecanismos crónicos de acción.

Las preocupaciones traídas sobre la generabilidad de los resultados de los estudios de genotoxicidad a corto término, especialmente cuando el efecto observado es transitorio, como parte de la vacuolización de células Clara, la aparición de roturas de ss de DNA en células hepáticas y pulmonares de ratón, etc. El Dr. Mirer de UAW [Ex. 126-31] comentó:

1. La evidencia citada concierne a los efectos agudos que aparecen después de una cuantas horas de exposición de alto nivel del animal a vapor de cloruro de metileno, o la mezcla en cristalería (in vitro), de tejido humano o animal homogeneizado con el solvente. En un número de estudios el efecto en todo el animal es transitorio.
2. No hay evidencia que conecte el efecto tóxico agudo, o las roturas de hebra sencilla de DNA después de exposición aguda, al efecto crónico de lesión pulmonar o hepática o cáncer. * * *

El Dr. Maronpot [Ex. 126-22] mostró preocupación porque la vacuolización observada en las células Clara no fue reproducido en los estudios mecanísticos NIEHS. HSIA respondió a esta preocupación ripostando que la vacuolización podía sólo hallarse después de exposición única a CM y que la vacuolización de las células Clara también estaba asociada con la síntesis de DNA aumentada en estas células. El hecho de que esta respuesta fuera sólo observada después de exposiciones únicas a CM, nuevamente trae el asunto de la transitoriedad de esta respuesta y su relevancia a la carcinogénesis.

Cambio de células aumentado.

En estos estudios sobre genotoxicidad, los autores comentaron que el cambio de células aumentado fue observado en el pulmón aumentos transitorios en síntesis de DNA después de exposiciones únicas a CM). El Dr. Daniel Byrd [Ex. 126-32] también comentó sobre el asunto de la síntesis de DNA. Citando un estudio de HSIA, el contendió que parecía haber un mecanismo común de acción entre el pulmón y el hígado, ya que se observó la síntesis de DNA aumentada en ambos tejidos. El Dr. Maronpot de NIEHS [Ex. 126-22] estuvo en desacuerdo, declarando:

El "crecimiento hepático" presentado en los ratones expuestos a cloruro de metileno es actualmente un aumento en peso de hígado atribuible a la acumulación de glicógeno dentro de los hepatocitos. No hay evidencia de síntesis duplicadora del DNA (proliferación celular), en el hígado de un ratón tratado con cloruro de metileno y por lo tanto, no ocurrió aumentos actuales en los números de hepatocitos. * * * Es digno de señalarse que la recuperación al peso normal del hígado ocurre a las dos semanas después del cese de la exposición a cloruro de metileno.

OSHA está de acuerdo con el Dr. Maronpot, en que ningún dato en el expediente de reglamentación muestra aumentos en la proliferación de células hepáticas como resultado de exposición a CM, aunque la síntesis de DNA aumentada fue activamente buscada en los estudios mecanísticos de NIEHS y otros estudios. Esta síntesis aumentada de DNA observada en células Clara de ratón es un fenómeno transitorio que no ha sido claramente ligado a la carcinogénesis en el ratón. En cualquier caso, la proliferación de células no está necesariamente relacionada en manera alguna a la carcinogénesis y con frecuencia no está relacionada con las dosis usadas en bioestudios y los índices de tumor mismos. Muchas sustancias que causan proliferación celular prolongada no causan formación de tumor y vice versa [Ex. 126-22] y muchos expertos creen que los aumentos transitorios en proliferación celular, según visto con CM, no justifican el efecto carcinogénico. La discusión adicional sobre el cambio de células como mecanismo de carcinogenicidad está discutido a continuación bajo "Mecanismos no genotóxicos."

Célula Clara como célula de origen de tumor pulmonar en ratón.

Otro asunto traído por los comentaristas concernía a la célula de origen de los tumores pulmonares. El pulmón de ratón tiene una proporción más alta que el pulmón humano. Los investigadores hipotizaron que si la célula Clara fuera la célula de origen, el estimado de riesgo de datos de tumor pulmonar de ratón puede sobre enfatizar el riesgo humano porque los humanos tienen menos células Clara y por lo tanto, menos células blanco potenciales.

Green et al. ha enfocado mucho de su esfuerzo de investigación en determinar el mecanismo de acción del CM en pulmones e hígado de ratón. En tejido hepático, según descrito anteriormente, se concentraron en experimentos que discutían la hipótesis de que la célula Clara de ratón es la célula de origen de los tumores pulmonares en ratón observada en el bioensayo N/P. El Dr. Daniel Byrd [Ex. 126-32] indicó que creía que los datos presentados apoyaban esta conclusión. El declaró: "Los tumores pulmonares de ratón con mayor probabilidad surjan de células Clara dañadas, aunque unos cuantos patólogos continúan especulando que los tumores pulmonares de ratón surge de otro tipo de células pulmonares, tales como pneumocitos Tipo II."

En contraste, el Dr. Maronpot de NIEHS [Ex. 126-22] estuvo en desacuerdo con esta declaración, indicando que " * * * la creencia general entre los investigadores es que los tumores pulmonares en los ratones surgen de los pneumocitos Tipo II en vez de células Clara." El Dr. Melnick [Ex. 126-33] sugirió que los datos de HSIA no son consistentes con la hipótesis de que la células Clara son la célula de origen de tumor. El declaró:

El daño al DNA en los pulmones de los ratones expuestos a 2000 ppm de cloruro de metileno; sin embargo, no se observó roturas en células Clara aisladas de ratones expuestos a 4000 ppm de cloruro de metileno. Esta observación no apoya la conclusión de que las células Clara fueron el origen de los tumores pulmonares inducidos por CM en ratón.

En su estudio, Graves et al. [Ex. 120] explicaron sus resultados como sigue:

Los intentos de medir daño al DNA en células Clara aisladas de ratones que habían sido expuestos a CM *in vivo* no fueron exitosas. * * * Es posible que las células extensamente dañadas por CM no sobrevivan a l procedimiento de aislación. La observación de que la vacuolización *in vivo* de las células Clara observadas después del tratamiento de CM no es vista *in vitro* cuando las células son aisladas de los pulmones dañados apoya esta propuesta.

Esto significa que los autores pudieron inducir roturas de ss en el DNA las células Clara *in vitro*, pero en ratones expuestos a CM *in vivo*, no está claro que las roturas de ss de DNA estuvieran concentradas en las células Clara. De hecho, los autores declaran:

Ya que las células Clara representan sólo el 5% de la población celular pulmonar total, las roturas de ss de DNA observadas *in vivo* pueden no resultar exclusivamente de daño a esta población celular.

OSHA cree que estos asuntos traen serias dudas en relación a si la evidencia actual apoya la determinación de que la célula Clara sea el origen de los tumores pulmonares de ratón. Aunque la ausencia de roturas aumentadas de ss no es necesariamente un indicador de falta de genotoxicidad, la presencia de las roturas de ss en tejido pulmonar (y aparentemente no concentrado en las células Clara), revela una inconsistencia en el argumento de HSIA: ya sea que las roturas de ss son irrelevantes o las células Clara no con la célula de origen, o ambas. La discusión de los asuntos que rodean la identificación de la célula Clara como célula de origen para los tumores pulmonares en ratón está contenida a continuación, bajo "Mecanismos no genotóxicos de carcinogénesis."

Capacidad de los metabolitos reactivos del CM para cruzar membranas.

Aunque no se presentaron datos por HSIA para tratar este asunto directamente, varios de los estudios de los estudios de HSIA y las cartas que acompañan postulan que los metabolitos reactivos del pasaje de GST tienen muy corta vida para cruzar membranas. Este argumento es usado en combinación con la reclamación de que las altas concentraciones de mRNA para el GST T1-1* en los núcleos de células de ratón (pero no aquellos de ratas y humanos) para soportar la contención de que los humanos no están en riesgo de desarrollar cáncer después de la exposición a CM. El razonamiento es como sigue: (1) Los ratones son la única especie que tiene altas

concentraciones de GST-T1-1* en el núcleo de las células pulmonares y hepáticas. (2) Los metabolitos reactivos del pasaje GST son de muy corta vida para atravesar la membrana celular. (3) Para producir un efecto carcinogénico, debe producirse metabolitos reactivos dentro del núcleo en proximidad al DNA. (4) Debido a que el ratón tiene altas concentraciones de estas enzimas en el núcleo (y las ratas y los humanos no), el ratón es únicamente susceptible al cáncer pulmonar y hepático después de la exposición a CM. (5) Por lo tanto, no nixte el riesgo de contraer cáncer luego al exponerse al CM.

Algunos comentaristas [Exs. 126-12, 126-30, 126-33] mantuvieron que los estudios sometidos por HSIA no apoyan este argumento. Según discutido subsiguientemente, la sonda usada en estos experimentos midió GEST T1-1* mRNA, no la isozima misma. No hay necesariamente una correlación entre la concentración de mRNA y la concentración de enzima a un lugar específico. Además, se esperaría que hubiera más alto mRNA fuera del núcleo (ya que es ahí donde la enzima es transcrita del mRNA), aún si la enzima fuera subsiguientemente concentrada dentro del núcleo. Adicionalmente, según discutido previamente, alguna de la evidencia presentada por HSIA sugiere que los metabolitos pueden ser generados fuera de la célula (no simplemente fuera de la membrana nuclear) e interactuar con el DNA. Específicamente, el Dr. Dale Hattis [Ex. 126-12] ha comentado que:

*** ya que estas reacciones y procesos de detoxificación no pueden ser infinitamente rápidas (y en principio no pueden ser infinitamente rápidas), una fracción finita de la moléculas de metabolitos activados deben alcanzar el DNA y reaccionar. Aunque esta cadena de sucesos está requerida por nuestro entendimiento básico de los procesos cinéticos relevantes, en este caso también tenemos evidencia empírica de que los metabolitos activados no necesitan ser generados en el núcleo de una célula para alcanzar el DNA y hacer daño. Las mutaciones de secuencia de DNA de Graves y Green [Ex. 122] y Graves et al. [Ex. 123] y las roturas de hebras sencillas de DNA informadas por Graves et al. [Ex. 120] para células CHO fueron todas producidas exponiendo células de mamífero a un medio de cultivo de tejido que había sido suplementado con enzimas metabolizadoras de ratón y cloruro de metileno. Los metabolitos activos en estos casos fueron necesariamente generados *de fuera de las células*, no sólo en el citoplasma de las células que manifestaron el daño al DNA. Por lo tanto, la reclamación de que los metabolitos de glutathione transferasa deben ser generados en el núcleo y serían inefectivos si fueran generados en el citoplasma está francamente contradicha por la evidencia de HSIA.

HSIA [Ex. 126-29] desacordó fuertemente que sus resultados debieran ser interpretados de esta manera y contradicha como sigue:

Los investigadores tuvieron que usar un estudio de suspensión para maximizar la razón de concentración de cloruro de metileno a células a alrededor de 10^{14} y para optimizar la actividad de GST de preparación de hígado de ratón. Sólo bajo estas condiciones no fisiológicas extremas con una líea celular transformada pudiera observarse cualquier aumento en frecuencia de mutación. Absolutamente no hay justificación para asumir condiciones condiciones similares en humanos, donde la actividad de GST está ausente o en muy bajos niveles en el citoplasma y ausente en el núcleo.

OSHA está en desacuerdo con HSIA, sin embargo, y halla más sólido el razonamiento del Dr. Hattis y los otros comentaristas. Los resultados de estos experimentos indican que los metabolitos de CM son lo suficientemente estables para cruzar la membrana celular y nuclear para interactuar con DNA. La Agencia reconoce que estas no son condiciones fisiológicas, pero las condiciones del experimento no apoyan la asunción de sentido común de que el metabolismo enzimático tiene lugar en el citoplasma de las células de ratón y muestra que alguna fracción del metabolito GST es lo suficientemente estable para cruzar las membranas en la célula. Así, la Agencia cree que esta tumorigénesis en el ratón no es el resultado exclusivo del metabolismo de CM nuclear.

Otros asuntos pertinentes a la genotoxicidad.

Los restantes comentarios sobre estos estudios enfocaron más sobre asuntos más generales, tales como la genotoxicidad del CM y otros factores relacionados al pasaje metabólico y carcinogénesis inducida por CM. El Dr. Melnick [Ex. 126-33] comentaron:

Algunas preguntas fundamentales relacionadas a este mecanismo y su exclusividad a la carcinogénesis de hígado y pulmones de ratón tampoco están discutidas por la presente investigación. Por ejemplo, ¿por qué no se desarrollan tumores en otros órganos en ratones que también tienen altos niveles de GST theta (e.g., riñones)?

OSHA cree que esta es una pregunta importante que reduce la fortaleza de la contención de HSIA de que el ratón responde en una manera única al CM. Los investigadores han intentado explicar las diferencias en potencia del CM con respecto a la carcinogénesis hepática y pulmonar invocando las diferencias en índices de reparación de DNA y metabolismo GST dentro de los núcleos de las células críticas. Sin embargo, hay otros tejidos que, basado sobre la hipótesis HSIA, debieran ser los candidatos principales para carcinogénesis. El riñón, además de tener altos niveles de GST theta, también tiene un índice de reparación de DNA más lento que el hígado. Parecería ser un sitio lógico para carcinogénesis si la hipótesis de HSIA fuera correcta. OSHA cree que la falta de respuesta de tumor en este órgano (y quizás otros sitios lógicos), indican que la hipótesis propuesta por HSIA no justifica todas las observaciones relevantes.

(2) *Mecanismos no genotóxicos de carcinogénesis.* Los mecanismos de acción no genotóxica también han sido hipotetizados para CM. El cambio de células aumentado, debido a la muerte celular causada por toxicidad de CM, pudiera aumentar teóricamente el número disponible de sitios para mutación y formación de tumor subsiguiente. Sin embargo, sólo hay evidencia limitada de cambio celular aumentado después de exposición a CM. Casanova y Heck [Ex. 21-16] observaron síntesis de DNA aumentada en el tejido pulmonar de ratones expuestos a CM. Green et al. [Ex 105] observó vacuolización de células Clara y ambos estudios midieron síntesis de DNA aumentada en el primer día de exposición a CM, pero no los días subsiguientes de la exposición. Las células Clara pueden ser blanco de toxicidad inducida por CM, porque contienen niveles más altos de enzimas metabolizadoras de CM y por lo tanto tienen mayor probabilidad de generar metabolitos tóxicos de CM (por ejemplo, se conoce que el monóxido de carbono envenena las enzimas MFO). Green et al. sugirieron que las células Clara eran la célula de origen de los tumores pulmonares observados en el estudio de ratones de NTP, debido a las propiedades

metabólicas de estas células y el cambio celular aumentado observado al día de exposición a CM (además del daño al DNA descrito anteriormente bajo la sección titulada "Mecanismos genotóxicos de carcinogénesis").

Green et al. sugirieron además que si la célula de origen de los tumores de ratón era la célula Clara, los humanos estarían en substancialmente menos riesgo de cáncer pulmonar, porque los humanos tienen proporcionalmente menos células Clara que los ratones. Sin embargo, OSHA cree que no hay clara evidencia que confirme que las células Clara fueran la célula de origen de los tumores pulmonares en ratón (véase la discusión anterior). Otros tipos de células en el pulmón tales como la célula pulmonar Tipo II, también tienen actividad metabólica relativamente alta y pudieran ser el sitio de origen de los tumores pulmonares. Estas células no han sido estudiadas separadamente. Se necesita de estudios subsiguientes para aclarar el papel de la célula Clara y otros tipos de células pulmonares y células en otros tejidos de la carcinogénesis de CM.

(i) *División celular aumentada.* En 1994, Foster et al. [Ex. 119] investigó la división celular aumentada como el mecanismo de acción de CM en células pulmonares de ratón. Específicamente, ellos examinaron el mecanismo de acción del CM sobre la vacuolización transitoria de las células bronquiolares observaron las siguientes exposiciones sencillas a CM. En ratones expuestos a 2000 y 4000 ppm de CM, ellos observaron los números aumentados de células vacuoladas en el epitelio bronquiolar. El pretratamiento de los ratones con un inhibidor P450 de citocroma disminuyó el número de células vacuoladas, mientras que el tratamiento con disminuidor de glutathione no. En una duplicación de las observaciones hechas por Green et al. y descrita anteriormente, los autores hallaron división celular aumentada (medida como incorporación de [3H]-timidina) en células Clara aisladas de ratones expuestos a 4000 ppm CM. Ellos concluyeron:

Creemos que los resultados fuertemente apoyan la suposición de que la vacuolización de las células Clara se debe a un metabolito tóxico producido por el pasaje CYP [cytochrome P-450] de metabolismo. Más aún, el candidato más probable para inducir el cambio es a través de cloruro de formilo.

OSHA está de acuerdo en que estas observaciones indican que el cambio de células ocurre en las células Clara de los ratones. Esto puede posiblemente ser una explicación parcial del mecanismo, pero sólo una parcial. En casos donde la citotoxicidad ha sido considerada como explicación para que el riesgo ocurra solamente a "altas" dosis, este argumento está confinado a químicos que se cree que actúen de modo no genotóxico. El CM es probable que sea carcinógeno genotóxico, de modo que si la proliferación celular es un factor, el mecanismo de genotoxicidad sería el principal mecanismo de preocupación. Los carcinógenos genotóxicos no se cree generalmente que tengan un umbral y la función dosis-respuesta se cree que sea aproximadamente lineal a bajas dosis. Además, el estudio enfocó sobre un tipo de célula, que pudiera no ser la célula de origen para los tumores pulmonares. La carcinogenicidad en humanos (así como en ratones y ratas), parecen originarse de varios tipos de célula en varios tejidos.

(3) *Metabolismo de CM.* Según descrito anteriormente, los mecanismos para carcinogénesis para CM no son conocidos. Numerosos estudios a través de los años han explorado numerosos mecanismos posibles y han provisto información substancial en relación al metabolismo y el probable metabolito responsable del efecto carcinogénico. Según discutido en la sección de Efectos a la salud, el CM es metabolizado por dos pasajes (MFO) y glutathione S-transferasa (GST). Ambos pasajes producen reactivos inmediatos que pudieran contribuir potencialmente a un mecanismo genotóxico de carcinogenicidad. Durante el desarrollo del modelo PBPK para CM, Reitz et al. halló la incidencia de tumor correlacionada con la cantidad estimada de metabolito GST, así como con la cantidad de compuesto original administrado, pero no con la cantidad de metabolito MFO [Ex. 7-225]. El CM no es probable que actúe como un carcinógeno genotóxico porque es un compuesto poco reactivo. Además, los niveles de CM en sangre en ratones fueron más bajos que en ratas, de modo que el CM era la parte carcinogénica, se esperaría que el riesgo de cáncer en ratas fuera más alto que en ratones, mientras que se observó lo contrario. La consideración de estos factores ha llevado a muchos investigadores a concluir que el pasaje de GST es responsable por la carcinogénesis y que es probable que produzca una parte carcinogénica genotóxica. OSHA ha revisado los datos disponibles sobre el mecanismo de acción y ha concluido que la asunción más aceptable es que el pasaje de GST es responsable de la acción carcinogénica del CM y que esto debiera tomarse en consideración en el avalúo de riesgo cuantitativo. Esto representa un apartamiento específico de caso de la asunción en defecto de que la dosis administrada de compuesto original es la exposición métrica relevante para exposición.

(i) *Isozima(s) GST específicas responsables del metabolito carcinogénico.* Recientes trabajos auspiciados por la HSIA fueron dirigidos a la carcinogenización subsiguiente del metabolismo de CM por el pasaje GST [Exs. 121, 124, 124A]. Específicamente, el trabajo de HSIA sobre el metabolismo de CM ha enfocado sobre la aislación y descripción de isozimas en la clase GST theta de enzimas, lo que HSIA cree que sea responsable del metabolismo de CM a este metabolito carcinogénico en ratones. Mainwaring et al. han mostrado que el isómero GST con la mayor actividad específica para CM es un miembro de la clase GST theta. [Ex. 121] En ratas, tres miembros de la clase theta han sido identificados: GST 5-5, GST 12-12 y GST 13-13. En humanos, se ha identificado dos enzimas: GST T1-1 y GST T2-2 y en ratones, se ha descrito dos enzimas theta GST, GST T1-1* y GST T2-2* (también conocidos como GST MT-1 y GST MT-2). Conforme a Mainwaring et al. [Ex. 121], rata GST 5-5 y ratón GST T1-1* tienen actividad específica similar hacia el CM y los estudios secuenciales han mostrado que " * * * la 5-5 de rata, T1-1* de ratón y T1-1 en humanos son proteínas ortólogas, como lo son la 12-12 en rata y T2-2* y T2-2" [Ex. 124A].

La hipótesis bajo investigación en este trabajo fue que la enzima similar a la GST 5-5 de rata (T1-1 de ratón y T1-1 de humano) fue la enzima crítica responsable del metabolismo de CM a metabolito carcinogénico y que las diferencias en las distribuciones interespecies intra e inter celular de esta isozima y las diferencias en genotoxicidad serían importantes para la caracterización del riesgo de carcinogénesis después de la exposición a CM.

Para examinar la distribución las isozimas GST de interés, los investigadores usaron sondas antisentido de oligonucleótida de DNA complementaria a las tres regiones de las secuencias de nucleótidos de proteína de GST 5-5 de rata, GST T1-1* y GST T1-1 de humano para localizar secuencias de mRNA específico en tejidos de hígado y pulmones de ratón, rata y humano. Ellos también usaron un anticuerpo traído contra el GST 12-12 de rata para localizar la proteína misma [Exs. 124, 124A]. En el estudio completo que describe estos experimentos [Ex. 124A], Mainwaring caracterizó los resultados de este estudio, como sigue:

Las enzimas de ratón [T1-1* y T2-2*] estaban presentes en concentraciones significativamente más altas. En hígado de ratón, ambas enzimas estaban localizadas en las placas de hematocito limitante que rodean la vena central, en las células epiteliales del conducto biliar y en los núcleos de hepatocitos. En el hígado de ratón, la distribución de GST12-12 era comparable a la vista para T2-2* en el ratón. No se localizó GST 5-5 en los hematocitos limitantes o en los núcleos del hígado de rata. Los niveles de transferasa humana T1-1 en el hígado fueron muy bajos, con una distribución pareja a través del lóbulo. El anticuerpo GST 12-12 revelaron altas concentraciones de esta enzima en conductos biliares humanos. Las cantidades relativas de las enzimas theta en los pulmones de las tres especies siguieron los patrones vistos en el hígado, con muy altas concentraciones en células Clara y las células ciliadas de pulmón de ratón y niveles mucho más bajos en las células Clara solamente de pulmón de ratón. Se detectó bajos niveles de transferasa humana T1-1 en células Clara y células ciliadas halladas en la juntura alveolar/bronquiolar de una muestra de pulmón humano.

Mainwaring et al. concluyó que:

Este estudio ha demostrado una distribución altamente específica de las GST clase theta 5-5 y 12-12 en tejido de hígado y pulmón de ratones, ratas y humanos * * * fue aparente de estos estudios ambas la distribución y la concentración de estas enzimas difirieron marcadamente de entre las tres especies. Aunque ni los niveles de mRNA ni las concentraciones de proteína correspondían necesariamente a la enzima activa, la distribución mostrada por el mRNA para GST 12-12 fue cuantitativamente reflejada por el anticuerpo a la proteína de esta enzima, sugiriendo que estas técnicas, en este caso, reflejan la distribución de enzima activa. Aunque un anticuerpo a GST 5-5 no está disponible, es razonable asumir que los niveles de mRNA para esta enzima son similarmente representativos de la distribución de la enzima activa.

La comprensión de la distribución celular y subcelular de GST 5-5 ha provisto una explicación para la especificidad de especies de la carcinogenicidad pulmonar y hepática en ratones del cloruro de metileno y ha provisto seguridad de que los humanos no están en riesgo de exposición a este químico.

(ii) *Asuntos traídos pertinentes a los estudios metabólicos.* Muchos comentaristas felicitaron a HSIA por proveer nueva información sobre el mecanismo de acción del CM y por confirmar los estudios cuantitativos previos de las diferencias entre especies en el metabolismo de CM. Sin embargo, los comentaristas también trajeron varios asuntos específicos en relación a la conducta e interpretación de estos experimentos.

Correlaciones de las concentraciones de mRNA con concentraciones de enzimas.

Mainwaring et al. [Ex. 124A] correlacionó la distribución inter- e intracelular del mRNA para GST 12-12 en la rata con la distribución del anticuerpo para GST 12-12. Ellos declararon que es razonable de asumir que ya que la proteína y el mRNA para el isómero 12-12 tienen distribuciones

similares, la proteína para el isómero 5-5 se distribuiría en la misma manera que el mRNA para el isómero 5-5. En apoyo a esta asunción, ellos señalaron que hay 80% de homología entre los isómeros 5-5 y 12-12. Algunos comentaristas creyeron que esto no era una asunción razonable y que no había razón para creer que la distribución del GST 5-5 mRNA, simplemente porque parece haber una correlación en las proteínas del isómero 12-12 y las distribuciones del mRNA [Exs. 126-7, 126-16]. OSHA concurre con estos comentaristas y hasta que haya una medición actual de la proteína GST 5-5, OSHA no cree que la cuestión de la distribución actual de la isozima GST 5-5 se haya dilucidado.

Más importantemente, varios comentaristas enfatizaron que era el mRNA el que se observaba actualmente en estos estudios y que los niveles de mRNA no necesariamente corresponden ni al nivel de proteína, ni a la actividad de proteína dentro de la célula [Exs. 126-7, 126-16, 126-28, 126-30, 126-32]. Aunque Mainwaring et al. reconoció este hecho [Ex. 124A], las conclusiones alcanzadas por los autores aún sugieren que la medición del mRNA es equivalente a la medición de la actividad de enzima. Refiriéndose a las conclusiones obtenidas por Mainwaring et al., el Dr. Lorenz Rhomberg [Ex. 126-16] comentó:

Esta interpretación de la distribución del mRNA está profundamente equivocada y contradice algunas de los principios mejor establecidos y fundamentales de la biología molecular. * * * Hallar mRNA en el núcleo no es sorprendente y no ofrece información sobre la localización eventual de los productos de proteína.

El Dr. Rhomberg también mostró preocupación porque la concentración de GST T1-1* en el núcleo de los ratones pudiera ser un artefacto de las condiciones experimentales, resultando quizá, de una explosión de la síntesis de mRNA. La preocupación de que la concentración nuclear del GST pudiera ser un artefacto halló eco en el Dr. Douglas A. Bell del National Institute for Environmental Health Sciences [Ex. 126-26]. El declaró:

Por qué la distribución (intracelular) deba ser diferente entre especies no está claro ni es inusual. Las diferencias en procesamiento de la transcripción del RNA nuclear puede ser la causa subyacente de este fenómeno (o quizá haya un pseudógeno transcrito que esté complicando el proceso).

Debido a que los mecanismos celulares específicos que estarían requeridos para concentrar una proteína en el núcleo, el Dr. Rhomberg [Ex. 126-16] indica que la translocación de la proteína GST 5-5 al núcleo sólo en ratones pareció improbable. El declaró:

Parece aceptable * * * que para una serie de proteínas ortólogas, tal localización sería hallada en una especie particular y no en otras especies.

OSHA está de acuerdo con los comentarios hechos por el Dr. Rhomberg y el Dr. Bell sobre este asunto y concluye que la concentración de mRNA en un sitio celular particular no se correlaciona necesariamente con la concentración de la enzima misma. OSHA cree que debe tenerse cautela al interpretar los resultados de estos experimentos.

Atribución de actividad metabolizadora de GST a una sola isozima.

También hubo preocupación sobre la validez de atribuir todo el metabolismo de la glutathione S-transferasa del CM a un isómero de la clase theta [Exs. 126-7, 126-12]. En particular, el Dr. Dale Hattis señaló que había menos actividad de isozima levigada coincidente con el pico identificado como la forma 5-5 que la que leviga al pH 8, que no se creyó que corresponda a la forma 5-5. El Dr. Ronald Brown describió los resultados de un estudio por Blocki (1994) [Ex. 127-22] que mostró que la "expresión de la isozima (5-5) contribuye 50% del total de actividad de GST hacia este sustrato." Esto deja la pregunta abierta en relación a si las isozimas que puedan tener más baja actividad específica para CM pero que puedan ser expresadas en mucha mayor abundancia (particularmente μ 4-4), pudieran contribuir tanto como el 50% restante del metabolismo de GST total. (véase la Tabla VI-1, reproducida a continuación del comentario del Dr. Brown [Ex. 126-7], fuente original Blocki et al. (1994) [Ex. 127-22]).

Tabla VI-1. Contribución relativa de glutathione S-transferas de hígado de ratón diferente en metabolismo de diclorometano a formaldehído.

				Glutathione S-transferases		
				α Class	μ Class	θ Class
Parámetro comparativo (unidades).....	1-1+1-2+2-2	3-3	3-4	4-4	^a 5-5	^b 13k
Actividad específica (nmol/min/mg de proteína).....	<9.1	7	11	23	11,000	9
% Proteína citosólica (% de total en hígado).....	6.4	0.7	0.3	0.6	0.002	0.005
Actividad total (nmol/min/g de proteína de hígado).....	<10	49	3.3	138	22	0.45
% Actividad total ^c	<1.5	11	7	32	50	0.1

^a Datos de Meyers et al., 1991.

^b Datos para glutathione S-transferasa peso molecular 13,000 de Blocki et al., 1992

^c Asumiendo condiciones V-max para cada una.

Además, Mainwaring et al. [Ex. 124A] señaló que la "especificidad sustrato de GST 12-12 está actualmente pobremente caracterizada", aunque la enzima purificada no tiene actividad hacia CM. Según descrito anteriormente, estas enzimas parecen ser muy lábiles al ser purificadas. Por lo tanto, no está claro cuánto del isómero 12-12 mismo puede contribuir al metabolismo CM. Según declaró el Dr. Kenneth T. Bogen, " * * * aunque la especificidad de sustrato del GST 12-12 puede en la actualidad estar pobremente caracterizada, los datos actuales no parecen descartar la especificidad del GST 12-12 hacia CM."

Muestras humanas limitadas y polimorfismo humano en los genes GST theta.

Varios comentaristas expresaron preocupación por el número limitado de muestras humanas (una muestra de pulmón y menos de 40 muestras de hígado humano han sido evaluadas) y el efecto potencial de un polimorfismo humano conocido para los genes clase theta glutathione S-transferasa en estimaciones de riesgo. [Exs. 126-7, 126-16, 126-26, 126-35]. Específicamente, los comentaristas trajeron preocupaciones de que puede haber una gran subpoblación de conjugadores

de GST que puedan estar en riesgo aumentado de exposición a CM que no hayan sido adecuadamente caracterizados en el número limitado de muestras humanas (especialmente muestras pulmonares), que han sido probadas. HSIA objetó a estos comentarios, declarando:

La base de datos sobre tejidos humanos para el metabolismo de cloruro de metileno por el pasaje GST es uno de las mayores, si no la mayor disponible para este tipo avalúo de riesgo. Descartarla sobre las bases de argumentos concernientes a polimorfismos hipotéticos, como el comentarista insta a OSHA, sería contrario al mensaje consistentemente expresado por la National Academy of Sciences y las autoridades reglamentarias por la década pasada. * * * "

De hecho, el informe de la National Academy of Sciences citado por HSIA, "Science and Judgement in Risk Assessment" exhorta a las agencias a hacer uso de modelos con base biológica, pero advierte que usarlos sin considerar adecuadamente la variabilidad humana sería un paso atrás:

EPA no ha justificado suficientemente la variabilidad interindividual en características biológicas cuando ha usado varios modelos de avalúo de riesgo fisiológica o biológicamente basados. La validez de muchos de estos modelos y asunciones depende crucialmente sobre la exactitud y precisión de las características humanas que las dirigen. En una amplia variedad de casos, la variación interindividual puede confundir la simple incertidumbre de medición en modelado que es inherente al derivar estimados para al persona "promedio".

La Academia continúa recomendando específicamente que hacer "inferencias razonables" sobre la variación de interindividualización está *requerido*, en vez de asumir que tal variación no existe:

Aún cuando la alternativa a los modelos por defecto giren sobre una distinción cualitativo en vez de cuantitativa, tal como la posible irrelevancia a humanos del mecanismo alpha-2u-glóbulina envuelto en la iniciación de los tumores renales de ratas machos, el nuevo modelo debe cotejarse contra la posibilidad de que algunos humanos son cuantitativamente diferentes de la norma. Cualquier asunción alternativa puede ser defectuosa, si resulta que es biológicamente inapropiada para alguna fracción de la población humana.

Cuando EPA propone adoptar una asunción de avalúo de riesgo alternativa, * * * debe considerar la variabilidad interindividual humana al estimar los parámetros modelo o verificar la sunción de "irrelevancia." Si no hay datos disponibles que capacitar a OSHA tomar en cuenta la variabilidad humana, EPA debe estar libre para hacer inferencias razonables sobre su extensión e impacto (en vez de tener que recopilar o aguardar por tales datos), pero debe exhortar a las partes interesadas a recopilar y proveer los datos necesarios.

OSHA cree que HSIA ha malinterpretado las recomendaciones de la NAS y está en desacuerdo además con HSIA en que el polimorfismo sea "hipotético". Los investigadores han demostrado este polimorfismo en GST humano y han mostrado cómo el polimorfismo varia a través de las razas [Exs. 127-7, 127-9, 127-17, 127-21, 127-23, 127-24, 127-25]. OSHA está de acuerdo con los comentaristas en que un polomorfismo humano en los genes theta GST puede aumentar la preocupación por individuos que puedan estar en mayor riesgo de exposición a CM debido a su composición genética. La Agencia ha considerado subpoblaciones sensibles en el desarrollo de normas de salud, incluyendo a esta reglamentación. Por ejemplo, la subpoblación de trabajadores con enfermedad cardíaca silente o sintomática fue considerada al evaluar los riesgos cardíacos del CM (debido a su metabolismo a monóxido de carbono). La variación en actividad enzimática trae incertidumbre adicional en el uso de datos humanos para apoyar la hipótesis de que los ratones son

únicamente sensibles a la carcinogenicidad de CM. Sin embargo, para propósitos de análisis cuantitativo, la Agencia no ha intentado ajustar sistemáticamente el estimado de riesgo basado sobre "alto metabolizado de GST" individual, debido a la frecuencia e impacto de tales polimorfismos no se han resuelto claramente.

Sitio blanco de carcinogénesis CM en ratones versus humanos.

Los Drs. Brown y Melnick [Exs. 126-7, 126-33] también trajeron la posibilidad de que el sitio blanco para la carcinogénesis del CM puede ser diferente en humanos y en ratas y ratones. Específicamente, se describió la investigación de sobre la ocurrencia de isómeros theta de GST en sangre humana. La caracterización del metabolismo GST en eritrocitos humanos [Exs. 127-11, 127-12] sugiere la posibilidad de la médula ósea como posible blanco de carcinogénesis de CM y también el potencial para metabolismo en la sangre y traslocación de los metabolitos a una variedad de blancos potenciales. HSIA descontó el metabolismo de la sangre humana del CM declarando:

La muy alta capacidad para conjugar cloruro de metileno mencionada por Brown es de hecho, muy baja, aproximadamente 40 veces más baja que la actividad más alta detectada en el hígado humano.

OSHA cree que aunque la actividad específica en la sangre puede ser más baja que la actividad del hígado humano, la actividad total de las enzimas GST en sangre y médula pueden ser significativas cuando también se considera el volumen de estos compartimientos. OSHA también señala que la concordancia de sitios de tumor interespecie no se espera necesariamente y es prudente considerar cualquier tejido humano que pueda tener el potencial para metabolizar CM al carcinógeno putativo.

Concentración de proteína complementaria a GST 12-12 de rata en los conductos biliares humanos.

El Dr. Bogen [Ex. 126-15] comentó específicamente sobre la proteína hepática humana complementaria al anticuerpo a proteína GST 12-12 de rata. En particular, estuvo preocupado porque se informaba de altas concentraciones de esta enzima en los conductos biliares del hígado humano. Señaló:

Con relación al potencial de carcinogenicidad humana del CM relativa a su potencial carcinogénico conocido en ratones, me parece que estos datos particulares no debieran reducir la preocupación, sino aumentar la preocupación reglamentaria, en vista del hecho de que las células epiteliales del conducto biliar son con mayor probabilidad las células de origen para los hepatocitos. * * * Así, las células epiteliales del conducto biliar probablemente tengan un papel en la carcinogénesis del hígado en ratones y en humanos.

OSHA está de acuerdo con las preocupaciones del Dr. Bogen y también señala que en el estudio de cohorte de los trabajadores textiles conducido por Hoescht-Celanese [Ex. 7-260], un exceso de cánceres biliares fue observado en aquellos trabajadores expuestos a las concentraciones más altas de CM y aquellos con los períodos de latencia más largos entre exposición y enfermedad.

Si la teoría de HSIA es correcta (i.e., una sola isozima es la culpable), entonces hallar altas niveles de esta isozima en el conducto biliar humano es fuerte evidencia que implica al CM en la carcinogénesis humana.

Interpretación de datos como diferencias cualitativos versus cuantitativas.

Quizá más importante para el avalúo de riesgo de CM, varios comentaristas comentaron que OSHA debiera tener cautela al interpretar los datos de las submisiones de HSIA, porque cualesquiera diferencias interespecie son correctamente consideradas primero como cuantitativas en vez de cualitativas. En parte, los comentaristas advirtieron que se debe prestar atención especial al umbral de detección en todos los avalúos. Según declaró el Dr. Andrew Salmon:

Green y sus colaboradores han confundido consistentemente su incapacidad para medir un resultado o valor de parámetro debido a su magnitud o la frecuencia de ocurrencia bajo su umbral para detección práctica, con un verdadero valor cero para el parámetro o cero riesgo de una ocurrencia [Ex. 126-36]

OSHA está de acuerdo en que debe tenerse cautela al intentar caracterizar una diferencia entre especies como una diferencia cualitativa absoluta. Se requiere una carga de prueba mucho mayor para apoyar la reclamación de cero riesgo que la del riesgo disminuido. (Esta carga mayor se debe a la necesidad de considerar la sensibilidad de avalúo y otros factores; el hecho de las consecuencias de concluir incorrectamente que los humanos estén en cero riesgo son particularmente abrumadoras sólo añade al ya alto umbral de evidencia científica necesaria para hacer tal reclamación exitosamente). En el caso de CM, los humanos claramente tienen la capacidad de metabolizar CM vía el pasaje GST [Exs. 21-53, 127-16]. Aun si la concentración de enzimas de GST T1-1* mismo ocurre actualmente en sólo en los núcleos de pulmones o hígado de ratón (según opuesto a la concentración de mRNA, que pudiera o pudiera no estar localizado diferentemente dentro de las células de ratón), aún no está claro qué impacto (si alguno), tendría este hecho sobre la caracterización de riesgo de cáncer humano para el CM. OSHA cree que la declaración de que hay diferencias de especie absolutas en la actividad y la distribución intracelular del GST 5-5 es altamente especulativa y no está apoyada por los datos presentados hasta la fecha, porque los datos presentados se refieren a la distribución de mRNA para GST 5-5, no las concentraciones de enzimas o niveles de actividad de la enzima; no hay cuantificación de los niveles intracelulares del mRNA o para GST 5-5, no las concentraciones de enzimas o niveles de actividad de la enzima; no hay cuantificación de los niveles intercelulares del mRNA o niveles de enzima, sólo representaciones fotográficas; y no hay evidencia de alguna evidencia potencial en actividad enzimática (cuando esos experimentos son completados), sería mayor que la diferencia ya predicha de las consideraciones de escalado alométrico.

Conclusiones alcanzadas por la HSIA

HSIA concluyó de estos estudios que debido a una diferencia cualitativa interespecie en la distribución de la enzima GST theta responsable de las carcinogénesis de CM, los humanos no estarían en riesgo de desarrollar cáncer bajo "condiciones de exposición previsibles". Aunque

algunos comentaristas estuvieron de acuerdo con las conclusiones alcanzadas por HSIA [e.g., Exs. 126-10, 126-13, 126-20], muchos comentaristas desacordaron fuertemente con esta interpretación de estos datos pertinentes al avalúo de riesgo para CM. Estos comentaristas [e.g., Exs. 126-7, 126-11, 126-12, 126-15, 126-16, 126-22, 126-30, 126-36] mostraron preocupación porque la cuestión era en realidad un asunto de cuantificación de enzimas, no una diferencia cuantitativa en metabolismo. El Dr. Lorenz Rhomberg comentó:

La pregunta es: ¿Hay base alguna para creer que la diferencia de especie en actividad sugerida por los datos de mRNA es mayor que la supuesta previamente?

Debe enfatizarse que se espera algún grado de diferencia de especie en actividad metabólica aún bajo métodos de extrapolación interespecie. Esto es, al mantener un patrón general de escalado de procesos fisiológicos entre especies, los índices metabólicos generales se presume que estén más bajo sobre las bases de unidad de tejido en animales más grandes. Como en defecto, puede presumirse que este patrón aplique pasajes metabólicos individuales también, aunque están disponibles los datos sobre actividades especie-especie que pueden usarse en lugar de tales defectos.

Si las actividades especie-especie son descubiertas mediante experimento ser menores en humanos que en ratones al grado ya anticipado en alometría, entonces los experimentos simplemente confirman el defecto y no se amerita el cambio en el estimado de riesgo a humanos. Si los humanos tienen una actividad metabólica diferente de la predicción alométrica, la incorporación de tales estimados a modelos PBPK puede mostrar diferencias en riesgos humanos de los predichos por el defecto. La predicción alométrica es que, sobre las bases de tejido por unidad, los humanos deben tener sobre siete veces menor actividad que los ratones y cuatro veces menos actividad que las ratas.

Dado el límite de detección de los métodos de avalúo, la actividad metabólica humana (o niveles de mRNA), en ciertos tejidos debe juzgarse a la luz del hecho que sólo un pequeño cambio de la diferencia alométrica ya reconocida puede hacer con frecuencia que la actividad humana sea indetectable. Una diferencia ratón-humana de 20 veces, por ejemplo, realmente sólo representa una exageración de 3 veces el patrón alométrico, pero muchos avalúos pueden fallar en caracterizar confiablemente una diferencia de 20 veces como una diferencia cuantitativa en vez de una diferencia cualitativa.

Por las razones anteriores, la reclamación de que la actividad metabólica humana en activar cloruro de metileno son tan bajas como para ser esencialmente cualitativas diferentes de los ratones debe ser interpretada con gran cautela. De hecho, los estudios existentes tienen gran dificultad en detectar las diferencias de especies en actividad metabólica lo suficientemente grande para retar marcadamente los avalúos de riesgo existentes.

Otro comentarista discutió el hecho de que los niveles celulares de la isoenzima GST 5-5 se esperaría que estuviera distribuido desigualmente por las células, poniendo algunas células en más riesgo y otras en menos. Esto tendería a promediar en un tejido y estaría mejor descrito por datos de metabolismo de tejido. Otros comentaristas comentaron que no había necesidad de ajustar los estimados de riesgo basado sobre los estudios porque la mayoría de los modelos farmacocinéticos ya justifican las diferencias interespecies en metabolismo. Aunque OSHA ha incorporado datos de estos estudios, especialmente en su "análisis alternativo", OSHA está de acuerdo con el Dr. Rhomberg y los otros comentaristas que han tomado excepción a las conclusiones HSIA.

La Agencia no acepta la caracterización de HSIA de los resultados de los estudios resumidos. OSHA ha determinado que aún no se ha presentado evidencia que demuestre que los humanos no están en riesgo de desarrollar cáncer después de la exposición a CM. Cuanto más, los estudios

presentados sugieren una diferencia cuantitativa interespecie en el metabolismo del CM, que fue establecida en informes científicos previos y que ya ha sido justificada en el modelado PBPK. Según discutido extensamente este documento, OSHA ha concluido que HSIA ha bajo evaluado cierta fuerte evidencia y ha sobreenfatizado algunas hipótesis más especulativas. Sin embargo, como está claro de esta discusión, OSHA ha considerado cuidadosamente toda la evidencia. La evidencia substancial en el expediente claramente apoya las conclusiones de OSHA. Consecuentemente, el enfoque de OSHA de confiar en los datos de tumor de ratón de NTP como base de su avalúo cuantitativo sigue siendo el mejor acercamiento a la estimación de riesgo.

c. Conclusiones en relación a la carcinogénesis del CM. HSIA sometió estos documentos a OSHA con una petición de que la Agencia considere los datos de tumor de ratón a la luz de estos estudios adicionales y rechace el uso de datos de respuesta de tumor de ratón como la base para el avalúo de riesgo cuantitativo de la Agencia. OCHA cree que ha dado el peso apropiado a toda la evidencia, dando mayor peso a lo que es de mayor calidad científica. Sin embargo, a la luz de la petición de HSIA, la Agencia reabrió el expediente de reglamentación y revisó todos los datos nuevos. Después de someter y revisó todos los nuevos datos. Después de someter estos documentos para revisión, HSIA [Ex. 126-29] comentó sobre los comentarios sometidos al sumario por otros científicos:

En general, los comentarios sometidos por R. Maronpot, R. Brown, K. Bogen y D. Hattis, exhibe una renuencia al uso de un gran cuerpo de datos mecanísticos ahora disponibles al avaluar el riesgo carcinogénico potencial presentado por el cloruro de metileno, aunque la mayoría de los otros comentaristas están de acuerdo en que el pasaje responsable de su carcinogenicidad observada en hígado y pulmones de ratones, así como en variaciones de especie en actividad de este pasaje crítico, ahora ha sido identificado. Muchos de los comentarios tratados aquí parecen estar motivados por el deseo de mantener "el status quo" para avaluar el riesgo carcinogénico basado sobre principios de defecto que fueron desarrollados hace veinte años.

HSIA continúa diciendo:

Muchas de las conclusiones alcanzadas por los comentaristas * * * están basadas, con frecuencia erróneamente, sobre aspectos únicos de una u otra de estas publicaciones, en lugar de sobre la base entera, como demandaría el enfoque de "peso de evidencia" y es necesario para comprender los resultados.

OCHA halla difícil comprender por qué HSIA cree que los científicos que listaron estén principalmente interesados en preservar el "status quo". El Dr. Maronpot condujo los estudios mecanísticos sobre CM en NIEHS, los cuales han generado información mecanística útil al proceso de avalúo de riesgo. El Dr. Rhomberg fue instrumental en el desarrollo del enfoque farmacocinético usado por la Environmental Protection Agency en su avalúo de riesgo de CM (un enfoque nunca usado por la Agencia previamente). El Dr. Hattis, Dr. Bogen y Dr. Brown eran todos expertos en la aplicación de modelado farmacocinético para avalúo de riesgo y han pedido repetidamente la incorporación de más datos mecanísticos y fisiológicos a los modelos farmacocinéticos. Estos científicos altamente respetados, entre otros, revisaron las submisiones

las de HSIA, conclusiones que en sí mismas se apartan significativamente del "status quo". Esto no sugiere a OSHA que ellos estén tratando de preservar status quo alguno en el avalúo de riesgo y OSHA no halla nada en los comentarios de estos expertos que sugiera que este sea el caso.

Para responder al deseo de HSIA de que OSHA revise adicionalmente todos los datos, la Agencia ha revisado cada estudio sometido cuidadosa y críticamente en sus méritos para determinar cómo cada pieza de dato encaja en el cuadro general del mecanismo de acción para CM. OSHA cree que en este proceso los asuntos críticos traídos por HSIA han recibido un aereamiento completo y la identificación de riesgo para CM ha sido mejorada debido a ello. OCHA cree, sin embargo, que mirar sólo a los nuevos estudios sometidos por ASIA y examinándolos sin crítica, contradiría todo principio de análisis científico.

En resumen, para aceptar la suposición de ASIA de que el CM no es carcinógeno en humanos, debe creerse lo siguiente:

1. GST 5-5 es la única isozima que puede metabolizar CM a un metabolito carcinogénico.
2. Las roturas de hebra sencilla de DNA son relevantes y una medida suficiente de la tumorigenicidad de un compuesto.
3. La ausencia de aumento detectable en roturas de ss de DNA en un solo experimento significa que de hecho, no hay roturas adicionales de ss.
4. El número limitado de muestras humanas (una muestra de pulmón humano agregada siendo el extremo absoluto de datos "limitados"), usado para determinar los parámetros metabólicos es verdaderamente representativo del alcance de la variabilidad humana.
5. Una aparente correlación en la distribución de la proteína GST 12-12 y mRNA GST 12-12 significa que la distribución de la proteína GST 5-5 se correlacionará similarmente con la distribución de mRNA GST 5-5.
6. La interpretación visual del manchado de fotomicrografías para mRNA GST da una medida verdadera y precisa de la actividad de la GST en la célula.

Y tampoco debe ignorarse las siguientes observaciones contradictorias y conclusiones sobre el mecanismo de acción (además de ignorar la evidencia epidemiológica sugestiva):

1. Los metabolitos de GST pueden cruzar las membranas celulares y nucleares e interactuar con DNA para inducir roturas de ss de DNA y mutaciones.
2. El mRNA GST y mancha de proteína fuertemente en las células del conducto biliar (que se cree que sean las precursoras de los hepatocitos).

3. Se ha mostrado que el tejido pulmonar humano mancha para mRNA GST.
4. Sólo el 50% del metabolismo de GST de CM puede ser justificado mediante la isozima GST 5-5.
5. La capacidad metabólica de la GST 12-12 para CM no ha sido caracterizada.

OSHA concluye que estos estudios, aún poniendo a un lado todas las objeciones técnicas a la metodología e interpretación de estudios individuales, no cambian la conclusión de evidencia substancial que apoya la carcinogenicidad del CM. Los resultados de bioensayos en ratones aún son cualitativa y cuantitativamente relevantes a humanos. Una vez los estudios de ASIA han sido replicados y los componentes clave cuantificados (como la actividad enzimática intercelular) (en vez de los niveles de mRNA) de GST hacia CM), los datos de ASIA pueden ser útiles al caracterizar las diferencias cuantitativas interespecies en sensibilidad. (La actividad específica de GST hacia CM en ratones se estima que sea alrededor de siete veces la de los humanos, basado sobre consideraciones alométricas). OSHA cree que su avalúo de riesgo final, que se basa sobre un análisis de todos los datos de PBPK disponibles, trata ambas interpretaciones posibles.

B. Selección de base de datos para avalúo de riesgo cuantitativo.

1. Bioensayos con animales

El primer paso en realizar un avalúo cuantitativo de riesgo carcinogénico basado sobre datos de animales es elegir una serie o series de datos de los cuales definir la relación dosis-respuesta. En su NPRM, OSHA había elegido los tumores de pulmón e hígado de ratón hembra NTP para determinar el estimado de riesgo. OSHA selecciona estas respuestas porque proveen una clara relación dosis-respuesta, tenía bajos índices de tumor de trasfondo y eran medidas más sensibles de dosis-respuesta que los sitios de tumor correspondiente de ratón macho.

EPA, CPSC y FDA eligieron usar la incidencia combinada de adenomas y carcinomas pulmonares y hepáticos como las bases para su avalúo de riesgo. Específicamente, EPA [Exs. 25-D, 28], enfatizó sobre las especies experimentales y grupo de sexo que mostraba el más alto riesgo; el número de ratones hembras que mostrara adenoma o carcinoma ya fuera en el pulmón o hígado (o ambos). El CPSC [Ex. 25-I] juntó los tumores benignos y malignos de glándulas mamarias, pulmón o hígado y promedió los estimados machos y hembras para derivar un estimado de riesgo general. La FDA [Ex. 6-1] usó respuesta benigna y maligna en ratones hembras. El informe Crump [Ex. 12] señaló que puede ser razonable combinar respuestas pulmonares y hepáticas para dar un indicio de la potencia del CM, debido al hecho de que el metabolismo de CM ocurre mediante el mismo pasaje en ambos pulmón e hígado y así resulta en los mismos metabolitos últimos. Sin embargo, el informe añadió que ya que ambos tejidos tienen diferentes respuestas de trasfondo, el combinar las respuestas puede tender a complicar la interpretación de los estimados de riesgos.

En la regla final de OSHA, el estudio NTP (ratas y ratones, inhalación) fue elegido para avalúo de riesgo cuantitativo porque proveía la mejor información toxicológica y estadística sobre la carcinogenicidad del CM [Exs. 12, 7-127] y porque el estudio fue de la más alta calidad de datos. En el estudio NTP, el CM indujo aumento significativo en la incidencia y multiplicidad de neoplasmas alveolares/bronquiolares y neoplasmas hepatocelulares en ratones machos y hembras. En ratas, también se observó aumentos relacionados con dosis estadísticamente significativos en tumores mamarios. OSHA eligió la respuesta de tumor de ratón hembra como la base de su avalúo de riesgo cuantitativo debido a la alta calidad de los datos, la clara respuesta a dosis de tumores hepáticos y pulmonares y la baja incidencia de tumores de trasfondo. Aunque la respuesta de tumores mamarios de las ratas hembras también estuvo relacionado a dosis, los datos de alta calidad y útiles al avalúo de riesgo cuantitativo, la serie de datos de ratón tenía una más clara respuesta a dosis en tumores hepáticos y pulmonares que la respuesta de tumores mamarios de rata y la incidencia de tumores de trasfondo de ratón era más baja que en la rata. Por lo tanto, se seleccionó la serie de datos de ratón para el análisis cuantitativo.

OSHA incluyó los adenomas pulmonares en el análisis cuantitativo. La evidencia sugiere que la presencia de tumores benignos con el potencial de progresar a malignidades debieran interpretarse como que representan una respuesta carcinogénica potencial. Esta creencia está apoyada por la visión de OSTP sobre carcinogénesis química (50 FR 10371). OSTP declaró que en ciertos sitios de tejido, tal como el pulmón, la mayoría de los tumores diagnosticados como benignos en realidad presentan una etapa en progreso a la malignidad. Adicionalmente, NIOSH, EPA CPSC y FDA también incluyeron las respuestas benignas en sus avalúos. Por lo tanto, es apropiado y a veces necesario combinar ciertos tumores benignos con los malignos que ocurren en el mismo tejido y en el mismo sitio de órgano. En particular, OST también declaró que "el juicio del patólogo en relación a si la lesión es un adenoma o un adenocarcinoma es tan subjetivo que es esencial que sean combinados para propósitos de estadísticas." (50 FR 10371).

OSHA seleccionó los tumores pulmonares en ratones hembras como el sitio específico de tumor para su avalúo de riesgo cuantitativo final. No hay razón *a priori* para preferir la respuesta de tumor pulmonar en ratón sobre la respuesta de tumor hepático, porque ambas series de datos fueron de alta calidad, mostraron una clara relación dosis-respuesta y tuvieron baja incidencia de tumores de trasfondo. De hecho, en el NPRM, la agencia informó estimados de riesgo generados usando ambos sitios. Sin embargo, para reducir la complejidad del análisis de PBPK final, que requería cálculos altamente intensivos, OSHA seleccionó un sitio (la respuesta de tumor pulmonar de ratón hembra), para sus estimados de riesgo finales. Los riesgos calculados usando la respuesta hepática de ratón hembra probablemente sería ligeramente más baja que la calculada usando la respuesta de tumor pulmonar. De la otra mano, el juntar el número total de animales con tumores que tuvieran ya fuera un tumor hepático o pulmonar (o ambos) (lo que es el procedimiento de los defensores de EPA [véase su 1986 Guidelines for Cancer Risk Assessment]), resultaría en estimados de riesgo más altos de los valores finales de OSHA.

El estudio de NTP ha sido descrito en la sección de los efectos a la salud y antes, en la discusión relacionada a la identificación de riesgo.

2. Datos epidemiológicos

Los datos epidemiológicos no son tan útiles para el avalúo de riesgo cuantitativo como los datos sobre animales porque los datos sobre animales proveen una clara respuesta-dosis, con índices bastante claros de exposición, lo que no puede derivarse de los datos sobre epidemiología. Siendo todas las otras cosas iguales, los evaluadores de riesgo preferirían usar los datos epidemiológicos para evaluar el riesgo de cáncer en humanos sobre los datos de estudios sobre animales siempre que existan buenos datos sobre el riesgo a humanos. Sin embargo, la incertidumbre inherente a los estudios epidemiológicos debe ser justificada; en particular, los estudios "positivos" con frecuencia tienen límites de confiabilidad inferiores, que no anulan la hipótesis de no-efecto, mientras que los estudios ostensiblemente "negativos" con frecuencia tienen UCLs que apoyarían un efecto positivo substancial. OSHA cree que (véase la discusión a continuación), que esta última circunstancia aplica a algunos de los estudios de CM. Otros factores, tales como la duración e intensidad de una exposición química (la cual raramente puede ser controlada y precisamente medida en un estudio epidemiológico), dificultad en definir precisamente la población expuesta y otros factores confusores difuminan el poder predictor del estudio de los verdaderos riesgos.

Frecuentemente, los estudios animales indican una respuesta positiva a un químico particular cuando los estudios epidemiológicos de las exposiciones a un mismo químico fallan en exhibir un aumento estadísticamente significativo en riesgo. Cuando los estudios animales muestran que una sustancia es carcinógena pero los estudios epidemiológicos son no-positivos, el riesgo mínimo que pudiera ser detectado por el estudio en humanos debiera ser estimado para evaluar la fortaleza del estudio epidemiológico y justificar su importancia en el proceso de avalúo de riesgo. Similarmente, el estimado de potencia basado sobre animales pueden ser usados para predecir el número muertes humanas que los investigadores probablemente hubieran visto en un estudio epidemiológico si el estimado basado sobre animales estuviera correcto; si el número observado de muertes humanas es marcadamente inconsistente con este número predicho, la relevancia del estimado basado sobre animales pudiera bien ser cuestionada. Si los datos humanos fueran equívocos, o el estudio epidemiológico no fuera suficientemente sensible para identificar un riesgo aumentado predicho por un bioestudio animal bien conducido, es necesario considerar los datos sobre animales para proteger a los trabajadores riesgo significativo. OSHA concluye que los estudios epidemiológicos sobre CM no tiene información adecuada sobre la cual basar un avalúo de riesgo cuantitativo. OSHA, sin embargo, ha usado los datos epidemiológicos analizados para determinar si los resultados son consistentes con aquellos estimados usando modelos de roedores. Esto está discutido más adelante en el documento.

3. Conclusiones

Después de revisar los datos sobre animales y los datos epidemiológicos cuantificables, OSHA ha determinado que la respuesta de tumor pulmonar de los ratones hembras es la serie de datos apropiada sobre la cual basar su avalúo de riesgo cuantitativo, y ha determinado que el modo más

científicamente apropiado para usar estos datos envuelve la construcción de un modelo PBPK para extrapolar de animales a humanos. OSHA cree que los datos epidemiológicos no-positivos, en particular los de Kodak, son de suficiente poder para anular los estimados de riesgo derivados de datos sobre animales.

C. Selección de modelo dosis-respuesta

Se ha usado varios enfoques para estimar el riesgo de cáncer debido a la exposición a agentes tóxicos. Un enfoque estándar usa los modelos matemáticos para describir la relación entre dosis (concentración aerosuspendida o sustituto de dosis de tejido blanco) y respuesta (cáncer). Generalmente, las funciones matemáticas se ajustan a los puntos de datos observados en diferentes niveles de exposición y aquellas funciones son usadas para estimar el riesgo que ocurriría a niveles de exposición bajo los observados. Las formas de estas curvas varían, alcanzando desde extrapolaciones lineales de los puntos observados a través del origen (cero exposición y cero riesgo), a curvas que pueden desviarse de la linealidad en las dosis más altas o más bajas. El uso de un modelo o curva particular puede ser justificado en parte mediante medidas estadísticas de "bondad de ajuste" para observar los puntos de datos. Esto es, hay varias pruebas estadísticas que miden cuán de cerca se ajusta una curva predicha de dosis-respuesta a los datos observados.

El modelo más comúnmente usado para la extrapolación de baja dosis es el modelo multietapa de carcinogénesis. Este modelo, derivado de una teoría propuesta por Armitage and Doll en 1961, está basado sobre la asunción biológica de que el cáncer está inducido por carcinógenos mediante una serie de etapas independientes. La Agencia cree que este modelo se conforme más cercanamente a lo que sabemos sobre la etiología del cáncer. No hay evidencia de que el modelo multietapa sea biológicamente inapropiado, especialmente para carcinógenos genotóxicos, lo que el CM con probabilidad sea. Los datos más recientes sometidos por ASIA [Exs. 117-124A] claramente añaden apoyo substancial al cuerpo de evidencia anterior que indica que uno o más metabolitos del CM es un carcinógeno genotóxico. La característica de linealidad de baja dosis de este modelo está científicamente requerida de cualquier exposición que confiera riesgo adicional sobre un nivel de trasfondo pre-existente de riesgo producido por un mecanismo similar o equivalente. Dada la conexión subyacente entre mutaciones de DNA y cáncer y la incidencia de trasfondo obvias de cáncer en la población humana, el abrumador consenso científico es que las genotoxinas siguen a las funciones lineales de baja dosis.

El modelo multietapa es generalmente considerado como un modelo conservador porque es aproximadamente lineal a baja dosis y porque no asume umbral para carcinogénesis, aunque hay otros modelos aceptables de carcinogénesis que son más conservadores a baja dosis. "No umbral" significa que cualquier cantidad incremental de exposición a un carcinógeno está asociada con alguna cantidad riesgo aumentado. "Aproximadamente lineal a baja dosis" significa que una unidad de cambio en dosis resultará en una unidad de cambio en riesgo a baja dosis.

El enfoque más común para establecer los parámetros en el modelo multietapa es asumir que la curva dosis-respuesta esta descrita por un polinomio de k-1 grados, donde k es el número de grupos de dosis probados. El modelo multietapa toma así la forma $P(\text{Cáncer}) = 1 - \exp(-f(\text{dosis}))$, con $f(\text{dosis})$ dada por: $f(\text{dosis}) = a + b_1(\text{dosis}) + b_2(\text{dosis})^2 + \dots + b_{k-1}(\text{dosis})^{k-1}$.

El número de etapas está especificado por k-1 y los parámetros a (el riesgo de trasfondo) y b_1 son estimados de los datos observados.

La alternativas al modelo multietapa incluyen modelos de distribución de tolerancia tales como el modelo "probit" y el modelo "logit" y el modelo Weibull. Los modelos de distribución de tolerancia generalmente predicen relaciones de dosis-respuesta que son de forma sigmoides. Así, estos modelos se acercan a cero más rápidamente que el modelo multietapa lineal. Esto significa que a bajas dosis, estos modelos predecirán riesgos más bajos que un modelo multietapa lineal.

En la reglamentación de CM, la mayoría del avalúo de riesgo sometido a la Agencia usó el modelo multietapa linealizado para predecir el riesgo. La diferencia en estimados de riesgo no se debieron generalmente al modelo de dosis-respuesta usado, sino si al evaluador del riesgo usó modelado farmacocinético para estimar la dosis de tejido blanco, y qué asunciones hayan sido usadas en el modelado farmacocinético.

D. Selección de medida de dosis

1. Estimación de dosis ocupacional

El propósito de la extrapolación de baja dosis es estimar el riesgo de cáncer a una variedad de exposiciones ocupacionales. Esto requiere que las dosis sean convertidas a unidades comparables a aquellas en las cuales la dosis experimental esté medida.

En su NPRM, OSHA primero convirtió la dosis experimental, medida en ppm, a una dosis inhalada, medida en mg/kg/día. El peso de cuerpo de ratón hembra usado en estos cálculos fue 0.0308 kg. El índice de respiración para ratones fue 0.05 m³/día. La Agencia entonces asumió que la dosis equivalente en mg/kg/día llevaría a riesgo equivalente. Una vez la dosis experimental (en ratones) hubo sido convertida a ppm usando el índice respiratorio humano de 9.6 m³/día de trabajo y peso de cuerpo humano de 70 Kg para estimar los riesgos a varios niveles de exposición potenciales. Para determinar la dosis para humanos correspondiente al riesgo estimado de los datos de ratón, OSHA usó las siguientes ecuaciones:

$$\text{Dosis}_M (\text{mg}/\text{m}^3) = \frac{\text{Dosis}_M (\text{ppm})(84.9\text{g}/\text{mol}) (1000 \text{ mg})(1000 \text{ L})}{24.45 \text{ L}/\text{mol} \quad (\text{g})(\text{m}^3)}$$

$$\text{Dosis}_M (\text{mg}/\text{Kg}/\text{d}) = \frac{\text{Dosis}_M (\text{mg}/\text{m}^3)(0.05\text{m}^3/\text{d}) (6\text{hr}/24 \text{ hr})(5\text{d}/7\text{d})}{(0.0308 \text{ kg BW})}$$

OSHA asumió que los estimados de riesgo derivados de ratones a un mg/kg/d dado, sería equivalente a los riesgos experimentados por humanos a esa mg/kg/d. Las dosis en mg/kg/d en humanos fueron convertidas a ppm para determinar el riesgo en varias exposiciones de lugar de trabajo potenciales usando las siguientes ecuaciones:

$$\text{Dosis}_H (\text{mg/m}^3) = \frac{\text{Dosis}_H (\text{mg/kg/d}) (70\text{kg})}{(9.6\text{m}^3/\text{día de trabajo})(5\text{d}/7\text{d})(45\text{año}/70\text{año})}$$

$$\text{Dosis}_H (\text{ppm}) = \text{Dosis}_H (\text{mg} \cdot \text{m}^3) (24.45\text{L/mol}) / (84.9 \text{ g/mol})$$

Este proceso fue usado por K.S. Crump et al. en su avalúo de riesgo sometido a OSHA [Ex. 12]. El uso de mg/kg/d como medida de dosis ha sido criticado por Harvey Clewell, en representación de U.S. Navy [Ex. 19-59]. El declaró:

Hablando estrictamente, el concepto de dosis mg/kg/día aplica sólo a las exposiciones para las cuales el término "dosis administrada" está bien definido, lo que no incluye la exposición de inhalación a un químico volátil, lipofílico tal como el CM... Si se desea una dosis no farmacocinética sustituta, la elección debe ser la concentración de promedio de tiempo ponderado (ppm), según usada por FDA.

El Sr. Clewell prefirió el uso de sustitutos de dosis calculadas en el modelo PBPK para estimar el riesgo humano. OSHA ha dado cuidadosa consideración a los asuntos traídos por el Sr. Clewell y, en el avalúo de riesgo presentado aquí, consideró los sustitutos de dosis estimados en los modelos PBPK en concentraciones de promedio de tiempo ponderado además de la dosis mg/kg/d presentada en el NPRM.

Para todas las medidas de dosis usadas para estimar el riesgo a humanos, las asunciones usadas por OSHA para pesos de cuerpo y tiempo e índices de exposición fueron aquellos descritos anteriormente. En el avalúo de riesgo final de OSHA, se usó un análisis Bayesian y la distribución previa para índice de respiración estuvo centrada sobre el valor preferido de OSHA de 9.6 m³/d.

2. mg/kg/d Versus otras medidas de exposición

Los avalúos de riesgo cuantitativos basados sobre datos de animales conducidos bajo la asunción de que los animales y los humanos tienen iguales riesgos de las exposiciones vitalicias a químicos cuando la exposición es medida en la misma unidad para ambas especies. Las opiniones varían, sin embargo, sobre cuál sea la medida correcta de exposición. Para tumores de sitio de contacto, se acepta generalmente una conversión de ppm a ppm como medida de dosis. Para tumores sistémicos, las conversiones de dosis comúnmente usadas incluyen mg/kg/día (según usado por OSHA en su NPRM de CM), mg/área de superficie/día (con el área de superficie aproximada por BW^{3/4}/día y mg/kg/vitalicio. Cuando hay disponibles datos farmacocinéticos o metabólicos

adecuados y apropiados, estos datos se usan a veces para estimar la dosis interna. En el caso de

CM, se ha recopilado datos metabólicos y se ha usado modelos farmacocinéticos por varios investigadores para estimar la dosis de tejido blanco para CM.

Algunos comentaristas [Exs. 19-28, 19-57] han expresado preocupación por que OSHA ha usado un factor de corrección de área de superficie en su avalúo de riesgo en el NPRM. De hecho, en el NPRM, OSHA extrapoló de ratones a humanos basado sobre peso de cuerpo en lugar de sobre área de superficie. Sin embargo, la Agencia pidió comentario sobre cuál factor de conversión de especie sería apropiado para usarse en el avalúo de riesgo final de OSHA y si la incorporación de información farmacocinética debiera influenciar la elección de factor de conversión. Dos comentaristas [Exs. 19-83, 23-21] se refirieron al documento interagencial sobre escalado interespecie que últimamente recomendó $BW^{3/4}$ como el factor de extrapolación apropiado en ausencia de información farmacocinética apropiada, aunque el documento también indica que los factores de extrapolación basados sobre BW o $BW^{2/3}$ también sería consistente con los datos disponibles (EPA Draft Report: "A cross-species scaling factor for carcinogen risk based on equivalence of $mg/kg^{3/4}/día$." 57 FR 24152, June 5, 1992).

También hubo consideración considerable sobre si era apropiado aplicar un factor de extrapolación tal como $BW^{3/4}$ o $BW^{2/3}$ además del modelado PBPK de dosis, para justificar las diferencias farmacocinéticas en índices de reparación de DNA y otras diferencias no metabólicas en susceptibilidad interespecie después de la incorporación de los datos de PBPK para CM en su actualización de borrador de 1987 de avalúo de riesgo de CM. En su avalúo de riesgo previo, que no incorpora los datos de PBPK, EPA también usó $BW^{2/3}$ como el factor de extrapolación. Ya que OSHA ha preferido la extrapolación de BW en otros avalúos de riesgo específicos de especie y ha usado BW como el factor de extrapolación en su mejor estimado de riesgo en el NPRM para CM, OSHA está de acuerdo con el avalúo del Dr. Lorenz Rhomberg [Ex. 28] de que OSHA debería continuar usando el peso de cuerpo como factor de extrapolación en su avalúo final de riesgo de CM. Así, el estimado de riesgo de OSHA no hace concesión para posibles diferencias farmacocinéticas entre roedores y humanos, o dentro de las diversas poblaciones humanas.

3. Modelado farmacocinético de dosis

OSHA ha discutido asuntos que relacionan el uso de datos farmacocinéticos en su NPRM. Estos asuntos fueron explorados durante las vistas y en comentarios pre y post vista. En respuesta al ANPR [51 FR 42257], Dow Chemical sometió la documentación de un modelo farmacocinético fisiológicamente basado (PBPK) [Exs. 8-14d y 10-6a], desarrolladas para CM por Reitz and Anderson, los cuales describieron los índices de metabolismo de pasajes de MFO y GST y los niveles de CM y sus metabolitos en varios tejidos de ratas, ratones, cricetos y humanos. Este modelo fue presentado como la base para convertir una dosis aplicada (externa) de CM a una dosis interna de metabolito activo en el pulmón e hígado de en varias especies bajo escenarios de exposición a CM. Desde la publicación del NPRM, varias partes han sometido modelos farmacocinéticos o comentarios sobre modelado al expediente de reglamentación. Estos están discutidos en detalle a continuación.

a. *Asuntos generales en el modelado PBPK.* El modelado farmacocinético fisiológicamente basado puede ser una herramienta útil para describir la distribución, metabolismo y eliminación de un compuesto de interés bajo condiciones de exposición actual y, si los datos fueran adecuados, puede permitir la extrapolación a través de los niveles de dosis, a través de rutas de exposición y a través de las especies. Una limitación del uso de PBPK es la falta difundida de datos fisiológicos y metabólicos adecuados y apropiados para definir el modelo. En particular, las dificultades surgen al tratar de definir un modelo para el cual el mecanismo de carcinogénesis no haya sido establecido, cuando no está claro si hubiera habido una concordancia de sitio de tumor entre las especies y cuando los pasajes metabólicos responsables de la carcinogénesis no han sido determinados.

La concentración de un químico en aire o la dosis total inhalada (mg/kg/d), puede no ser la dosis más biológicamente relevante a usarse al comparar la toxicidad a través de las dosis o las especies. La medida de dosis que sería más útil en el avalúo de riesgo es la dosis al tejido blanco del químico o metabolito que se conozca que sea la causa directa del efecto de toxicidad. Generalmente, esta cantidad es desconocida en casi todos los casos debido a la parte carcinogénica próxima es usualmente reactiva y por lo tanto, muy difícil de medir en sistemas biológicos. Ya que el agente tóxico próximo es improbable que sea una cantidad fácilmente medida en el laboratorio, es a veces deseable usar concentraciones sustitutas, calculadas mediante métodos tales como modelado PBPK, para obtener un estimado más directo de una relación dosis-respuesta. Ejemplos de sustitutos de dosis que pueden ser relevantes al mecanismo tóxico de acción de un químico son concentraciones pico de un metabolito particular en un sitio de tejido blanco, área bajo la curva concentración-tiempo del químico madre o un metabolito relevante.

Si la dosis sustituta seleccionada es directamente relevante al mecanismo de acción de un químico, hay mayor confianza en el estimado de riesgo generado usando el sustituto de dosis que aquellos generados usando la concentración inhalada total. Si el mecanismo de acción de un químico es incierto, y por lo tanto la relevancia del sustituto de dosis. Los estimados de riesgo del modelado también puede estar limitado por la calidad y cantidad de los datos metabólicos disponibles. Ya que los estimados dependen directamente de la dosis o sustituto de dosis, todos los parámetros fisiológicos relevantes y todos los pasajes metabólicos relevantes en todos los tejidos blanco de todas las especies bajo investigación son críticos. Además, las medidas de incertidumbre y la variabilidad interindividuo de estos parámetros debe ser generada.

En su NPRM, OSHA solicitó información sobre la adecuacidad del modelado farmacocinético fisiológicamente basado para el avalúo de riesgo de CM. Específicamente, OSHA hizo las siguientes preguntas:

(a) ¿Cómo puede aplicarse mejor la farmacocinética al avalúo de riesgo del CM y cuáles son las limitaciones actuales de este enfoque en la cuantificación de los riesgos a la salud? ¿Qué peso debiera OSHA dar a sus datos farmacocinéticos en su avalúo de riesgo y por qué?

(b) Dado que cinco avalúos de riesgo separados han utilizado los modelos farmacocinéticos para CM en cinco maneras diferentes (resultando en reducción de 0 a 170 veces en el riesgo final al ser comparado con avalúos que no utilizan datos farmacocinéticos), ¿cómo puede OSHA utilizar mejor los datos farmacocinéticos existentes y aún tener certidumbre de la protección a la salud de los trabajadores?

(c) ¿Qué parámetros en los modelos farmacocinéticos son más sensibles a errores en medición o estimación? ¿Puede una base de datos aumentada reducir las incertidumbres en estos parámetros?

(d) ¿Cuánta confianza puede darse a los datos sobre metabolismo del CM humano *in vitro*, especialmente para tejido pulmonar? ¿Cómo afectará la variabilidad humana en estos parámetros a la extrapolación de riesgo de las especies roedoras?

(e) ¿Hay algún estudio en progreso que intente verificar la capacidad predictora del modelo *in vivo* (e.g., dando dosis en un bioestudio vitalicio que produzca cáncer en una especie distinta del ratón B6C3F1 y las ratas F344 y Sprague-Dawley)?

(f) OSHA reconoce las grandes áreas de incertidumbre que existen en los procedimientos de avalúo de riesgo de dosis aplicada. Si el modelado farmacocinético reduce estas incertidumbres, ¿puede la reducción en incertidumbre ser cuantificada? ¿Se introducen incertidumbres al proceso de avalúo de riesgo mediante el uso de modelos farmacocinéticos?

(g) Al usar los modelos farmacocinéticos en el proceso de avalúo de riesgo, se hace la asunción sobre el mecanismo de acción del cloruro de metileno. ¿Hay algún nuevo estudio sobre el mecanismo carcinogénico de acción del CM que apoye o refute esta asunción?

(h) Si el proceso carcinogénico no es, de hecho, el resultado del metabolito del pasaje GST solamente, sino que se debe a una combinación de metabolitos o a una combinación del compuesto madre mas los metabolitos, ¿cómo se afectaría el modelo farmacocinético y el avalúo de riesgo subsiguiente? ¿Pueden estos efectos ser cuantificados?

(i) Una de las asunciones hechas en el modelo farmacocinético es que el tejido blanco para el CM son el hígado y el pulmón. ¿Puede este modelo predecir incidencias de cáncer en otros sitios? Si no, ¿hay manera de factorizar la consideración de posibles cánceres humanos inducidos por CM en otros sitios distintos del hígado y el pulmón?

(j) OSHA solicita información que apoye o refute el escalado alométrico interespecie basado sobre el peso del cuerpo o el área de superficie del cuerpo.

OSHA revisó los comentarios y testimonios sobre estos asuntos de un perito [Ex. 25-E]; representantes de otras agencias del gobierno de EEUU, incluyendo a NIOSH [Exs. 19-46, 41], EPA [Exs. 25-D, 28], CPSC [Ex. 25-I] y U.S. Navy [Exs. 19-59, 96]; el estado de California [Ex. 19-17]; la Halogenated Solvents Industry Alliance (HSIA) [Exs. 19-45, 19-83, 105]; y la

UAW [Exs. 19-22, 23-13, 61]. Los comentarios y testimonios del perito, las otras agencias de gobierno y la Halogenated Solvents Industry en general reflejaron la opinión de que la información farmacocinética estaba suficientemente desarrollada en el caso de CM para justificar su uso en la estimación de los riesgos de cáncer humano. La visión predominante entre estos comentaristas y participantes en las vistas fue que los datos recopilados para CM y el modelo farmacocinético desarrollado por Reitz and Anderson representaron adecuadamente el metabolismo de CM en ratones. Muchos comentaristas también creyeron que era razonable concluir que la incidencia de tumores pulmonares y hepáticos en los ratones B6C3F1 fue el resultado del metabolito GST. Según descrito en mayor detalle a continuación, OSHA en general está de acuerdo en que el enfoque de PBPK es razonable para avaluar los riesgos de cáncer del CM. De hecho, la Agencia ha evaluado los modelos PBPK, determinaron que había varias deficiencias en cada uno de los modelos y los mejoraron en sus cuantificaciones de riesgo finales.

Un participante en la reglamentación se opuso tenazmente a usar datos farmacocinéticos en el avalúo de riesgo de CM. El Dr. Franklin Mirer [Ex. 61], en representación de UAW, declaró:

El modelo farmacocinético avanzado para la carcinogénesis de cloruro de metileno es incorrecto y no debe ser usado para avalúo de riesgo cuantitativo.

El Dr. Mirer mostró preocupación particularmente porque el modelo PBPK ignoró los datos sobre los bioestudios de cáncer de ratas y porque el modelo estaba basado sobre una "hipótesis mecanística."

El Dr. Mirer reiteró sus preocupaciones en respuesta a la reapertura del expediente de reglamentación del 24 de octubre de 1995 [Ex. 126-31], declarando:

El mensaje simple es que OSHA no debiera dar peso adicional al argumento farmacocinético. Que OSHA diera al argumento algún peso adicional significaría que OSHA está ignorando un cuerpo de evidencia substancial en relación a la carcinogenicidad del cloruro de metileno en especies animales adicionales.

El Dr. Mirer continuó:

La hipótesis farmacocinética no es convincente aún como explicación de las diferencias en tumores pulmonares y hepáticos en ratones y ratas.

OSHA comparte las preocupaciones del Dr. Mirer de que el mecanismo de carcinogenicidad para CM no ha sido claramente establecido y que usar el modelado farmacocinético pudiera llevar a estimados de riesgo que ignoren los datos de tumores de ratas. La Agencia señala que ha usado los datos sobre ratas de NTP en su identificación de riesgo para CM. OSHA también ha determinado, sin embargo, que los datos sobre ratones representan la serie de datos más fuerte sobre la cual basar un avalúo de riesgo cuantitativo y señala que los estimados de riesgo basados sobre los datos de ratas (sin ajuste de dosis basado sobre PBPK), son similares a los estimados de riesgo finales de OSHA usando datos sobre ratones y un análisis PBPK.

La determinación de que la serie de datos sobre ratones sea la más fuerte sobre la cual basar un avalúo de riesgo cuantitativo fue hecha sin considerar la disponibilidad de información sobre farmacocinéticas. La incorporación de modelado farmacocinético al avalúo de riesgo para CM es una extensión lógica del proceso de toma de decisión sobre el avalúo de riesgo de OSHA y refleja la revisión de la Agencia de la totalidad de los datos sobre incidencia de tumor, metabolismo y mecanismo de acción. La extensa base de datos sobre el metabolismo y mecanismo de acción de CM, aunque de ningún modo es completa, fue el factor determinante en la decisión de incorporar farmacocinéticas a su avalúo de riesgo final. La Agencia está al tanto de muy pocos químicos de interés reglamentario para los cuales la disponibilidad de datos pudiera compararse a este cuerpo de información. Los criterios específicos utilizados por la Agencia al tomar esta determinación están enumerados a continuación.

Los comentarios sobre los asuntos específicos enumerados anteriormente están discutidos bajo los tópicos apropiados en las secciones que siguen.

b. Criterios para usar PBPK en avalúo de riesgo cuantitativo. OSHA evaluó varios criterios antes de decidir el uso de análisis PBPK en su avalúo de riesgo cuantitativo final para CM. En futuras reglamentaciones en las cuales el uso de información farmacocinética en el avalúo de riesgo se esté debatiendo, será necesario evaluar al menos los criterios descritos a continuación antes de llegar a conclusiones, para evitar adoptar una hipótesis alternativa que refleja menos (antes que más), la verdadera situación que la asunción más genérica de dosis aplicada. Más aún, puede ser apropiado evaluar los criterios adicionales en algunos casos, dependiendo del metabolismo y mecanismo de acción del químico. Los criterios que OSHA consideró antes de la incorporación del PBPK en el estimado de riesgo final para CM fueron:

- (1) Los pasajes predominantes y todos los pasajes relevantes menores deben estar bien descritos en varias especies, incluyendo a los humanos. (Dos pasajes metabólicos son responsables del metabolismo de CM en humanos, ratones, ratas y cricetos).
- (2) El metabolismo debe ser adecuadamente modelado (Sólo dos pasajes son responsables del metabolismo de CM, según comparado a varias rutas potenciales de metabolismo para otros compuestos, tales como benceno y las dioxinas. Esto simplificó los modelos PBPK resultantes).
- (3) Debe haber fuerte apoyo empírico para el mecanismo putativo de carcinogénesis (e.g., genotoxicidad) y el mecanismo propuesto debe ser aceptable.
- (4) La cinésis para el pasaje metabólico carcinogénico putativo deben haber sido medidos en animales de prueba *in vivo* e *in vitro* y en tejido humano correspondiente (pulmón e hígado), al menos *in vitro*, aunque los datos humanos *in vivo* sería lo más definitivo.
- (5) El pasaje metabólico carcinogénico putativo debe contener metabolitos que sean carcinógenos proximales aceptables (por ejemplo, compuestos reactivos tales como formaldehído o S-clorometilglutamine).

(6) La contribución a carcinogénesis vía otros pasajes debe estar adecuadamente modelada o eliminada como factor. Por ejemplo, debe haber un análisis razonable de por qué los metabolitos reactivos formados en un segundo pasaje no contribuirían a carcinogénesis (e.g., cloruro de formilo producido vía el pasaje MFO es probable que sea de vida demasiado corta para ser importante a la carcinogénesis de CM).

(7) El sustituto de dosis en tejidos blanco (pulmón e hígado en el caso de CM), usado en el modelado PBPK debe correlacionarse con respuestas de tumor experimentadas por animales de prueba (ratones, ratas y cricetos).

(8) Todos los parámetros específicos al compuesto, tales como coeficiente de división de aire en sangre, deben haber sido experimentalmente y reproduciblemente medidos. Esto debe ser verdadero especialmente para aquellos parámetros a los cuales el modelo PBPK es más sensible.

(9) El modelo debe describir adecuadamente los fenómenos fisiológicos y bioquímicos experimentalmente medidos.

(10) Los modelos PBPK deben haber sido validados con datos (incluyendo datos humanos), que no fueran usados para construir los modelos.

(11) Debe haber datos suficientes, especialmente de muestras de humanos altamente representativas, para avaluar la incertidumbre y variabilidad en el modelado PBPK.

En el caso de CM, en gran parte se cumplió con estos criterios. Esto hizo la evaluación de los modelos de PBPK existentes y el desarrollo subsiguiente de la estrategia de modelado una opción viable. Por lo tanto, la Agencia evaluó los modelos PBPK existentes y luego contrató a los Drs. Andrew Smith, Frederic Bois y Dale Hattis para ayudar a OSHA a mejorar el modelo PBPK en el expediente, lo que extendería la aplicación de las técnicas de modelado más allá de aquellos modelos que habían sido sometidos a la Agencia e incorpora todos los datos disponibles y apropiados para el análisis cuantitativo en el expediente. La evaluación de OSHA de los modelos PBPK actuales, el desarrollo de el análisis de PBPK de CM modificado y el avalúo de riesgo final de OSHA están descritos a continuación en este documento.

c. *Selección de pasaje metabólico GST como sustituto de dosis.* La selección de "sustituto de dosis" para el modelo PBPK CM es un factor crítico al estimar riesgos basados PBPK. La dosis, o "sustituto de dosis" usada en un avalúo de riesgo debe ser una cantidad biológicamente importante, debe tener un mecanismo de acción viable en el tejido blanco y debe correlacionarse con la respuesta de interés. La elección más simple de dosis es la dosis aplicada o concentración ambiental del contaminante medido como ppm o como cantidad inhalada en mg/kg/d (según usado en el Avalúo de Riesgo Cuantitativo Preliminar en el NPRM). Tales cantidades tienen la ventaja de ser fácil y directamente medibles durante el bioestudio. Otros sustitutos de dosis significativos pudieran incluir la concentración de compuesto madre en el órgano blanco, la concentración de metabolitos específicos en en órgano blanco, el área bajo la curva de tiempo-concentración (dosis

integrada) de cada metabolito y el compuesto madre. Estas cantidades no son fácilmente medidas. Con frecuencia sólo las mediciones indirectas o modelado de computadora de estos sustitutos de dosis están disponibles.

En el modelo de PBPK desarrollado por Reitz et al. [Ex. 7-225], los sustitutos de dosis que se correlacionaban con la respuesta de tumor fueron la concentración del compuesto madre (CM) y la cantidad de metabolitos GST formados en el pulmón e hígado. Reitz et al. descontaron el compuesto madre como sustituto de dosis porque el CM no es un compuesto químicamente reactivo y los carcinógenos de acción directa (y metabolitos de compuestos carcinogénicos), se hipotetiza en general que sean reactivos (usualmente, electrofílico). Ellos también descontaron el compuesto madre como sustituto de dosis relevante porque la concentración madre de CM era más alta en la sangre de ratas que en la de ratón para cualquier dosis de CM, mientras la respuesta de cáncer de ratón fue mayor que la de la rata. Si el compuesto madre de CM fuera el compuesto crítico para carcinogénesis de CM, se esperaría que la respuesta a través de las especies se correlacionara con niveles en sangre del compuesto.

(1) *Metabolismo via GST versus pasaje MFO.* El metabolismo humano del CM ha sido bien estudiado. Un hallazgo claro de los estudios metabólicos humanos es que los humanos metabolizan CM a través de los pasajes MFO y GST, como los ratones, ratas y cricetos. Aunque el metabolismo humano vía el pasaje MFO ha sido medido *in vivo* así como *in vitro*, el metabolismo humano vía el pasaje GST ha sido medido sólo *in vitro*. Los datos metabólicos sobre el pasaje GST humano han sido recopilados de varias muestras de hígado y una muestra de pulmón (muestras combinadas de cuatro sujetos humanos). Sin embargo, no fue posible medir el metabolismo GST humano *in vivo*.

Reitz et al. midieron las constantes metabólicas (K_m y V_{max}) *in vitro* para los pasajes metabólicos GST y MFO. La actividad de enzimas fue determinada midiendo la conversión ^{36}Cl -CM a productos solubles en agua. Las constantes fueron comparadas a través de las especies (ratón, rata, cricetos y humanos). En el hígado, la actividad MFO fue más alta en los cricetos, seguido por los ratones, humanos y ratas. Los valores humanos fueron mucho más variables que para las especies roedoras. La V_{max} Humana para el pasaje MFO del hígado varió aproximadamente un orden de magnitud y la K_m varió aproximadamente en el triple. La actividad GST en el hígado fue determinada para tejidos de ratón y humanos solamente. El hígado de ratón tenía aproximadamente 18 veces mayor actividad (V_{max}) que el hígado humano, pero el tejido humano tenía tres veces mayor constante de afinidad (K_m) para CM que el ratón.

En el pulmón, la actividad de las enzimas MFO y GST fue determinada para un sola concentración de sustrato. Para el pasaje MFO, el tejido de ratón tenía mayor actividad, seguido por los cricetos y las ratas. No se detectó actividad MFO específica para CM en el tejido de pulmón humano, aunque otras isozimas MFO se demostró que están activas en el tejido. Para el pasaje GST en el pulmón, el tejido de ratón fue más activo, seguido por ratas y humanos. No se detectó actividad GST en el pulmón del criceto.

En humanos, el pasaje MFO ha sido medido *in vivo* así como *in vitro* [Ex. 7-225]. La experimentación humana *in vivo* fue conducida por varios investigadores. El metabolismo vía el pasaje MFO es relativamente fácil de medir porque el producto final es monóxido de carbono [Ex. 7-24]. Los índices metabólicos medidos *in vivo* después de la exposición a concentraciones conocidas de CM, lo que significa que las mediciones *in vitro* en tejido humano (en particular para el pasaje GST para el cual no hay datos humanos *in vivo*), no pudieron ser usados directamente como una medida de metabolismo. Los datos humanos *in vitro* e *in vivo* del metabolismo MFO fueron importantes en el desarrollo de modelos farmacocinéticos porque proveen datos humanos para metabolismo específico de CM, que pudiera ser usado para ayudar a validar los modelos. Desafortunadamente, el modelado de pasajes críticos putativos para carcinogénesis (el pasaje GST) no pudo ser validado para humanos. Esto es una debilidad en el modelado de PBPK para CM compartido por todos los modelos, incluyendo el análisis PBPK final de OSHA.

En los modelos PBPK sometidos a OSHA, el índice humano de metabolismo de CM, particularmente vía el pasaje GST, estuvo basado sobre datos recopilados de cuatro muestras de hígado y una muestra agregada de pulmón. Aunque los datos metabólicos sobre hígado fueron de la misma magnitud que los recopilados por Green et al., los datos de Green no fueron considerados en el modelo Reitz y la variabilidad de esos datos no fue evaluada. Por lo tanto, los estimados de los sustitutos de dosis en el modelo de Reitz estuvieron basados sobre el promedio de cuatro muestras de hígado. Cuatro muestras de hígado no son ni remotamente datos suficientes para estimar con confianza y justificar la variabilidad humana. Las consideraciones de la variabilidad e incertidumbre de estos datos están discutidas en mayor detalle más adelante en este documento.

Los datos sobre pulmón humano fueron aún más limitados. Cuatro muestras de pulmón humano fueron agregadas para proveer un solo punto de datos. Esta falta de datos sobre tejido de pulmón es particularmente crítico en el modelado PBPK al calcular las razones de A1 y A2 (la distribución del metabolismo entre el tejido del pulmón y el hígado en humanos). Los errores al calcular estas razones afectarán significativamente los estimados de riesgo finales, según discutido por el Sr. Harvey Clewell para U.S. Navy [Ex. 96].

HSIA sometió datos adicionales sobre el metabolismo humano de CM en la forma de un estudio del metabolismo de GST en muestras de hígado humano conducido por Bogaards et al. [Ex. 127-16]. Los datos sobre el metabolismo del GST del hígado humano recopilados en este estudio no fueron directamente comparables a los datos recopilados por Reitz o Green, porque los datos de Bogaards fueron medidos usando un método clorimétrico que no era tan sensible como el método ^{36}Cl . Bajo contrato con OSHA, el Dr. Andrew Smith y el Dr. Frederic Bois compararon los datos de los diferentes laboratorios y recopilados bajo las diferentes metodologías y desarrollaron un factor de correlación entre las metodologías, de modo que pudieran usar todos los datos metabólicos humanos disponibles en el modelo PBPK final de OSHA [Ex. 128]. Hay ahora sobre 30 puntos de datos para metabolismo de hígado humano *in vitro* por el pasaje GST y cinco puntos de datos (los puntos de datos pulmonares adicionales fueron informados en Green et al.,

Ex. 124A). OSHA determinó que era importante usar tantos de los datos humanos disponibles en su modelo PBPK para CM como fuera científicamente justificable. Estos datos fueron usados para estimar la variabilidad y la incertidumbre que rodea las medidas del metabolismo humano GST. Aunque las metodologías difirieron a través de los estudios, OSHA ha ajustado e incorporado todos los datos humanos disponibles en su modelo PBPK.

(2) *Enfoque de paralelograma*. Cuando los índices metabólicos para el pasaje MFO medido *in vivo* e *in vitro* dentro de cada especie fueron comparados, se determinó que esos índices no son equivalentes. Esto significa que, a diferencia del caso para algunos otros compuestos químicos, los datos sobre GST *in vitro* no podían sustituir directamente una medición *in vivo* de metabolismo. Reitz and Anderson [Ex. 7-225] sugirieron un enfoque de "paralelograma" al problema de no compatibilidad de índices *in vivo* e *in vitro*. Este enfoque hace la asunción de que la razón de las mediciones *in vivo* e *in vitro* es aproximadamente comparable entre de las especies (incluyendo humanos). Ellos midieron los índices metabólicos de ambos pasajes *in vitro* e *in vivo* en roedores y luego usaron la razón promedio del índice metabólico *in vivo* e *in vitro* en tres especies de roedores para extrapolar de los índice *in vivo* en humanos [Ex. 7-225] a un valor estimado *in vivo*.

BILLING CODE 4510-26-P

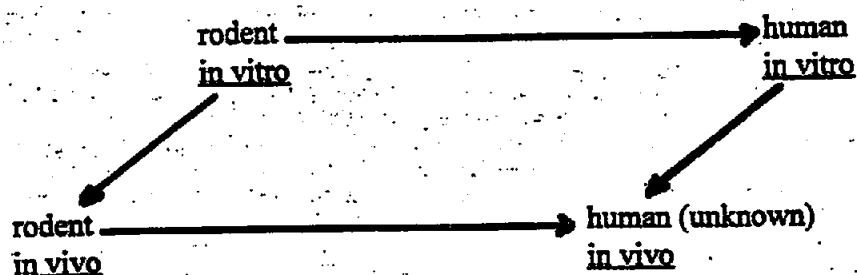


Figure VI-1: Schematic diagram of the parallelogram approach.

BILLING CODE 4510-25-C

$$\text{Assumption: } \frac{\text{rodent (in vitro)}}{\text{rodent (in vivo)}} = \frac{\text{human (in vitro)}}{\text{human (in vivo)}}$$

$$\text{or, human (in vivo)} = \frac{\text{rodent (in vivo)} \times \text{human (in vitro)}}{\text{rodent (in vitro)}}$$

Ron Brown [Ex. 25-E] un perito de OSHA, mostró preocupación porque "... la metodología usada para extrapolar los datos *in vitro* al estado *in vivo* es problemático y la precisión de la medición de actividad GST hacia el CM es incierta." Esto puede ser debido al pequeño tamaño de la muestra, variabilidad en el análisis de laboratorio o la inadecuación del modelo *in vitro*. OSHA cree que es un punto crítico de incertidumbre en usar el modelo PBPK para avalúo de riesgo. La Agencia también señala que en el avalúo de riesgo usando modelos PBPK sometidos durante la reglamentación de CM, ninguno usó el enfoque de paralelograma como la base para determinar los índices metabólicos humanos *in vivo*. En vez, el escalado alométrico fue usado para estimar los valores humanos. OSHA ha conducido avalúos de riesgo usando ambos el enfoque alométrico (estimados de riesgo finales de OSHA) y el enfoque de paralelograma (análisis alternativo de OSHA). La Agencia hizo esto para determinar cuáles serían los estimados de riesgo si se usara todos los datos cuantitativos posibles a la mayor extensión, no empece las incertidumbres de los datos.

OSHA está de acuerdo en que la evidencia presentada en el expediente en general apoya el pasaje GST como un mecanismo de acción carcinogénica posible del CM. La Agencia permanece preocupada, sin embargo porque la confianza únicamente sobre el pasaje GST puede mostrar consideración insuficiente de contribuciones potenciales del compuesto madre y/o metabolitos del pasaje MFO a la carcinogénesis del CM. Está claro que la concentración ambiente de CM está relacionada a dosis a respuesta de tumor. Así, hay mayor confianza en que los bioestudios vitalicios predigan carcinogenicidad de CM en humanos que la que hay de que ocurriera cáncer mediante un mecanismo específico, y aún menos confianza en que los índices metabólicos medidos *in vitro* midan precisamente las diferencias en especies que se correlacionan al desarrollo de tumor. Esto es particularmente verdadero para metabolismo pulmonar donde una muestra agregada y cinco muestras individuales humanas fueron analizadas. No empece las incertidumbre descritas anteriormente, la Agencia cree que la hipótesis de que el GST es el pasaje carcinogénico presenta un mecanismo de acción posible para el CM y y está suficientemente bien desarrollado para ameritar el uso de modelado PBPK del pasaje GST como sustituto de dosis de elección en el avalúo de riesgo cuantitativo para CM.

d. *Estructura del modelo PBPK de CM.* Los modelos farmacocinéticos descritos a continuación están basado sobre el modelo original sometido por el Dr. Reitz de parte de HSIA en 1992 [Ex. 7-225]. Durante los años desde la primera submisión de un modelo PBPK para CM a OSHA, se ha hecho mejoras significativas en estructura de modelo y en los datos recopilados para el modelado de PBPK, especialmente en cómo la incertidumbre y la variabilidad en los datos son tratados. La estructura general de los modelos sometidos a OSHA están descritos a continuación, seguidos por una descripción de cómo la variabilidad, incertidumbre y sensibilidad de los modelos a incertidumbre han sido evaluados, señalando las mejoras que han sido hechas al desarrollar métodos para manejar estos asuntos. Esto está seguido por una comparación de los estimados de riesgo generados por estos modelos. Finalmente, se describe el avalúo final de riesgo de OSHA. Este avalúo de riesgo incorpora lecciones aprendidas de modelos previos y usa todos los datos disponibles, apropiados, cuantificables en un enfoque Bayesian al modelado de la métrica de dosis para CM.

En el modelo PBPK sometido por el Dr. Reitz de HSIA [Ex. 7-225] se usó una serie de ecuaciones diferenciales para modelar el balance de masa de CM y sus metabolitos en cinco compartimientos fisiológicamente definidos, incluyendo el pulmón, hígado tejido profusamente afluido, tejido lentamente afluido y grasa. El metabolismo vía el pasaje MFO fue descrito mediante ecuaciones cinéticas Michaelis-Menten y metabolismo GST fue modelado usando cinética no saturable de primer orden. Con excepción del modelo PBPK sometido por ICI [Ex. 14A], todos los modelos PBPK sometidos a la Agencia siguieron estas asunciones en relación al metabolismo del CM. Las constantes de índice para las ecuaciones metabólicas fueron estimadas basadas sobre mediciones de los coeficientes de división, aproximaciones alométricas de las constantes fisiológicas (e.g. peso pulmonar) y estimados (i.e., escalado alométrico de datos de roedores, estimados hechos usando el enfoque de paralelograma, etc.) de las constantes bioquímicas (e.g., constantes Michaelis-Menten).

NIOSH presentó un modelo PBPK en 1993 [Ex. 94], también estructuralmente basado sobre el modelo Reitz-Anderson, pero con modificaciones al índice de respiración humana y rendimiento cardíaco para justificar la entrada de CM en trabajadores físicamente activos, antes de en humanos en descanso envueltos en actividades ligeras e incluyendo un análisis de variabilidad de los parámetros metabólicos humanos. Específicamente, NIOSH comparó los estimados derivados del promedio aritmético de los datos de metabolismo humano de GST con los puntos de datos de hígado humano individuales para estimar la incertidumbre en el riesgo de cáncer de un individuo debido a exposición a CM. Este enfoque comenzó a incorporar algunas características necesarias, tales como enfoque especial sobre los trabajadores físicamente activos y la variabilidad de los parámetros metabólicos humanos, pero no intentaron cuantificar la incertidumbre y variabilidad de los parámetros y su contribución a la incertidumbre asociada con el modelo PBPK.

El Sr. Harvey Clewell, en representación de U.S. Navy, también sometió varios modelos PBPK a OSHA. En su submisión final (1992), el Sr. Clewell modificó el modelo PBPK existente [Ex. 7-125] para incluir datos más recientes sobre el coeficiente de división de sangre/aire [Ex. 19-59]. En un segundo modelo PBPK, empezó "de nada" a construir un modelo basado sobre datos derivados de fuentes independientes del trabajo previo de Reitz and Anderson [Ex. 23-14], que fueron descritos en el testimonio del Sr. Clewell [Tr. 2361, 10/15/92]. Este modelo fue estructuralmente similar al modelo presentado por HSIA con las siguientes excepciones: tenía tres compartimientos agrupados (lentamente afluido, moderadamente afluido y rápidamente afluido), basado sobre volúmenes en sangre de tejido; y el coeficiente de división de sangre/aire de ratón fue corregido a 19.4, en vez de 8.29 sobre las bases de datos más recientes. Un tercer modelo sometido por el Sr. Clewell fue idéntico en estructura al modelo Reitz/Anderson, pero incorporó los datos experimentales más recientes sobre los coeficientes de división y los más recientes datos sobre el metabolismo de ratón [Ex. 96]. OSHA usó el tercer modelo del Sr. Clewell en su comparación de los estimados de riesgo derivados de PBPK debido a su similaridad en estructura al modelo original de Reitz y su incorporación de los datos experimentales más recientes.

En su tercer modelo, Clewell derivó las distribuciones de probabilidad para cada parámetro de la literatura o distribuciones estimadas de aquellos parámetros para los cuales los datos no estuvieran

disponibles, condujo simulaciones Monte Carlo para derivar las distribuciones de rendimiento para los sustitutos de dosis. Estas distribuciones de sustitutos de dosis fueron entonces usadas para derivar cuatro estimados de riesgo; el insumo de dosis al análisis dosis-respuesta multietapa del bioestudio de tumor fueron derivadas de la media o de la percentila 95ta de la distribución de rendimiento de los parámetros de PBPK y estos a su vez fueron pareados con ya fuera el MLE o UCL de la distribución de valores posibles de los parámetros del modelo multietapa. Este análisis fue un avance sobre el de los modelos previos porque tomó en cuenta algunas de la incertidumbre y variabilidad que se conoce que está asociada con los datos usados en el modelo PBPK.

Después de evaluar estos modelos sometidos, OSHA determinó que el modelo de Clewell proveyó el mejor prototipo sobre el cual basar su enfoque de modelado PBPK final para CM. Por lo tanto, la Agencia trabajó con los Drs. Smith y Blois para revisar el modelo de Clewell y con la asistencia del Dr. Hattis, para desarrollar un enfoque de modelado de PBPK con un análisis más sofisticado de variabilidad e incertidumbre (y otros refinamientos según descritos a continuación). De esta modo la Agencia desarrolló un enfoque que incorporaría lo que se aprendió en el desarrollo de los modelos PBPK tempranos y hacer uso de tantos de los datos fisiológicos y metabólicos en el expediente como fuera posible. El modelo de Clewell fue seleccionado para comparación porque este fue el único modelo en proveer un análisis sistemático de la incertidumbre, variabilidad y sensibilidad del modelo que usa técnicas Monte Carlo. El enfoque de avalúo de riesgo final de OSHA está descrito en mayor detalle a continuación.

e. Selección de parámetros para modelado PBPK. Las definiciones de los parámetros usados en los modelos descritos a continuación están contenidos en la Tabla VI-2. Nótese que no todos los parámetros fueron usados en cada modelo y se usó nombres de variables ligeramente distintos por diferentes investigadores. Por ejemplo, el análisis final de OSHA contiene un compartimiento de médula ósea, mientras que el modelo de Clewell no. OSHA se refiere al flujo de sangre para tejidos pobremente (o lentamente) afluido como "QppC."

TABLA VI-2. DEFINICIONES DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS.

Parámetros (unidades)	Definición
BW (kg).....	Peso de cuerpo en kg. Los pesos de cuerpo humano se asumió que fueran 70-kg (hombre referencia). Los pesos de cuerpo de ratón fue el peso promedio de los ratones en el bioestudio de NTP.
QCC no escalado (1/hr, 1 kg BW).....	Índice respiratorio. $QPC = QP (1/hr) BW^{.75}$ donde QP = índice de respiración alveolar. El QP humano estuvo basado sobre un índice de $9.6 m^3/8 hr$ (convirtió 1/hr y ajustó a ventilación alveolar (= 0.70 ventilación total) excepto en modelos modificados por NIOSH y OSHA QP de ratón = $(24.3 \text{ 1/hr y ajustado a respiración alveolar (=0.70 alveolar/total))$.
QCC no escalado (1/hr, 1 kg BW).....	Rendimiento cardíaco. $QCC = QC(1/hr)BW^{.75}$ donde QC = rendimiento cardíaco en 1/hr. Reitz estableció $QC=QP$. Clewell y NIOSH basaron el QC humano sobre datos de rendimiento cardíaco e índices respiratorios vs. carga de trabajo de Astrand et al. [Ex. 7-120].
VPR.....	Ventilación alveolar/razón de afluencia.
Flujo de sangre a tejidos	
QGC o QgiC (fracción de rendimiento cardíaco)....	Flujo de sangre al tracto gastrointestinal como una fracción de rendimiento cardíaco. $QGC=QG/QC$.
QLC o QliC (fracción de rendimiento cardíaco)....	Flujo de sangre al hígado como fracción del rendimiento cardíaco. $QLC=QL/QC$.
QFC o QfatC (fracción de rendimiento cardíaco)...	Flujo de sangre a grasa como fracción del rendimiento cardíaco. $QFC=QF/QC$.
QSC o QppC (fracción de rendimiento cardíaco)...	Flujo de sangre a tejido pobremente (lentamente) afluido como fracción de rendimiento cardíaco. $QSC=QR/QC$.
QRC o QwpC (fracción de rendimiento cardíaco).	Flujo de sangre a tejido bien afluido (rápidamente), como fracción de rendimiento cardíaco. $QRC=QR/QC$.
QmarC (fracción de rendimiento cardíaco).....	Flujo de sangre a médula como fracción del rendimiento cardíaco.
Volumenes de tejido	
VGC o VgiC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de tracto GI como fracción de peso de cuerpo. $VGC=VG/BW$.
VLC o VliC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de hígado como fracción de peso de cuerpo. $VLC=VL/BW$.
VFC o Vfat (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de grasa como fracción de peso de cuerpo. $VFC=VF/BW$.
VSC o VppC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de tejidos lentamente (pobremente), afluidos como fracción de peso de cuerpo. $VSC=VS/BW$.
VRP o VwpP (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de tejido rápidamente (bien), afluido como fracción de peso de cuerpo $VRC=VR/BW$.
VluC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de pulmón como fracción de peso de cuerpo.
VmarC (fracción de peso de cuerpo).....	Volumen de médula ósea como fracción de peso de cuerpo.

CONT. TABLA VI-2. DEFINICIONES DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS.

Coeficiente de división	
PB o Pblo.....	Coeficientes de sangre/división de aire.
PG o Pgi.....	Tracto GI/coeficiente de división de sangre (tracto GI/dividido por PB).
PL o Pli.....	Hígado/coeficiente de división sanguínea (Grasa/aire dividido por PB).
PF o Pfat.....	
PS o Ppp.....	Coeficiente de división de sangre /tejido lentamente (o pobremente), afluido (tejido lentamente
PR o Pwp.....	afluido/aire dividido por PB).
PLU o Plu.....	Pulmón/coeficiente de división de sangre (pulmón/aire dividido por PB).
Pmar.....	Médula ósea:coeficiente de división de sangre.
Parámetros metabólicos	
VMAXC no escalado (mg/hr, kg animal).....	Pasaje MFO Michaelis-Menten velocidad máxima para metabolismo MC. VMAXC= (mg/hr)BW ⁷⁵ .
KM (mg/l).....	Pasaje MFO constante de afinidad par metabolismo Michaelis-Menten de CM.
KFC, no escalado (1/hr, 1 kg animal).....	Pasaje GST constante de índice cinético de primer orden para metabolismo de CM. KFC=KF (hr)(BW ²⁵).
A1 (razón).....	Razón de distribución de pasaje GST metabolismo de CM entre pulmón e hígado. A2= KFC(pulmón)/KFC(hígado).
A2 (razón).....	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína microsomal.
B1 (razón).....	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína citosólica.
Sp-Kf.....	Poder de escalado alométrico para escalado de peso de cuerpo de KFC de ratones a humanos.

Los modelos farmacocinéticos (PBPK), fisiológicamente basados de CM discutidos aquí, contienen los siguientes tipos de parámetros según definidos anteriormente: peso de cuerpo, flujo de sangre a compartimientos de tejido (como fracción del rendimiento pulmonar), volúmenes de compartimientos de tejido (como fracción de peso de cuerpo), división de coeficiente, los parámetros metabólicos (los parámetros Michaelis-Menten, Vmax y Km, para el pasaje MFO y la constante de índice de primer orden, Kf para el pasaje GST) y la razón de la capacidad metabólica específica entre los sitios metabólicos principales (pulmón e hígado). Las diferencias en estructura de modelo (tales como selección de compartimientos agrupados de tejido), y las diferencias en origen de datos para parámetros individuales llevaron a diferencias en los valores de parámetros usados en diferentes modelos.

Los valores de parámetro (estimados de punto), usados en los modelos PBPK revisados por OSHA están presentados en la Tabla VI-3. Las distribuciones de parámetro usadas por OSHA en su análisis están presentados más adelante.

En tanto OSHA puede determinar, los parámetros elegidos por HSIA fueron los presentados en el estudio de Reitz de 1989 [Ex. 21-53], excepto que se usó los valores preferidos de OSHA para índices de respiración (basado sobre 9.6 m³/día de trabajo) y exposiciones humanas de ocho horas. El modelo sometido por NIOSH usó los parámetros y códigos de computadora del modelo Reitz, excepto por el índice de respiración humana, rendimiento cardíaco humano y parámetros metabólicos humanos. Los parámetros usados por Clewell fueron resumidos en su submisión postvista [Ex. 96], que incluía datos experimentales más recientes para el coeficiente de división y parámetros metabólicos de ratón y un escalado diferente para rendimiento cardíaco humano.

TABLA VI-3. PARAMETROS USADOS EN MODELOS PBPK REVISADOS POR OSHA

Modelo	Clevell [Ex. 96]		NIOSH [Ex. 23-18]		HSIA [Ex. 19-45]	
	Ratón	Humano	Ratón	Humano	Ratón	Humano
BW (kg).....	0.0345	70	0.0345	70	0.0345	70
QPC, ventilación alveolar no escalada (1/hr, 1 kg animal).....	29.0	35	29.0	43.1	29.0	35.0
QCC, rendimiento cardíaco no escalado (1/hr, 1 kg animal).....	16.5	18	29.0	20.9	29.0	35.0
QGC ^a flujo al tracto GI (fracción de rendimiento cardíaco).....	0.165	0.195	0.0	0.0	0.0	0.0
QLC ^a flujo al hígado (fracción de rendimiento cardíaco).....	0.035	0.07	0.24	0.2093	0.24	0.24
QFC ^a flujo a grasa (fracción de rendimiento cardíaco).....	0.03	0.05	0.05	0.040	0.05	0.05
QSC ^a a tejido lentamente afuido (fracción de rendimiento cardíaco).....	0.25	0.24	0.19	0.4319	0.19	0.19
QRC ^a flujo a tejido rápidamente afuido (fracción de rendimiento cardíaco).....	0.52	0.445	0.52	0.3188	0.52	0.52
VGC, volumen GI (fracción de BW).....	0.031	0.445	0.0	0.0	0.0	0.0
VLC, volumen de hígado (fracción de BW).....	0.046	0.023	0.04	0.0314	0.04	0.0314
VFC, volumen de grasa (fracción de BW).....	0.100	0.16	0.07	0.231	0.07	0.231
VSC, volumen de tejido lentamente afuido (fracción de BW).....	0.513	0.48	0.75	0.621	0.75	0.621
VRC, volumen de tejido lentamente afuido (fracción de BW).....	0.041	0.033	0.05	0.0371	0.05	0.0371
VLOC, volumen de pulmón (fracción de BW).....	0.008	0.006	0.012	0.011	0.012	0.011
PB, sangre/coeficiente de división de sangre.....	23.0	12.9	8.29	9.7	8.29	9.7
PG, tracto GI/coeficiente de división de aire.....	0.52	0.93	NA	NA	NA	NA
PL, hígado/coeficiente de división de sangre.....	1.6	2.9	1.71	1.46	1.71	1.46
PF, grasa/coeficiente de división de sangre.....	5.1	9.1	14.5	12.4	14.5	12.4
PS, lentamente afuido/coeficiente de división de sangre.....	0.44	0.78	0.96	0.82	0.96	0.82
PR, rápidamente afuido/coeficiente de división de sangre.....	0.52	0.93	1.71	1.46	1.71	1.46
PLU, pulmón/coeficiente de división de sangre.....	0.46	0.82	1.71	1.46	1.71	1.46
VMAX mg/hr, 1 kg animal (no escalado).....	13.4	5.0	13.2	3.98	13.2	4.9
KM (mg/L).....	1.35	0.4	0.396	0.72	0.396	0.580
KFC /hr, 1 kg animal (no escalado).....	1.5	1.5	1.73	1.56	1.73	1.24
A1 (Vmax(pulmón)/Vmax(hígado).....	0.41	0.015	0.416	0.00143	0.416	0.00143
A2 (KFC(pulmón)/KFC(hígado).....	0.28	0.18	0.137	0.18	0.137	0.18

^a QGC + QLC + QFC + QSC + QRC MUST = 1.00

f. Avalúo de la sensibilidad e incertidumbre del modelo PBPK. En el NPRM, OSHA expresó preocupación porque, si se usa los modelos PBPK para ajustar avalúos de riesgo, la incertidumbre en el modelado PBPK debiera estar adecuadamente tratado. Específicamente, OSHA mostró preocupación por la incertidumbre en el mecanismo de acción y la falta de datos sobre metabolismo humano fueran los mayores obstáculos para la incorporación de datos farmacocinéticos al avalúo de riesgo final de CM. Muchas de las incertidumbres en los parámetros de modelo han sido cuantificados por varios participantes en las vistas y resumidos a continuación. La cuantificación de estas incertidumbres, sin embargo, no trató las principales preocupaciones de OSHA en relación al mecanismo de acción y la distribución de metabolismo entre pulmón e hígado. Los análisis de OSHA de la incertidumbre y variabilidad de parámetros en el modelo PBPK están presentados con su avalúo de riesgo más adelante en este documento.

Los conceptos de incertidumbre, variabilidad y sensibilidad en modelado PBPK fueron definidos en los comentarios sometidos por U.S. Navy [Ex. 19-59];

Según se relaciona al asunto de usar modelado PBPK en el avalúo de riesgo, la incertidumbre puede ser definida como posible error en estimar el valor "verdadero" de un parámetro para un animal representativo ("promedio"). La variabilidad, de la otra mano, sólo debe considerarse que represente verdaderas diferencias interindividuales.

El coeficiente de sensibilidad normalizado da el porcentaje de cambio en un rendimiento de modelo debido al porcentaje de cambio en el valor parámetro y representa la relativa importancia del parámetro al resultado del modelo bajo las condiciones de la simulación.

Cada una de estas cantidades es de interés para el avalúo de riesgo y modelado PBPK. Por ejemplo, sabemos que hay variabilidad de heterogeneidad interindividual en los pesos de cuerpo de humanos (y ratones), pero estimamos los riesgos para miembro promedio de la población 70 kg en humanos, peso de bioensayo promedio en ratones). Para muchos parámetros, la variabilidad interindividual puede no ser conocida y debe ser estimada.

La incertidumbre en estimación del valor de un parámetro que represente a un miembro promedio de una población es principalmente debida a una medición de laboratorio y a errores relacionados. Los errores de medición, en muchos casos, pueden ser cuantificados o estimados de modo que el impacto potencial de esta incertidumbre sobre el resultado del modelado PBPK pueda ser avaluado.

La sensibilidad del modelo a los parámetros individuales es útil para determinar cuáles experimentos deban conducirse para confirmar los parámetros y para determinar el modelo PBPK es meritorio. Por ejemplo, cuando se conduce un análisis de sensibilidad y se determina que los resultados de modelo no son muy sensibles a cambio en las definiciones de los volúmenes de tejidos agrupados, ello sugiere que hay poca necesidad de conducir experimentos para describir esas relaciones más precisamente. Similarmente, aunque el volumen de tejido agrupado no represente una cantidad biológica "verdadera", hay confianza en que su definición precisa no es críticamente importante en los resultados del modelo PBPK. Por lo tanto, si la única incertidumbre grande (cuantificable), reside en esta medición, se tendría mayor confianza en que las predicciones del modelo sean precisas. Por lo tanto, es de instrucción comprender qué parámetros influyen los resultados del modelo en mayor grado. Vice-versa, si los resultados del modelo PBPK son sensibles a un

parámetro que no haya sido precisamente descrito (tal como la distribución del metabolismo GST entre pulmón e hígado), la confianza en los resultados de modelo está correspondientemente reducida.

Varios investigadores han intentado determinar la sensibilidad de los modelos PBPK a valores de parámetros y para caracterizar la incertidumbre y la variabilidad dentro de los parámetros en los modelos. El primer intento en describir la sensibilidad del modelo PBPK original de Reitz fue realizado por la Consumer Product Safety Commission (CPSC).

La CPSC condujo un análisis de sensibilidad de los parámetros metabólicos, K_m , V_{max} y K_f , en el "Updated Risk Assessment for Methylene Chloride" [Ex. 7-126]. Ellos analizaron la sensibilidad del modelo seleccionando estimados punto alternativos para los parámetros metabólicos y determinar cuál sería la razón resultante de metabolito GST a 4000 ppm vs. 1 ppm. Este análisis muestra cómo esta razón varía si los parámetros metabólicos usados en el modelo fueran más altos o más bajos que los valores medidos según seleccionados por la CPSC. Los resultados mostraron que la razón del metabolito GST en el hígado a 4000 ppm al metabolito GST a 1 ppm (o la razón del metabolito GST en el pulmón a 4000 ppm al metabolito a 1 ppm), fue relativamente insensible al valor de K_f (cuando CPSC varió K_f de 0.01 a 5.3, mientras K_m y V_{max} fueron mantenidas constantes en los valores Reitz-Anderson).

HSIA presentó un análisis de sensibilidad de los parámetros PBPK del modelo Reitz (HSIA) en el testimonio del Dr. Reitz [Ex. 23-21A]. Los resultados fueron presentados para ratones a 4000 ppm, ratones a 1 ppm, humanos a 1000 ppm y humanos a 1 ppm. En el primer análisis (ratones a 4000 ppm), los parámetros más sensibles fueron determinados ser PB (coeficiente de división de aire sangre) y K_f (parámetro metabólico para el pasaje GST). Los autores observaron que a altos niveles de exposición el resultado del modelo era al menos un orden de magnitud menos sensible a cambios en los otros dieciséis parámetros investigados.

Cuando los ratones fueron expuestos a concentraciones más bajas de CM (1 ppm) V_{max} y K_m para el pasaje MFO fueron los parámetros más sensibles (el coeficiente de fue sobre 120% para cada uno de estos parámetros). Adicionalmente, se halló que varios otros parámetros ejercen una influencia significativa sobre los resultados de modelo: QP, QL, PB, V_{lu} y K_f .

En humanos, a altas concentraciones (> 1000 ppm), los resultados fueron similares a los observados en ratones; el modelo fue más sensible a PB y K_f , con coeficientes de sensibilidad de 87% y 97%, respectivamente. Además, el modelo humano también fue sensible al valor elegido para QP (coeficiente de sensibilidad = 43%).

En humanos, a 1 ppm CM, K_m y V_{max} para el pasaje MFO fueron los parámetros más sensibles de los seis parámetros que tenían un efecto significativo sobre los resultados de modelo: QP, QL, PB, V_{max} , K_m y K_f .

Este tipo de análisis de sensibilidad mejora al conducido por CPSC, porque mira a más de los parámetros. Aún es deficiente, sin embargo, porque examina el efecto de cada parámetro individualmente y porque no examina el efecto de incertidumbre en dos parámetros claves, A1 y A2 (las razones de distribución de los pasajes MFO y GST entre pulmón e hígado), en los resultados del modelado.

El Sr. Clewell [Ex. 19-59] también condujo un análisis de sensibilidad para determinar el impacto de la incertidumbre en los parámetros de PBPK sobre los resultados del modelo. En contraste al análisis de HSIA, él examinó la sensibilidad de los resultados a las razones A1 y A2 y eligió un nivel de exposición ocupacional más realista (100 ppm). Halló que para ratones a 4000 ppm, el parámetro más sensible para estimación de pulmón de tumores fueron KF, AZ y PB. En el hígado, los parámetros más sensibles fueron KF, A2 y PB. En el hígado, los parámetros más sensibles fueron KF y PB, que está de acuerdo con los resultados del análisis HSIA. Para humanos a 100 ppm, los parámetros más sensibles para estimar tumores pulmonares fueron KF y A2. Otros parámetros con efectos significativos sobre los resultados de modelo fueron PB, QPC, BW, KM, QCC y QLC. Los parámetros más sensibles para estimar tumores hepáticos fueron VMAX, KF, QPC y BW, mientras que PB, KM, QCC y QLC también produjo efectos significativos sobre los resultados del modelo.

En todos estos análisis, los modelos PBPK fueron claramente sensibles a los valores elegidos para los parámetros metabólicos, especialmente el parámetro metabólico GST (KF). Otros parámetros con el impacto consistentemente significativo sobre los resultados del modelo incluía índice de respiración (QP) y distribución de metabolismo GST entre pulmón e hígado (A2). Estos análisis sugieren que estudios adicionales para cuantificar los parámetros metabólicos (KF, KM y VMAX), índices de respiración (QP) y distribución de metabolismo GST entre pulmón e hígado (A2) aumentaría el nivel de confianza en los resultados de los modelos. La caracterización de la distribución de metabolismo entre pulmón e hígado es particularmente crítica debido a que los estimados para metabolismo de pulmón humano estuvieron inicialmente basados sobre una muestra agregada de tejido de pulmón y la variabilidad e incertidumbre del valor de este parámetro no ha sido cuantificado.

Algunos analistas [Ex. 21-52] han sugerido que la incertidumbre es aumentada en los avalúos de riesgo basado sobre PBPK, según comparado a un avalúo de riesgo de dosis aplicada, porque algunos métodos de cuantificar incertidumbre resultan en amplias distribuciones de incertidumbres. OSHA, en contraste, está de acuerdo con la mayoría de los comentaristas, en que la incertidumbre de cuantificación en un modelo PBPK o avalúo de riesgo no aumenta la incertidumbre. La Agencia enfatiza que la apariencia de incertidumbre creciente con la identificación de casi certidumbre significa que la incertidumbre original estaba subestimada. (De hecho, ya que muchos evaluadores no han intentado siquiera cuantificar la incertidumbre en avalúos de riesgo de dosis aplicada, la incertidumbre con frecuencia ha sido infinitamente subestimada.) Al conducir un avalúo de riesgo usando PBPK que parece aumentar la incertidumbre sobre metodologías de dosis suministrada, el investigador debe ir atrás y recalibrar lo que probablemente fuera la incertidumbre en el análisis original, a la luz de las fuentes de incertidumbre identificadas usando PBPK. Esto tendería a ampliar los límites de confianza del avalúo de riesgo tradicional, casi ciertamente más allá de los límites de

generados en un avalúo de riesgo basado sobre un PBPK meticoloso. Por ejemplo, muchos análisis que usan dosis suministrada asumen que en el facto de escalado interespecie, BW^x x es conocida con perfecta certidumbre (e.g., se conoce que iguala a $\frac{2}{3}$ o 1.0). Un análisis que use una distribución de probabilidad empíricamente derivada para x , que pudiera razonablemente extenderse desde aproximadamente 0.6 a 1.0, resultaría en distribución más bien amplia de incertidumbre en el estimado de riesgo resultante.

La Agencia también está de acuerdo en que las incertidumbres principales yacen en la elección de sustitutos de dosis y las asunciones en relación al escalado entre especies. Clewell [Ex. 23-14] investiga la incertidumbre de los parámetros PBPK usando análisis Monte Carlo de las distribuciones asumidas de incertidumbre de cada parámetro. Los estimados resultantes de los valores de sustituto de dosis fueron caracterizados por medio de una distribución y un estimado de percentila de 95% superior. El Sr. Clewell [Ex. 19-59] declaró:

El uso de la 95ta percentila de la distribución de estimados justifica la incertidumbre adicional concerniente a los verdaderos valores de los parámetros de PBPK para los bioestudios de animales y humanos. El Sr. Clewell recomendó que OSHA use la 95ta percentila superior de la distribución Monte Carlo de metabolitos GST (de modelado PBPK) como insumo al modelo multietapa para generar estimados de riesgo y luego el uso de MLE del modelo multietapa en esos estimados de riesgo, de acuerdo con los avalúos de riesgo previos de OSHA. El comentó que el uso de la percentila 95ta superior del rendimiento de PBPK sería un mecanismo razonable para justificar la incertidumbre cuantificada en estos análisis. Usando la 95ta percentila superior de la distribución de los metabolitos GST, los estimados de riesgo para la exposición ocupacional vitalicia a 25 ppm de CM fue 0.9 muertes por 1000, usando el MLE del modelo multietapa y 1.1 por 1000 usando la el límite de confianza de superior de la 95ta percentila (UCL) del modelo multietapa. Usando la media de la distribución de los metabolitos GST, su estimado de riesgo MLE fue 0.28 muertes por 1000 al mismo nivel de exposición, con un UCL de 0.35/1000.

HSIA estuvo en desacuerdo con el uso de la 95ta percentila para estimar riesgos y declaró [Ex. 105]:

El análisis conducido por Clewell et al. indica la consideración de variabilidad de parámetro de modelo no contribuye órdenes de magnitud a la incertidumbre asociada con avalúos de riesgo con PB-PK. Más aún, la incertidumbre asociada con avalúo de riesgo PBPK es significativamente menos que el asociado con avalúos de riesgo que omitan considerar la farmacocinésis. La incertidumbre basada sobre el procedimiento PB-PK está simplemente más accesible para cálculos.

OSHA está en desacuerdo con HSIA en que la incertidumbre y variabilidad asociada con avalúos de riesgo PBPK es significativamente menos que la asociada con avalúos de riesgo que omitan la consideración de farmacocinésis. La cuantificación de incertidumbre no iguala con la reducción de incertidumbre en un análisis. De hecho, a nivel diferente, la asunción hecha en relación al mecanismo de acción de CM y extrapolación de índices metabólicos de pulmón de una muestra humana *in vitro* puede servir para subestimar la incertidumbre inherente al avalúo de riesgo basado sobre PBPK si las asunciones subyacentes están erradas. También, según establecido anteriormente,

la identificación de incertidumbre puede llevarnos a recalibrar la incertidumbre asociada con los métodos de avalúo de riesgo tradicionales. En cualquier caso, la posibilidad de usar PBPK reduce la incertidumbre no afecta la necesidad de justificar cualesquiera restos de incertidumbre.

Además, OSHA está de acuerdo con Clewell en que el uso de la 95ta percentila de la distribución Monte Carlo de los metabolitos GST como insumo al modelo multietapa como un modo razonable de incorporar, la incertidumbre y variabilidad cuantificable a un avalúo de riesgo. En sus estimados de riesgo finales, OSHA ha usado la 95ta percentila sobre la distribución de metabolitos del análisis Bayesian como el insumo al modelo multietapa, según descrito más adelante en este documento.

E. Otros estimados de riesgo basados sobre modelos PBPK antes del análisis final de OSHA.

Un modelo PBPK puede producir estimados de tejido blanco (o sustitutos de dosis), para diferentes hipótesis de acción de un químico. La selección apropiada de dosis de tejido blanco puede influenciar grandemente los estimados de riesgo basado sobre esa dosis. Para CM, el sustituto de dosis que haya sido usada más frecuentemente para estimar riesgos de cáncer en la cantidad de metabolito GST producido. La cantidad de metabolito GST puede entonces ser usada para extrapolar de una dosis de bioestudio alta de CM a una baja dosis ocupacional (o ambiental) de CM y de índices metabólicos de ratón a índices metabólicos de humanos.

En el NPRM, OSHA revisó los avalúos de riesgo disponibles para CM que usaron modelado PBPK en una variedad de maneras. La Food and Drug Administration [Ex. 6-1] no fue ajustado para justificar la información farmacocinética. La Consumer Product Safety Commission, en su "Updated risk assessment for methylene chloride" [Ex. 7-126], usó datos farmacocinéticos para ajustar para diferencias en metabolismo en extrapolar de alta dosis (4000 ppm bioestudio de ratón), a exposiciones de baja dosis (1 ppm), pero no ajustan para diferencias interespecies en el metabolismo de CM. El estimado de riesgo resultante fue aproximadamente dos veces más bajo que un estimado de riesgo que usara una dosis aplicada.

U.S. EPA analizó los datos farmacocinéticos de CM en sus documentos, "Technical analysis of new methods regarding dichloromethane hazard assessment" [Ex. 7-129] y Update to the Health Assessment Document and Addendum for dichloromethane (methylene chloride): pharmacokinetics, mechanism of action and epidemiology" [Ex. 7-128]. EPA usó los datos PBPK para ajustar sus estimados de riesgo en su base de datos Integrated Risk Information System (IRIS). Se hizo ajustes para extrapolación de alta a baja dosis y entre especies. Los estimados de riesgo de EPA para bajas exposiciones humanas a CM fueron disminuidas por un factor de 9 aproximadamente de sus estimados de riesgo hechos sin considerar los datos PBPK.

HSIA [Ex.105] y ECETOC [Ex. 14] también sometieron avalúos de riesgo basados sobre datos de PBPK. La diferencia principal entre HSIA y los estimados de riesgo de EPA era que HSIA no usó una corrección de área de superficie para justificar las diferencias interespecie distintas de farmacocinésis (e.g., diferencias farmacodinámicas), mientras que EPA lo hizo. También, los estimados de riesgo de HSIA usaron los índices de respiración preferidos de OSHA y un escenario

de exposición ocupacional. ECETOC basó su estimados de riesgo sobre medidas diferentes de metabolismo humano de CM. En una submisión postvista, "Using PB-PK Models for Risk Assessment with Methylene Chloride (Comparación de procedimientos de U.S. y U.K.)" [Ex. 19-83A], los científicos de EEUU y el Reino Unido compararon metodologías para el uso de datos PBPK en el avalúo de riesgo de CM y presentaron una opinión de consenso de que OSHA debiera usar la metodología usada por el Dr. Richard Reitz [Ex. 7-225] para los EEUU. Por esta razón, OSHA evaluó el análisis del Dr. Reitz, según presentado por HSIA y no consideró separadamente el avalúo de riesgo de ECETOC.

Según descrito previamente, Clewell [Ex. 96] y NIOSH [Ex. 94] han sometido análisis de los datos de PBPK y los avalúos de riesgo basados sobre esos análisis. Ambos de estos análisis usaron modelado PBPK de la cantidad de metabolitos GST producidos en sus estimados de riesgos carcinogénicos.

OSHA ha evaluado los datos en el expediente de reglamentación y ha concluido que si se usa el modelado PBPK para ajustar los estimados de riesgo, el peso de la evidencia apoya el uso de la cantidad de metabolitos GST como la sustitución preferida para la dosis de tejido blanco. La cantidad metabolitos GST predicha por el modelo PBPK varía dependiendo de los valores o distribuciones elegidas para los parámetros en el modelo.

De los avalúos de riesgo descritos anteriormente, OSHA ha elegido comparar estimados de riesgo usando modelos PBPK sometidos por Reitz et al. Clewell et al. y NIOSH con metodología de dosis aplicada usando cualquiera de las dos asunciones de escalado: la dosis inhalada en mg/kg/día (los estimados de riesgo presentados en el NPRM) y la extrapolación de ppm a ppm. OSHA evaluó las metodologías usadas al desarrollar sus estimados de riesgo finales, los cuales están presentados en la próxima sección.

Los estimados de riesgo derivados usando PBPK con modelos multietapa de dosis-respuesta sometidos a la Agencia por Reitz et al., Clewell et al. y NIOSH y los estimados de riesgo derivados de las metodologías de dosis aplicadas, se muestran en la Tabla VI-4.

TABLA VI-4.-ESTIMADOS DE EXCESO DE RIESGO (POR 1000) DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL BASADO SOBRE DATOS DE TUMORES PULMONARES DE RATON HEMBRA

Modelo	MLE (UCL) **		
	25 ppm	50 ppm	500 ppm
Avalúo de riesgo de OSHA NPRM (mgkg/d, extrapolación BW) sin ajuste PBPK.....	2.32 (2.97).....	4.64 (5.92).....	45.5 (57.7).....
Extrapolación ppm a ppm sin ajuste PBPK.....	11.3 (14.4).....	22.4 (28.5).....	203 (25.2).....
PBPK Reitz pulmón de ratón hembra-Reitz humano (asunciones HSIA).....	0.43 (0.53).....	0.93 (1.17).....	14.3 (17.9).....
PBPK Reitz pulmón de ratón hembra-Dankovic promedio humano (asunciones de NIOSH)....	0.81 (1.02).....	1.69 (2.12).....	15.0 (18.7).....
PBPK Clewell pulmón de ratón hembra-Clewell humano (asunciones Navy)'	0.91 (1.14).....	1.88 (2.36).....	27.5 (34.2).....
Avalúo de riesgo final de OSHA (pulmón de ratón hembra con PBPK).....	3.62.....	7.47.....	125.8.....

La 95ta percentila superior de la distribución de metabolitos GST fue usada como insumo en el modelo multietapa.

** Estimados de probabilidad máxima y límite de confianza de la 95ta percentila superior (en paréntesis) de la función de dosis-respuesta multietapa.

De estos estimados de riesgo considerados por OSHA antes de su avalúo de riesgo final para la exposición ocupacional vitalicia al PEL TWA de ocho horas de 25 ppm varió de 0.43 por 1000 a 11.3 por 1000. El avalúo de riesgo presentado por en el NPRM estuvo basado sobre la extrapolación de peso de cuerpo de ratones a humanos de mg/kg/dosis día de CM. El Sr. Harvey Clewell [Ex. 19-59] declaró que esta dosis no era una dosis útil para estimar riesgos de solventes volátiles tales como CM. El sugirió que, si el modelado PBPK no fue usado para estimar tejido blanco (su método de estimar riesgo), entonces una extrapolación ppm a ppm sería más apropiado. La extrapolación resultó en un estimado de riesgo de 11.3 muertes por 1000 después de exposición ocupacional vitalicia a 25 ppm. Sin embargo, la extrapolación ppm a ppm es generalmente preferida para los tumores de sitio de contacto. Aunque es posible que los tumores pulmonares debidos a CM fueran el resultado de un mecanismo de acción de sitio de contacto, los datos apoyan más el mecanismo genotóxico, sistémico mediado a través de metabolitos de CM. Además, los tumores hepáticos claramente no son el resultado de un carcinógeno de sitio de contacto durante los bioestudios de inhalación.

Varios comentaristas [Exs. 19-26, 19-28, 19-45, 19-48, 19-57, 19-59, 25-E, 25-I], sugirieron usar modelado PBPK para estimar dosis de tejido blanco y para justificar las diferencias en metabolismo a alta y bajas dosis y diferencias en metabolismode CM entre especies. OSHA comparó tres series de parámetros en los modelos PBPK sometidos por las partes interesadas para ajustar la dosis entre especies y entre dosis. Los estimados de riesgo para esos modelos (usando el MLE de los parámetros de los modelos multietapa), variaron de 0.43 a 0.91 muertes por 1000 después de exposición ocupacional vitalicia a 25 ppm. El estimado de riesgo del Sr. Clewell (0.91/1000 MLE), a diferencia de los otros análisis PBPK, representan la 95ta percentila superior de la distribución Monte Carlo de los metabolitos de GST como insumo al modelo multietapa. La simulación Monte Carlo toma en cuenta la distribución asumida de los valores para los parámetros PBPK y por lo tanto, no se conoce si estos son estimados centrales o límites superiores. OSHA está de acuerdo en que

el enfoque de distribución usado por Clewell es un modo razonable de justificar la incertidumbre y variabilidad inherente al modelado PBPK y que la incertidumbre y variabilidad deben ser consideradas en cualquier avalúo de riesgo útil. La Agencia ha usado la 95ta percentila superior sobre la distribución de metabolitos GST del modelo Bayesian, pareado con los MLEs de los parámetros del modelo multietapa, para sus estimados finales de riesgo de CM.

OSHA ha concluido que todos los estimados de riesgo presentados anteriormente apoyan un PEL TWA de ocho horas de 25 ppm o más bajo. Los estimados de riesgo de los modelos PBPK fueron menos de un orden de magnitud diferentes de los estimados de riesgo basados sobre la metodología de dosis aplicada. Con o sin modelado PBPK, los estimados de riesgo a 25 ppm claramente indican un riesgo significativo.

Los estimados de riesgo de estos modelos de PBPK y la extrapolación ppm a ppm ofrecen un alcance de riesgo que pudiera esperarse después de exposición ocupacional a CM. OSHA ha avaluado estos modelos y ha decidido modificar y expandir sobre los PBPK sometidos y el análisis de incertidumbre en sus estimados de riesgo de cáncer final, para dar completa consideración a toda los datos disponibles. Este análisis está presentado en la próxima sección.

F. Análisis de PBPK de y estimados de riesgo finales de OSHA.

Al desarrollar un enfoque al modelado PBPK para CM, OSHA deseó usar todos los datos bioquímicos y fisiológicos disponibles, apropiados y cuantificables en su modelado PBPK y al avaluar la incertidumbre y variabilidad en parámetros de modelo. La Agencia determinó que este enfoque proveería la mejor caracterización de la variabilidad e incertidumbre en los datos y en el modelo. Además, la incorporación de tanta de los datos disponibles como sea posible debe dar el modelo PBPK más realista y a su vez el estimado de riesgo más realista. Antes del desarrollo del modelo PBPK de OSHA, el enfoque de Clewell (descrito anteriormente), fue el enfoque farmacocinético más comprehensivo sometido a la Agencia. Trataba muchos de los asuntos de preocupación para la Agencia y OSHA cree que el enfoque de Clewell era un patrón razonable para usar PBPK en avalúo de riesgo. Sin embargo, ya que el trabajo de Clewell estaba hecho, el modelado PBPK ha continuado avanzando. Por lo tanto, OSHA modificó el modelo de Clewell para acomodar estos avances y permitir la incorporación de datos bioquímicos y fisiológicos adicionales que se han añadido al expediente de reglamentación. Lo siguiente es un sumario del análisis de PBPK final (revisado) de OSHA. Hay una discusión más detallada en los informes sometidos a la Agencia que reflejan el análisis de OSHA, en el cual la Agencia fue asistida por contratistas [Ex. 128].

1. Revisión del análisis de PBPK de Clewell

a. Enfoque analítico de Clewell. Clewell et al. [Ex. 96] empleó técnicas Monte Carlo para investigar la imprecisión en estimados de riesgo a la salud humana debido a la exposición ocupacional a CM como función de imprecisión en valores de parámetro de los modelos PBPK y dosis-respuesta. (Según descrito a continuación, OSHA y sus contratistas creen que Clewell et al.

no analizaron la incertidumbre y variabilidad, de modo que su análisis está descrito como que justifica la "imprecisión" antes que la incertidumbre o variabilidad. En el análisis de Clewell et al., las distribuciones de probabilidad fueron especificadas para cada parámetro de modelo PBPK en un intento de caracterizar la imprecisión. Se usó técnicas basados sobre computadoras para obtener muestras pseudo-al azar para obtener la distribución correspondiente de las predicciones del modelo PBPK de varias medidas de dosis internas para un bioestudio animal simulado (e.g., metabolismo GST en pulmones de ratones expuestos a 2000 ppm y 4000 ppm por 6 hrs/día, 5 días/semana). La media de distribución de dosis interna de ratón fue usada como el insumo de dosis para obtener el MLE y UCL sobre los parámetros del modelo multietapa, usando los datos de incidencia de tumor de los bioestudios NTP. El modelo multietapa fue corrido una segunda vez usando la 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna de ratón como el insumo de dosis para obtener el MLE y UCL sobre los parámetros del modelo multietapa. Esto resultó en un total de cuatro estimados de los parámetros (q_0 , q_1 y q_2) de la función dosis-respuesta: 1) Media de distribución de dosis interna; 2) Media de distribución de dosis interna/UCL de los parámetros del modelo multietapa; 3) 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna/MLE de los parámetros del modelo multietapa; y 4) 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna/UCL de los parámetros del modelo multietapa.

Cada serie de parámetros dosis-respuesta obtenidos del análisis de los datos de ratón fue luego usada para calcular los estimados de riesgos humanos. La 95ta percentila de la distribución de de dosis interna humana fue usada para calcular la dosis sustituta a exposición a 25 ppm, 8 hr/d y luego sustituida a MLE Y UCL de los parámetros multietapa para obtener los estimados de riesgo de MLE y UCL. Similarmente, la media de la distribución de dosis interna humana fue usada en conjunto con el MLE y el UCL de los parámetros del modelo multietapa. Por lo tanto, se generó cuatro estimados de riesgo humano, basado sobre la distribución de las dosis internas humanas y la función dosis-respuesta derivada del análisis multietapa del bioestudio de ratón NTP. Los cuatro estimados de riesgo humano son: 1) la 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna/MLE de los parámetros del modelo multietapa; 2) la media de distribución de dosis interna humana/ MLE de los parámetros de modelo multietapa; 3) 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna humana/UCL de los parámetros de modelo multietapa; y 4) media de la distribución de dosis humana/UCL de los parámetros de modelo multietapa.

Un hallazgo mayor del análisis fue que el estimado media de riesgo de cáncer añadido para exposición ocupacional en el PEL propuesto de 25 ppm basado sobre el sustituto de dosis pulmonar GST derivado de PBPK ($PBPK(\text{media})/\text{potencia (MLE)} = 0.39 \times 10^{-3}$) fue seis veces más bajo que el estimado de OSHA correspondiente ($MLE = 2.32 \times 10^{-3}$) basado sobre una dosis administrada escalada a peso de cuerpo. El estimado de riesgo ligado a la 95ta percentila superior usando las mismas distribuciones PBPK y la distribución 95% de UCLs sobre la potencia carcinogénica ($PBPK(95\%)/\text{potencia}(95\%) = 1.56 \times 10^{-3}$), fue casi dos veces menos que el 95%UCL de OSHA sobre riesgo (2.97×10^{-3}).

b. Modelo PBPK de Clewell. El modelo PBPK usado por Clewell et al. al realizar su análisis Monte Carlo fue ligeramente modificado del modelo PBPK desarrollado por Andersen et al. y sometido a OSHA por HSIA [Ex. 328]. La principal modificación fue el aditamento de un compartimiento separado para el tracto GI. La estructura general de este modelo ha recibido considerable uso por los modeladores PBPK. No obstante, hubo varias deficiencias en este modelo y en el análisis estadístico subsiguiente que la Agencia creyó que ameritaba mayor modificación. Estos están descritos en la siguiente sección.

c. Distribución previa para parámetros de modelo. Se usó normales truncos como la forma para todas las distribuciones de probabilidad, excepto para constantes metabólicas, que fueron descritas por lognormales truncos. Todas las distribuciones fueron truncadas para evitar el muestreo de valores sin sentido (e.g., valores negativos). El truncamiento en algunos casos fue dos desviaciones estándar (SDs) de los valores medios, en otros más de 4 SDs.

Se usó una variedad de fuentes de información como la base para las distribuciones de probabilidad de los parámetros PBPK en el modelo de Clewell: resúmenes de literatura sobre la mayoría de los parámetros fisiológicos y anatómicos, mediciones directas de laboratorio de los coeficientes de división basados sobre estudios de equilibración y análisis de regresión estadística de datos experimentales para constantes metabólicas ajustadas.

Clewell et al. declararon que el enfoque de su análisis estaba sobre la caracterización del efecto de "incertidumbre" en valores de parámetro sobre incertidumbre en predicciones de modelos PBPK, estando la incertidumbre definida como el posible error en estimar el "verdadero" valor de un parámetro para un animal "promedio" representativo. Para mantener la consistencia con el enfoque sobre los efectos de investigación de incertidumbre de parámetro, una elección lógica hubiera sido centrar sus distribuciones de probabilidad usando estimados de valores medios para todos los parámetros de modelo y para usar el error estándar de la media (SEM), para caracterizar dispersión. No está claro si esto se hizo para flujos de sangre, volúmenes de tejido, índices de inhalación o rendimiento pulmonar, ya que Clewell et al. parece que haya confiado extensamente en la revisión no publicada de literatura científica realizada por S. Lindstedt para el ILSI Risk Science Institute Physiological Parameter Working Group.

Basado sobre los comentarios de Clewell que acompañan su modelo PBPK, parece que los errores estándar no fueron usados para caracterizar la variabilidad entro los replicados individuales de coeficientes de división de equilibrio medido; en vez se usó la desviación estándar. Tampoco parece que Clewell et al. consistentemente hizo uso de los errores estándar al caracterizar la imprecisión en sus constantes metabólicas ajustadas. La inspección de la región de confianza conjunta para sus estimados ajustados de ratón V_{maxC} y K_m (para el pasaje MFO), mostrados en la Figura 6 del Ex. 399, sugiere coeficientes de variación (% CV s) son considerablemente más pequeñas que los valores asumidos de 2%. Similarmente, para K_{fc} , el % CV en el MLE ajustado parece ser alrededor de 3%.

Estos % CV s son considerablemente más pequeños que los valores asumidos de 20% y 30%, respectivamente, usados por Clewell et al. en su análisis Monte Carlo. De la otra mano, su %CV para Km no coincide con lo indicado por las regiones de confianza conjuntas. También debe señalarse que el alto grado de correlación entre los valores ajustados para VmaxC y Km.

Al avaluar la variabilidad en la razón de metabolismo MFO y GST *in vitro* en tejido pulmonar versus hepático (i.e., los parámetros A1 y A2), Clewell et al. usaron los datos de metabolismo de CM *in vitro* de Reitz et al. (1989). Pero parece que el %CV para estos datos es 24% cuando se usa SD s entre duplicados para metabolismo MFO en pulmón e hígado de ratón. Esto es substancialmente menos que el 50% asumido por Clewell. Se obtiene un % CV de 9% al usar SEMs.

Parece entonces, que alguna de las distribuciones de probabilidad usadas por Clewell et al. reflejan variabilidad más allá de la fácilmente identificable como incertidumbre en estimados de medias de muestra. Puede ser que Clewell haga una inflación subjetiva de variantes. Aunque ad hoc, la inflación de las variantes no sería irrazonable, dados los escasos datos sobre ciertos parámetros de modelo. Otra posibilidad es que la distribución refleja variabilidad debida a ambas incertidumbre y heterogeneidad intersujeto—otra razón para inflar las variantes, o alternamente, usa SDs antes que SEMs para describir las distribuciones de los parámetros. Si es así, entonces pudiera ser más apropiado ver la proporción de estimados de riesgo simulados que caigan dentro de un intervalo especificado como la probabilidad de que el verdadero riesgo de un individuo seleccionado al azar está en el intervalo. Pero hablando estrictamente, esto requeriría que las distribuciones de probabilidad reflejaran el alcance completo de incertidumbre y heterogeneidad en la población de interés, con esta última improbablemente basada sobre inspección. Si el análisis sólo consideró la imprecisión debida a incertidumbre, según sugerido por Clewell et al., entonces la distribución resultante debiera en vez verse como que describe la incertidumbre en riesgo para un individuo "promedio" hipotético.

2. Modificaciones de OSHA al análisis PBPK.

a. *Bases para modificar el enfoque de Clewell et al.* Además de la probabilidad de que Clewell et al. usó distribuciones más amplias que las necesarias para modelar incertidumbre en el análisis PBPK (según opuesto algún híbrido de incertidumbre y variabilidad), el enfoque analítico que usaron (1992 y 1993), también tiene dos limitaciones metodológicas bien conocidas. Su representación de imprecisión en los parámetros ajustados (e.g., VmaxC, Km. KfC) , es problemática porque estimaron la variabilidad en estos parámetros optimizando el ajuste de modelo a datos *in vivo*, mientras asume valores nominales para todos los otros parámetros de modelo. Sin embargo, los volúmenes de órgano, flujos de sangre y coeficientes de división para ratones usados en estudios de entrada de gas y los humanos usados en los estudios de cámara abierta claramente no son conocidos con precisión exacta y no están, por lo tanto, representadas precisamente por valores nominales. Consecuentemente, las variantes de los parámetros ajustados serán *subestimados* con este enfoque, ya que el completo reconocimiento de la variabilidad en otros parámetros de modelo habrán sido ignorados. Más aún, es muy probable que el espacio de parámetro conjunto para parámetros de modelo PBPK ajustados, exhibirán un grado considerable de correlación. Importantemente, la

omisión en justificar para tales covariantes al realizar muestreo Monte Carlo puede sobreestimar la variación en algunas predicciones de modelo asumiendo independencia donde no existe. Las implicaciones de estas limitaciones metodológicas sobre los riesgos predichos no son claras, ya que parecerían ejercer efectos contrarrestadores sobre la incertidumbre de estimación. Así, OSHA decidió que era importante realizar un análisis que trate estas limitaciones. El uso de un esquema de trabajo estadístico Bayesian proveyó un medio de sobreponerse a las limitaciones anteriores.

b. Enfoque Bayesian. Un análisis Bayesian permite la combinación lógica de las dos formas de información: "conocimiento previo" sobre valores de parámetro obtenidos de la literatura científica y datos de estudios experimentales (e.g., los estudios de inhalación de gas de ratón o, para humanos los experimentos de cámara abierta realizados por la compañía Dow Chemical), todo dentro del contexto de modelo PBPK. Claramente, ni la información anterior sobre los valores de parámetro ni los datos experimentales solamente son capaces de determinar precisamente todos los valores de parámetro en el modelo PBPK. Si la información anterior fuera suficiente, los experimentos adicionales realizados por Clewell et al. y Dow Chemical Co. no hubieran sido hechos. Pero los datos experimentales solamente son insuficientes para fijar todos los parámetros del modelo a valores razonables (que es por lo que no se intentó optimizar simultáneamente todos los parámetros PBPK a los datos). Ajustar sólo dos o tres de los parámetros mientras se mantiene otros constantes para reducir la dimensionalidad lleva a desviaciones y subestimación de la variación mencionada anteriormente.

Una segunda característica de este enfoque Bayesian es que resulta en distribuciones para todos los parámetros del modelo PBPK junto con la información sobre toda la estructura de covariante conjunta. Así, el análisis Bayesian resulta en distribuciones de valores de parámetro que son consistentes con todos los datos disponibles, así como la información previa. Entonces es posible usar muestras de la distribución posterior conjunta de los parámetros para simular la formación de los metabolitos GST en tejido pulmonar de diferente especie y riesgo de cáncer, produciendo por lo tanto, distribuciones posteriores para esos puntos extremos. Debe señalarse que si no hay datos disponibles (o los datos no son tan informativos como los valores probables de los parámetros), la distribución posterior es equivalente a la distribución anterior y este enfoque es entonces equivalente al muestreo Monte Carlo estándar de la distribución anterior, como en Clewell et al. Alternativamente, la actualización Bayesian con una distribución anterior uniforme (i.e., completa ignorancia sobre valores verosímiles), usados en conjunto con los datos lleva a la distribución posterior proporcional a la distribución de los datos. Las aplicaciones más importantes del enfoque Bayesian surgen cuando existen distribuciones previas (fisiológicas, anatómicas), paralelo con los datos metabólicos experimentales. Este es ahora el caso con el modelado PBPK de CM. En este caso, el modelado Bayesian resulta en toda el contenido de información de las distribuciones previas de los valores de parámetro y los datos metabólicos que estén siendo incorporados en la distribución posterior de los valores de parámetro, lo que tendrá variación reducida comparado con la distribución previa. Las distribuciones de valores parámetro para modelos PBPK humanos y de ratón y el modelo multietapa de cáncer, fueron determinados mediante esta técnica.

c. *Modificaciones al modelo PBPK.* Los estimados de riesgo finales de OSHA estuvieron basados sobre el análisis Bayesian descrito aquí. El modelo Clewell formó la base estructural del análisis, aunque se hizo cinco modificaciones estructurales adicionales, según descrito a continuación. Estas modificaciones fueron necesarias para hacer el modelo PBPK más fisiológicamente realista.

(1) *La médula ósea fue tratada como compartimiento separado.* En el modelo Clewell (como en cualquiera de los modelos PBPK), el tejido de la médula ósea estuvo combinado con otros tejidos en un compartimiento cinéticamente homólogo (presumiblemente). Basado sobre los índices de afluencia sanguínea, una elección razonable sería colocar la médula en el compartimiento de tejido bien afluido. Sin embargo, si la afinidad fisicoquímica del compartimiento es considerada, tiene más sentido colocar la médula en el compartimiento del tejido adiposo, ya que la médula roja (al menos en humanos), tiene un contenido de grasa de alrededor de 40% y la médula amarilla tiene un contenido de grasa de 80%. En comparación, hígado, cerebro, riñones y corazón tienen contenidos de grasa en humanos muy por debajo de 20%. Además, la médula ósea justifica un porcentaje significativo del peso del cuerpo y recibe una fracción substancial del rendimiento cardíaco. Por lo tanto, puede argumentarse fuertemente a favor del tratamiento de la médula ósea como un compartimiento separado, según OSHA ha hecho aquí.

(2) *División de metabolitos MFO y GST entre hígado y pulmones.* Clewell hizo las constantes metabólicas MFO y GST para pulmón dependientes de las constantes ajustadas para hígado, para reducir el número de parámetros ajustados a ser simultáneamente estimados de roedores y humanos en datos *in vivo*. Por ejemplo, A1 está definido como la razón de actividad enzimática de hígado a pulmón *in vitro*, normalizada a proteína microsomal,

$$A1 = \frac{\text{nmol DCM oxidada/min/mg proteína microsomal pulmonar}}{\text{nmol DCM oxidada/min/mg proteína microsomal hepática}}$$

Similarmente, A2 es la razón de pulmón a hígado en actividad enzimática GST *in vitro*, normalizada a proteína citosólica

$$A2 = \frac{\text{nmol DCM conjugado/min/mg proteína citosólica pulmonar}}{\text{nmol DCM conjugado/min/mg proteína citosólica hepática}}$$

Esto asume que el pulmón y el hígado tienen mg de proteína equivalente por mg de contenido de tejido. Pero los datos de Litterst et al. (1973) argumentaron en contra de tal asunción. Litterst et al. midieron la proteína microsomal y proteína soluble en tejido pulmonar y hepático de ratones, ratas, cricetos, conejillos de indias y conejos. Estos datos indicaron razones de mg contenido de proteína microsomal versus tejido hepático de menos de 0.3 y una razón similar para proteína soluble de alrededor de 0.7. Así, se requiere algún ajuste de las constantes A1 y A2.

Las ecuaciones usadas para computar una V_{max} pulmonar para el pasaje MFO y una K_f pulmonar para el pasaje GST fueron así modificada para incluir un factor adicional de proporcionalidad para justificar las diferencias en el contenido de proteína microsomal y citosólica de tejido pulmonar y hepático. Específicamente,

$$V_{\text{max}}_{\text{pulmónMFO}} + V_{\text{max}}_{\text{hígado.MFO}} \times [V_{\text{pulmón}} / V_{\text{hígado}}] \times A1 \times B1$$

donde B1 es la razón de [mg de proteína microsomal por mg de tejido pulmonar] en la misma medida para tejido hepático. Una media geométrica y una desviación geométrica estándar para B1 fueron derivadas de los datos en de Litterst et al. (1973) para usarse como insumo en la distribución Bayesian previa para este parámetro. Notablemente, la justificación de esta diferencia en contenido de proteína lleva a un factor de proporcionalidad de cuatro veces menos que el usado por Clewell et al. (i.e., $A1 \times B1 = 0.41 \times 0.27 = 0.11$).

Similarmente, para $K_f_{\text{pulmón.GST}}$,

$$K_f_{\text{pulmón.GST}} = K_f_{\text{hígado.GST}} \times A2 \times B2$$

Aquí también se usó los datos de Litterst et al. (1973) para computar la razón de mg de proteína soluble por mg de pulmón a la misma medida para hígado, resultando en un valor medio de 0.68 para B2. Para una B2 humana, se usó el promedio de las razones computadas para ratones, ratas, cricetos, conejillos de indias y conejos como para Litterst et al. (1973).

(3) *Enlace de la ventilación alveolar al rendimiento cardíaco.* En reconocimiento del interés de OSHA en la exposición ocupacional, Clewell usó valores de rendimiento cardíaco e índices de ventilación alveolar consistente con la ejecución de trabajo ligero. Sin embargo, no justificaron la distribución alterada de flujos de sangre regional que se conoce que ocurre en respuesta a aumentos en intensidad de trabajo [Exs. 7-115, 7-120, 21-81], así como se hizo en trabajo PBPK CM subsiguiente por Dankovic and Bailer [Ex. 23-18] (1994). En el último análisis, la ventilación alveolar (QP) fue hecha dependiente del rendimiento cardíaco (QP) haciendo $QP = QV \times VPR$, donde VPR es la razón de ventilación-afluencia, VPR fue tratado como una variable al azar con una distribución de probabilidad previa asignada.

(4) *Enlace de intensidad de trabajo a cambios en fisiología.* El rendimiento cardíaco, razón de afluencia de ventilación, y porcentaje de rendimiento cardíaco transmitido a los tejidos fueron hechos dependientes de la intensidad del trabajo. Usando los datos de Astrand (1983) [Ex. 21-81]-y similar a lo que fue hecho por Dankovic and Bailer (1994) [Ex. 23-18]-los factores de declive fueron derivados para describir cambio en flujos por cambio en intensidad de trabajo según medido en vatios. Estos factores de declive fueron entonces usados para modificar los flujos de descanso para los niveles variantes de intensidad de trabajo. Este enfoque fue tomado de modo que la influencia de la variabilidad en carga de trabajo pudiera ser modelada (i.e., la carga de trabajo fue tratada como una variable al azar)-con ajustes concomitantes a los flujos de sangre regional e índice de ventilación-sobre la dosis transmitida.

(5) *Mantenimiento de balance de masa en muestreo de flujos de sangre fraccionarios y volúmenes de compartimientos.* El muestreo Monte Carlo de cantidades fraccionarias tales como la proporción de rendimiento cardíaco transmitido a los diferentes compartimientos, o la proporción de peso de cuerpo representado por un compartimiento dado, requiere la imposición de algún tipo de constreñimiento para evitar muestreo al azar que lleve a las proporciones sumadas mayores de que el entero (y causando así alejamientos sin sentido del balance de masa). El siguiente constreñimiento fue impuesto: $V_{ppC} = 0.82 - \sum V_{iC}'s$ (0.82 es un valor nominal para la fracción de peso de cuerpo en ausencia de hueso, sangre y contenido estomacal e intestinal), $Q_{wpC} = 1 - \sum Q_{iC}'s$ (en el modelo de ratón) y Q_{ppC} como la cantidad a hacerse dependiente de los otros flujos fraccionales tiene apelación biológica-se espera que el flujo de sangre fraccional al compartimiento bien afluido y vice versa. La elección de Q_{wpC} versus Q_{ppC} como el que había de hacerse dependiente de los otros pareció no ser importante en trabajo con el modelo humano. Aquí es necesario seleccionar Q_{ppC} , debido a su gran variante en relación Q_{wpC} (i.e., ya que Q_{ppC} no puede ser estimado precisamente, tiene sentido dejar que nuestro mayor conocimiento de los otros flujos fraccionales nos informe sobre los posibles valores de Q_{ppC}).

El enfoque anterior modifica el enfoque tomado por Clewell et al. [Ex. 96]. Su enfoque era obtener al azar de la distribución para rendimiento cardíaco y todos los flujos fraccionales, usar las obtenciones fraccionales para computar los flujos absolutos a los compartimientos individuales y luego sumar los flujos individuales para hacer un nuevo valor de rendimiento cardíaco para usarse en la simulación. De la otra mano, el análisis final de OSHA evitó modificar arbitrariamente (lo que resulta ser uno de los parámetros relativamente bien conocidos). Más aún, Clewell no hizo los flujos fraccionales dependientes los unos de los otros.

d. Distribuciones de probabilidad previas. En general se observa una distribución sesgada lognormal para parámetros biológicos. Sin embargo, la mayoría, si no todos los parámetros también son positivos y tienen ligaduras fisiológicas. Así, las distribuciones lognormales truncadas de los valores parámetro fueron usadas en este análisis. Ellos no difieren apreciablemente de las distribuciones normales para pequeños valores de la variación.

Al especificar las distribuciones previas se hizo el intento de caracterizar la variabilidad de los valores de parámetro medios para pequeños grupos de roedores y humanos. Este enfoque fue adoptado para hacer la distribución previa congruente con las series de datos disponibles para el análisis Bayesian. Por ejemplo, los datos de toma de gas de ratón representan el comportamiento farmacocinético agregado de grupos de cinco ratones. Las distribuciones previas fueron por lo tanto, construidas para reflejar el grado de variabilidad en la media de los parámetros fisiológicos y anatómicos de PBPK para pequeños grupos de ratones. Se tomó un enfoque similar al definir las distribuciones previas para parámetros fisiológicos y anatómicos, ya que los datos experimentales disponibles reflejaron el comportamiento farmacocinético de seis sujetos. En la práctica esto significa juntar los estudios que informan valores medios para ciertos parámetros PBPK (e.g., pesos de tejido, flujos de sangre, rendimiento cardíaco, ventilación minuto) y luego usar estas medias como datos para computar una desviación estándar de media geométrica (GM) y desviación geométrica estándar (GSD) con la cual estimar los valores de parámetro para las distribuciones lognormales

truncadas. El muestreo de todas las distribuciones lognormales fue truncado a 2 GSDs, con una excepción. El truncamiento del coeficiente de división de sangre:aire fue extendido a 3 GSD basado sobre los resultados de corridas preliminares.

La Tabla VI-5 presenta un sumario de las distribuciones de probabilidad previas usadas en el ajuste Bayesian de las series de datos de ratón y humano. Las distribuciones previas para constantes metabólicas a ser estimadas de datos *in vivo* fueron hechas muy amplias (i.e., asignado un GSD de 10), para reflejar nuestra ignorancia de estos valores antes de examinar los datos. Similarmente, las distribuciones previas para parámetros del modelo multietapa de cáncer fueron distribuciones uniformes amplias, constreñidas para ser positivas, según requerido por el modelo estándar.

PROSHO

TABLA VI-5.-DISTRIBUCIONES PREVIAS USADAS EN EL ANALISIS BAYESIAN DE DATOS IN-VIVO DE RATON Y HUMANO.

	Parámetro	Previos de ratón		Previos de humanos	
		GM	GDS	GM	GSD
Flujos:					
QCC	Rendimiento cardíaco (l/hr/kg-BW).....	a 34.8	1.14	4.2.....	1.10
VPR*	Índice de afluencia de ventilación alveolar.....	b 1.22	1.95	1.35.....	1.15
Sangre de tejido					
Flujos (fracción de rendimiento cardíaco):					
QgiC	Tracto GI.....	0.165	1.30	0.191.....	1.25
QliC	Hígado.....	0.017	1.20	0.067.....	1.20
QfatC	Grasa.....	0.047	1.60	0.057.....	1.45
QppC	Tejidos pobremente afluidos.....	0.276	1.25	0.198 c.....	1.55
QwpC	Tejidos bien afluidos.....	c 0.369	1.10	0.443.....	1.25
QmarC	Médula ósea.....	0.089	1.60	0.044.....	1.70
Volúmenes de tejido					
(fracción de peso de cuerpo):					
VgiC	Tracto GI.....	0.035	1.30	0.017.....	1.10
VliC	Hígado.....	0.045	1.20	0.026.....	1.10
VfatC	Grasa.....	0.077	1.40	0.204.....	1.20
VppC	Tejidos pobremente afluidos.....	c 0.556	1.10	0.470 c.....	1.15
VwpC	Tejidos bien afluidos.....	0.065	1.15	0.044.....	1.10
VluC	Pulmón.....	0.008	1.30	0.008.....	1.15
VmarC	Médula ósea.....	0.033	1.50	0.050.....	1.10
Coefficientes de división de equilibrio:					
Pblo	Sangre:aire.....	13.7	1.80	8.4.....	1.30
Pgi	Tracto GI:aire.....	10.5	1.20	8.1.....	1.60
Pli	Hígado:aire.....	22.9	2.00	9.9.....	1.60
Pfat	Grasa:aire.....	98.2	1.40	97.6.....	1.25
Ppp	Tejido pobremente afluido:aire.....	9.5	1.30	6.8.....	1.60
Pwp	Tejido bien afluido:aire.....	10.2	1.20	7.6.....	1.40
Plu	Pulmón:aire.....	10.0	1.30	7.6.....	1.50
Pmar	Médula ósea:aire.....	62.0	1.60	48.8.....	1.60

Cont.- TABLA VI-5.-DISTRIBUCIONES PREVIAS USADAS EN EL ANALISIS BAYESIAN DE DATOS IN-VIVO DE RATON Y HUMANO.

	Parámetro	Previos de ratón		Previos de humanos	
		GM	GSD	GM	GSD
Parámetros metabólicos: VmaxC	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable MFO (mg/hr/kg- hígado).	750	10.00	75.....	10.00
KM	Afinidad de pasaje saturable MFO (mg/l).....	1.35	10.00	0.6.....	10.00
KFC	Constante de índice de primer orden para pasaje GST (l/hr/kg-0.25).	1.5	10.00	Mouse post. d.	Mouse post. d
A1	Razón de pulmón a hígado velocidades metabólicas de MFO in-vitro (nmol/min/gm/-pulmón- micros.Prot)/ (nmol/min/gm- hígado-micros.Prot).	0.405	1.67	0.0045.....	4.50
A2	Razón de pulmón a hígado de velocidades metabólicas GST en vitro (nmol/min/gm-pulmón-citos. Prot)/ (nmol/min/gm-hígado-citos.Prot).	0.282	1.67	0.122.....	3.60
B1	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína microsomal.	0.271	1.25	0.297.....	1.10
B2	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína citosólica.	0.721	1.25	0.807.....	1.20
Sp-Kf	Poder de escalado alométrico para escalado de peso de cuerpo de KFC de ratones a humanos.			-0.272 e.....	0.80 e

Notas: (a) valor computado para 0.025 kg de ratón, 70 kg humano; (b) sin unidad; (c) distribución previa no usada, flujo fraccional hecho funcionalmente dependiente de otros (véase texto); (d) serie previa humana igual a ratón posterior; (e) desviación media y estándar de una distribución normal truncada.

Aunque es deseable separar la variabilidad en componentes que reflejen incertidumbre pura (e.g., error de medición), versus heterogeneidad interindividual y propagarlas separadamente, es necesario construir desde el comienzo un modelo estadístico adecuado. El problema aquí está complicado por el hecho de que los datos *in vivo* de roedores y humanos usados para estimar las constante metabólicas reflejaron comportamiento farmacocinético agregado o promediado. Así, las distribuciones previas y el modelo estadístico usado aquí agregan variabilidad debido a precisión finita en valores medidos y heterogeneidad entre los valores promedio y la heterogeneidad entre los valores promedio para pequeños grupos de roedores y humanos; no reflejan y debe enfatizarse, heterogeneidad entre humanos individuales en una población grande representativa.

e. *Datos in vivo de roedores y humanos.* La actualización Bayesian de las distribuciones fue realizada usando las mismas series de datos usadas por Clewell et al. para obtener estimados ajustados de constantes metabólicas de ratón y humano; a saber: estudios de toma de gas con ratones o sin pretratamiento con inhibidor MFO y estudios de inhalación de cámara abierta. Todos los estudios de toma de gas de ratón fueron conducidos con cinco ratones hembras en una sola cámara. Así, las observaciones medidas de declinación en concentración de cámara de CM representa el comportamiento farmacocinético agregado de grupos de cinco animales.

Los datos humanos *in vivo* fueron obtenidos de las Tablas 2 y 3 en Anderson et al. (1991) [Ex. 21-94]. Brevemente, estos datos representan concentraciones de aire exhalado y sangre venosa de CM para seis voluntarios humanos varones expuestos a CM en concentraciones de 100 o 350 ppm por

un período de seis horas. Estos datos sólo han sido informados como desviaciones medias y estándares de los seis sujetos, lo que es desafortunado. Así, los datos disponibles reflejan el comportamiento farmacocinético promedio de los seis sujetos. Al simular los datos de comportamiento en Anderson et al. (1991), la carga de trabajo se asumió que fuera cero vatios (descanso) y el promedio de peso de cuerpo de los seis sujetos se asumió que fuera conocido sin error (86 kg).

f. Simulación de bioestudio de roedores y exposición ocupacional humana. Las distribuciones para metabolismo GST en los pulmones de los ratones expuestos a exposiciones de 2000 ppm o 4000 ppm por 6 hr/día y 5 días/semana, fueron obtenidos simulando estas dos exposiciones (las usadas en el bioestudio NTP), con 5000 conversiones obtenidas de la distribución posterior conjunta de los parámetros PBPK de ratón.

La cantidad de metabolitos formados durante las cuatro semanas (equilibrio dinámico alcanzado), fue dividido por siete para resultar en una medida promedio por día. Para usarse como dosis de insumo al modelo mutietapa, estas distribuciones posteriores fueron aproximadas mediante lognormales truncados.

Se usó la misma serie de 5000 vectores de parámetro para simular las exposiciones de 2000 y 4000 ppm de CM. La dosis de control se asumió que fuera siempre 0. Así, se generó una matriz de dosis de 5000 por 3, donde los tres vectores de columna representan diferentes conversiones de un grupo de dosis particular (0, 2000 y 4000 ppm CM) y una nueva fila de vectores representa diferentes conversiones de las dosis de bioestudio.

Este método de usar las distribuciones posteriores parejas para estas dos dosis en el bioestudio de ratón implica ciertas asunciones sobre las incertidumbres. Mas importantemente, este enfoque (a que se hace referencia en este documento como "caso de dependencia"), asume que las distribuciones principalmente reflejan incertidumbre sobre un valor promedio único igualmente aplicable a todos los grupos de aproximadamente 50 ratones (i.e. asume que los grupos de 50 ratones tendrán los mismos atributos fisiológicos, anatómicos, fisicoquímicos y metabólicos "promedio" y que esos valores promedio nos son conocidos simplemente con incertidumbre). Una alternativa sería modelar un "caso independiente" usando una substracción diferente al azar del vector de los parámetros PBPK para un grupo de dosis de otro. Este enfoque asume que para las distribuciones posteriores principalmente reflejan heterogeneidad en los atributos promedio de los grupos de 50 roedores. Bajo el caso de dependencia, los estimados de dosis metabolizada para las dos exposiciones tendería a moverse al unísono para una simulación dada (i.e., cuando se estima que una dosis es baja en relación a su promedio, así es la otra; del mismo modo, cuando una es alta, la otra también) y en principio exhibiría, por lo tanto, menor variabilidad en forma de dosis- respuesta (e.g. lineal, sublineal, supralineal).

Parece que el caso de dependencia es más razonable que el caso de independencia, apelando a la teoría biológica y examinando los resultados del análisis de sensibilidad conducido como parte de este avalúo de riesgo. El análisis de sensibilidad mostró que el metabolismo de GST predicho a

2000 ppm, fue más sensible a variación en el parámetro A2 del modelo. La variabilidad en A2 fue principalmente una consecuencia de incertidumbre al usar una razón *in vitro* de actividad enzimática para hacer inferencias sobre una razón *in vivo*. Por lo tanto, incertidumbre en vez de heterogeneidad pareció dominar la distribución de los estimados de metabolismo GST de ratón. Además, los roedores de laboratorio tienen una constitución genética cuidadosamente controlada, principalmente para que difieran poco entre ellos fisiológicamente; así, los grupos de 50 roedores debieran tener características promedio extremadamente similares (la variación de la media de las características dentro de un grupo de 50 roedores será aproximadamente 50 veces menor que la (ya pequeña), variación interindividual). OSHA ha determinado que este razonamiento apoya el uso de dependencia de caso en este análisis. (Nótese que los estimados de exceso de riesgo usando dependencia de caso son sólo alrededor de un factor de 1.5 más alto que aquellos que usan el caso de independencia).

Se simuló cinco exposiciones ocupacionales humana: exposición constante a 10, 25, 50, 100 o 500 ppm de CM por ocho horas al día y cinco días a la semana. Las simulaciones fueron hechas hasta cuatro semanas de trabajo, a las cuales se alcanzó un equilibrio dinámico y como con los ratones, fue realizada usando 5000 vectores de parámetro humano obtenidos de su distribución posterior conjunta aumentada permitiendo variabilidad adicional en peso de cuerpo humano e intensidad de trabajo (esto último ligado a los cambios en cardíaco, ventilación-afluencia y flujo de sangre regional, según descrito anteriormente).

g. Análisis de sensibilidad. La influencia de variabilidad en parámetros de modelo PBPK en ratón y humano en metabolismo GST fue avaluado computando coeficientes de correlación usando cada vector de parámetro (i.e., la distribución posterior marginal) y el vector correspondiente de predicciones de modelo. Para ratones, la sensibilidad al GST- metabolismo pulmonar, en el grupo de dosis del bioensayo simulado de 2000 ppm. Para humanos, se consideró el GST predicho- metabolismo pulmonar para una exposición ocupacional a 25 ppm. Se computó coeficientes de correlación pareados usando 5000 vectores de parámetro obtenidos de la distribución posterior conjunta y el vector de rendimiento de modelo asociado.

La Tabla VI-6 presenta los resultados desde el análisis de sensibilidad. La correlación pareada más fuerte entre el metabolismo GST predicho y cualquier parámetro de insumo, ya sea para ratón o humano fue A2. Para la simulación de ratón de exposición a 2000 ppm, B2 dio la próxima correlación pareada más fuerte. Los parámetros de ratón QlivC, VlivC, VmaxC, Pfat y QppC todos exhibieron correlaciones más moderadas aunque no insignificantes. Para la simulación ocupacional humana, los parámetros KfC, VmaxC, Sp-Kf y B2 todos exhibieron correlaciones pareadas moderadas con metabolismo GST pulmonar humano. Para los análisis de sensibilidad de ratones y humanos, hubo media docena o más de parámetros que exhiben correlaciones débiles (r entre 0.1 y 0.2). Es importante notar que todos los parámetros están adicionalmente correlacionados vía su función de distribución conjunta posterior. Esto explica por qué la suma de los coeficientes de

regresión (i.e., cuadrados de coeficientes de correlación), es mayor de 1. Así, debe tenerse cuidado considerable al estimar cuantitativamente la capacidad de variabilidad en cualquier parámetro de insumo para explicar la variabilidad en metabolismo GST predicho, especialmente entre parámetros con coeficientes de correlación pareados.

PROSHO

TABLA VI-6. COEFICIENTES DE CORRELACION PARA METABOLISMO PULMONAR
GST TOTAL DE ANALISIS MONTE CARLO USANDO DISTRIBUCIONES POSTERIORES
DE RATON Y HUMANO

Ratón 2000 ppm		Humano 25 ppm	
Parámetro	Coefficiente de correlación (r)	Parámetro	Coefficiente de correlación (r)
A2.....	0.860	A2	0.850
B2.....	0.530	KfC	0.315
QliC.....	0.335	VmaxC	-0.291
VliC.....	-0.248	Sp-Kf	0.232
VmaxC.....	-0.229	B2	0.221
Pfat.....	-0.203	Pmar	-0.183
QppC.....	-0.202	QfatC	0.180
VPR.....	0.193	B1	0.179
Pli.....	-0.173	VliC	0.161
A1.....	-0.149	VmarC	0.146
QgiC.....	-0.145	Work	0.142
Pmar.....	0.144	QwpC	0.141
VwpC.....	-0.121	VfatC	0.136
KfC.....	0.120	QmarC	0.136
Pwp.....	-0.106	Km	-0.095
VluC.....	-0.120	QC	-0.083
B1.....	-0.093	QliC	-0.083
QmarC.....	-0.083	A1	-0.071
Ppp.....	-0.076	QgiC	-0.063
VgiC.....	0.074	Pfat	-0.061
Pgi.....	0.054	Pwp	-0.058
QC.....	-0.049	VluC	-0.052
BW.....	-0.042	Pgi	-0.050
Plu.....	0.039	VwpC	0.041
Km.....	-0.035	Pblood	0.039
VmaxC.....	0.024	DVPR/dw	0.039
QfatC.....	0.020	BW	-0.038
Pblood.....	0.019	dQli/dW	-0.033
VfatC.....	-0.013	Plu	0.023
Vmar.....	-0.007	Ppp	0.021
		dQfat/dW	0.016
		VgiC	-0.012
		Pli	-0.010
		dQgi/dW	-0.010
		dQmar/dW	-0.009
		VPR	0.006
		dQC/dW	-0.000
		dQwp/dW	-0.000

h. Distribuciones de parámetro PBPK posterior. La Tabla VI-7 lista las distribuciones posteriores para parámetros PBPK obtenidos por la actualización Bayesian de las distribuciones previas usando los datos de toma de gas disponibles. La comparación de las distribuciones previas y posteriores revelan que los datos de distribuciones de probabilidad previa y posterior revela que los datos de toma de gas retienen considerable influencia sobre las distribuciones de muchos de los parámetros del modelo PBPK. Las medianas de las distribuciones posteriores para VPR, Qfat, Pblood, Pmar, Km, A1 y A2 fueron todos apreciablemente diferentes de las medianas por sus distribuciones previas correspondientes. El porcentaje de CVs para casi todas las distribuciones posteriores fueron

considerablemente menores que aquellas de sus distribuciones previas." Según esperado, las variantes marginales para las constantes metabólicas fueron considerablemente mayores que lo obtenido bajo probabilidad máxima no lineal de análisis de regresión con otros modelos de parámetros fijados en valores nominales.

PROSHO

TABLA VI-7. DISTRIBUCIONES (AJUSTADAS) PREVIAS Y POSTERIORES DE LOS PARAMETROS DE MODELO DE RATON

	Parámetro	Tendencia central		Posterior máxima	Variabilidad	
		Mediana previa	Mediana posterior		%CV previo	%CV posterior
Flujos: QCC VPR Sangre de tejido Flujos (fracción de rendimiento cardíaco): QglC QlIC QfatC QppC QwpC QmarC	Rendimiento cardíaco (l/hr/kg. BW).....	34.8	34.4	37.6	18	9
	Razón de perfusión de ventilación arterial.....	1.22	1.59	1.49	75	14
	Tracto GI.....	0.165	0.140	0.175	26	16
	Hígado.....	0.017	0.020	0.017	19	16
	Grasa.....	0.047	0.090	0.098	43	19
	Tejidos pobremente afluidos.....	0.276	0.290	0.243	22	18
	Tejidos bien afluidos.....	0.369	a0.369	0.378	a	a
	Médula ósea.....	0.089	0.100	0.090	51	27
	Tracto GI.....	0.035	0.040	0.038	26	22
	Hígado.....	0.045	0.050	0.050	18	12
Volúmenes de tejido (fracción de peso de cuerpo): VglC VlIC VfatC VppC VwpC VluC VmarC	Grasa.....	0.077	0.070	0.055	35	24
	Tejido pobremente afluido.....	0.556	b0.540	0.569	b	b
	Tejido bien afluido.....	0.065	0.070	0.065	14	12
	Pulmón.....	0.008	0.010	0.007	27	22
	Médula ósea.....	0.033	0.040	0.037	42	29
	Sangre:aire.....	1.37	18.5	13.1	66	18
	Tracto GI:aire.....	10.5	11.3	9.5	19	17
	Hígado:aire.....	22.9	28.2	106.7	79	32
	Grasa:aire.....	98.2	100.5	23.9	35	21
	Tejidos pobremente afluidos:sangre.....	9.5	12.1	13.1	27	17
Coeficientes de división de equilibrio: Pblo Pgl Pij Pfat Ppp Pwp Plu Pmar	Tejidos bien afluidos:sangre.....	10.2	10.4	10.3	19	16
	Pulmón:aire.....	10.0	11.3	12.5	27	22
	Médula ósea:aire.....	62.0	70.4	89.2	50	25

Cont. - TABLA VI-7. DISTRIBUCIONES (AJUSTADAS) PREVIAS Y POSTERIORES DE LOS PARAMETROS DE MODELO DE RATON

Parámetros metabólicos:	Parámetro	Tendencia central		Posterior maxima	Variabilidad	
		Mediana previa	Mediana posterior		%CV previo	%CV posterior
VmaxC	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO (mg/hr/kg_hígado).	750	718	661	1413	12
tVmaxC	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO en ratones pretratados con t-DCE.	8.4	7.2	11.3	58	50
Km	Afinidad de pasaje saturable de MFO (mg/l).	1.35	0.04	0.03	1413	97
KfC	Constante de índice de primer orden para pasaje GST (l/hr/kg/0.25).	1.5	1.77	2.47	1413	24
A1	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_mieros.Prob)/(nmol/min/gm_hígado_mieros.Prob).	0.405	0.28	0.30	54	31
A2	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_citos.Prob)/(nmol/min/gm_pulmón_citos.Prob).	0.282	0.37	0.30	55	41
B1	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína microsomal.	0.271	0.26	0.29	23	18
B2	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína citosólica.	0.721	0.70	0.84	22	17

Notas: (a) funcionalmente definido como 1_suma (otros flujos fraccionales); funcionalmente definido como 0.82_suma(otros valores fraccionales).

La Tabla VI-8 presenta la serie de resultados correspondientes para parámetros PBPK humanos, Los datos *in vivo* también parecen contener información considerable sobre muchos de los parámetros de modelo, según evidenciado por los cambios en medianas y el estrechamiento de las distribuciones posteriores en relación a las previas. Los estimados ajustados de las constantes metabólicas fueron bastante precisas, aún para Km (Tabla VI-8); ciertamente, los ajustes fueron marcadamente superiores a los mostrados en Anderson et al. [Ex. 21-94] y Clewell et al. [Ex. 96].

TABLA VI-8. DISTRIBUCIONES (AJUSTADAS) PREVIAS Y POSTERIORES DE PARAMETROS DE MODELO HUMANO

	Parametro	Distribución previa			Distribución posterior		
		GM	GSD	%CV	Mediana	%CV	Mediana
Flujos:							
QCC	Rendimiento cardiaco(1/hr/kg_BW).....	4.2	1.10	10	4.0	6	6.2
VPR	Razón de perfusión de ventilación arveolar.....	1.35	1.15	15	1.03	1	1.37
Sangre de tejido							
Flujos (fracción de							
rendimiento							
cardiaco):							
QgiC	Tracto GI.....	0.191	1.25	23	0.149	12	0.122
QhiC	Higado.....	0.067	1.20	19	0.063	15	0.041
QfatC	Grasa.....	.057	1.45	38	0.045	10	0.052
QppC	Tejidos pobremente afuidos.....	0.198	1.55	a	0.378	a9	a0.453
QwpC	Tejidos bien afuidos.....	0.443	1.25	23	0.294	3	0.258
QmarC	Médula ósea.....	0.044	1.70	57	0.071	38	0.072
Volúmenes de tejido							
(fracción de peso de							
cuero):							
VgiC	Tracto GI.....	0.017	1.10	10	0.018	8	0.018
VhiC	Higado.....	0.026	1.10	10	0.026	8	0.026
VfatC	Grasa.....	0.204	1.20	18	0.183	11	0.183
VppC	Tejidos pobremente afuidos.....	0.470	1.15	b	0.489	b5	b0.489
VwpC	Tejidos bien afuidos.....	0.044	1.10	9	0.47	7	0.047
VluC	Pulmón.....	0.008	1.15	14	0.008	11	0.008
VmarC	Médula ósea.....	0.050	1.10	10	0.049	8	0.049

TABLA VI-9.-COMPARACION DE DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD DE RATON USADA POR CLEWELL ET AL.
CON LAS DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD POSTERIOR DE OSHA.

	Parámetro	Tendencia central		Variabilidad	
		Clewel et al. median	OSHA median	Clewel et al. %CV	OSHA %CV
Flujos:					
QCC	Rendimiento cardíaco(1/hr/kg. BW).....	* 41.5	34.4	9	9
VPR	Razón de perfusión de ventilación arveolar.....	^b 1.76	1.59	58	14
Sangre de tejido					
Flujos (fracción de					
rendimiento cardíaco):					
QgiC	Tracto GI.....	0.165	0.14	25	16
QliC	Hígado.....	0.035	0.02	96	16
QfatC	Grasa.....	0.030	0.09	60	19
QppC	Tejidos pobremente afluidos.....	0.250	0.29	40	18
QwpC	Tejidos bien afluidos.....	0.520	0.36	50	c
QmarC	Médula ósea.....	NA	0.10	NA	27
Volumenes de tejido					
(fracción de peso de					
cuero):					
VgiC	Tracto GI.....	0.031	0.04	30	22
VliC	Hígado.....	0.046	0.05	6	12
VfatC	Grasa.....	0.100	0.07	30	24
VppC	Tejido pobremente afluido.....	0.513	0.54	30	d
VwpC	Tejido bien afluido.....	0.041	0.07	30	12
VluC	Pulmón.....	0.008	0.01	30	22
VmarC	Médula ósea.....	NA	0.04	NA	2

Cont. - TABLA VI-9.-COMPARACION DE DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD DE RATON USADA POR CLEWELL ET AL. CON LAS DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD POSTERIOR DE OSHA.

	Parámetro	Tendencia central		Variabilidad	
		Clewel et al. median	OSHA median	Clewel et al. %CV	OSHA %CV
Coeficientes de division de equilibrio:	Sangre:aire.....	23.0	18.5	15	18
	Tracto GI:aire.....	11.4	11.3	30	17
	Higado:aire.....	38.7	28.2	20	32
	Grasa:aire.....	107.0	100.5	30	21
	Tejidos pobremente afluidos:sangre.....	8.5	12.1	10	17
	Tejidos bien afluidos:sangre.....	11.4	10.4	20	16
	Pulmón:aire.....	10.0	11.3	30	22
	Médula ósea:aire.....	NA	70.4	NA	25
	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO (mg/hr/kg_higado).	970	718	20	12
	Afinidad de pasaje saturable de MFO (mg/l).	1.35	0.04	30	97
Parámetros metabólicos:	Constante de índice de primer orden para pasaje GST (l/hr/kg/0.25).	1.5	1.77	30	24
	Razón de pulmón a higado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_miceros.Prot)/(nmol/min/gm_higado_miceros.Prot).	0.405	0.28	50	31
	Razón de pulmón a higado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_citos.Prot)/(nmol/min/gm_pulmón_citos.Prot).	1	0.37	50	41
	Razón de contenido de tejido de pulmón e higado de proteína microsomal.		0.25	0	18
	Razón de contenido de tejido de pulmón e higado de proteína citosólica.	1	0.25	0	17

Notas: (a) valor computado para 0.025 kg de ratón; (b) sin unidad; (c) funcionalmente definido como 1-suma (otros flujos fraccionales) (d) funcionalmente definidos como 0.82-suma (otros volúmenes fraccionales); (na) no aplicable..

TABLA VI-10. COMPARACION DE DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD HUMANA USADA POR CLEWELL ET AL.
CON LAS DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD POSTERIORES DE OSHA.

	Parámetro	Tendencia central		Variabilidad	
		Clewell et al. median	OSHA median	Clewell et al. %CV	OSHA %CV
Flujos:					
QCC	Rendimiento cardíaco(1/hr/kg_BW).....	° 6.2	° 6.3	9	° 17
VPR	Razón de perfusión de ventilación arveolar.....	° 1.95	° 1.36	8	9
Sangre de tejido					
Flujos (fracción de					
rendimiento cardíaco):					
QgiC	Tracto GI.....	0.195	° 0.12	10	° 13
QliC	Hígado.....	0.070	° 0.04	35	° 23
QfatC	Grasa.....	0.050	° 0.05	30	° 15
QppC	Tejidos pobremente afluidos.....	0.240	° 0.46	15	° 10
QwpC	Tejidos bien afluidos.....	0.445	° 0.26	20	° 47
QmarC	Médula ósea.....	NA	° 0.07	NA	° 45
Volumenes de tejido					
(fracción de peso de					
cuerpo):					
VgiC	Tracto GI.....	0.045	0.017	10	8
VliC	Hígado.....	0.023	0.026	5	8
VfatC	Grasa.....	0.160	0.187	30	12
VppC	Tejido pobremente afluido.....	0.480	° 0.483	30	° 5
VwpC	Tejido bien afluido.....	0.033	0.047	10	7
VlnC	Pulmón.....	0.006	0.008	10	12
VmarC	Médula ósea.....	NA	0.050	NA	8

Cont. - TABLA VI-10. COMPARACION DE DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD HUMANA USADA POR CLEWELL ET AL. CON LAS DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD POSTERIORES DE OSHA.

	Parámetro	Tendencia central		Variabilidad	
		Clewel et al. median	OSHA median	Clewel et al. %CV	OSHA %CV
Coeficientes de division de equilibrio:	Sangre:aire.....	1.29	16.5	15	2
	Tracto GI:aire.....	12.0	13.5	30	31
	Higado:aire.....	37.4	13.6	20	34
	Grasa:aire.....	117.0	81.2	30	13
	Tejidos pobremente afnuidos:sangre.....	10.0	13.3	10	14
	Tejidos bien afnuidos:sangre.....	12.0	13.0	20	14
	Pulmón:aire.....	10.6	9.1	30	32
	Médula ósea:aire.....	NA	51.2	NA	35
	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO (mg/hr/kg_higado).	75.2	94.2	30	12
	Afinidad de pasaje saturable de MFO (mg/l).	0.4	0.49	50	35
	Constante de índices de primer orden para pasaje GST (l/hr/kg/0.25).	1.5	1.82	50	24
	Razón de pulmón a higado in vitro velocidades metabólicas GST	0.015	0.03	70	69
	(umol/min/gm_pulmón_mieros.Prot)/(umol/min/gm_higado_mieros.Prot).	0.18	0.45	70	71
	Razón de pulmón a higado in vitro velocidades metabólicas GST		0.31	0	8
Parámetros metabólicos:	(umol/min/gm_pulmón_citos.Prot)/(umol/min/gm_pulmón_citos.Prot).	1.0	0.84	0	14
	Razón de contenido de tejido de pulmón e higado de proteína microsomal.	1.0	0.84	0	14
	Razón de contenido de tejido de pulmón e higado de proteína citosólica.	-0.25	-0.267	0	22
	Sp_Kf				

Notas: (a) valor computado para humano de 70 kg; (b) sin unidad; (c) distribución posterior ajustada para efectos de actividad light; (d) funcionalmente definido como 1-suma(otros flujos fraccionales); (d) funcionalmente definido como 0.82-suma(otros volúmenes fraccionales); (NA) no aplicable.

i. *Análisis alternativos usando el enfoque "paralelograma".* Anderson et al. [Ex. 21-94] estimaron una constante de índice de primer orden humana (K_f) para metabolismo de glutathione (GST), en el hígado mediante escalado alométrico de un estimado ajustado de un estimado de constante de ratón *in vivo* ($K_f C_{\text{ratón}}$) Específicamente:

$$K_{f_{\text{humano}}} = K_f C_{\text{ratón}} \times BW^{\text{sp}K_f}$$

donde $\text{sp}K_f$ fue el poder de escalado alométrico con valor -0.25. En su análisis Monte Carlo, Clewell et al. siguieron el enfoque de Anderson et al., tratando $FfC_{\text{ratón}}$ como una variable al azar distribuida lognormalmente y $\text{sp}K_f$ como una constante conocida. El análisis Bayesian resumido anteriormente también hizo uso del escalado alométrico dado por la ecuación anterior pero las distribuciones de probabilidad previas estuvieron especificadas para $K_f C_{\text{ratón}}$ y $\text{sp}K_f$.

Reitz et al. (1988, 1989) [Exs. 7-225 y 21-53], propusieron un enfoque alternativo para estimar un K_f humano *in vivo* aparente. Este enfoque, a que se hace referencia como "método paralelograma", asume que hay una proporcionalidad constante entre las especies entre índices metabólicos *in vitro* e *in vivo* aparente al ser normalizada para concentración sustrato ($[S]$). Por ejemplo, la ecuación que modela el índice metabólico *in vivo* de conjugación de GSH (dM_{GST}/dt) está dada por:

$$\frac{dM_{\text{GST}}}{dt} = K_f \times [S] \times \text{Vol}_{\text{hígado}}$$

La proporcionalidad de constante entre los índices *in vivo* e *in vitro* de metabolismo implica

$$\frac{dM_{\text{GST}}/dt}{[S]} = k_p \times \text{Voliver}$$

donde $[V/S]_{\text{GST}}$ denota un índice enzimático *in vitro* normalizado a $[S]$ y K_p la constante de proporcionalidad *in vivo-in vitro*. Este enfoque asume un valor común de k_p entre especies, tal como el conocimiento de un $[V/S]_{\text{GST-roedores}}$ y el conocimiento de $[V/S]_{\text{GST-humano}}$ es suficiente para estimar la esquina restante del paralelograma, a saber $K_{f_{\text{humano}}}$. Por lo tanto, este enfoque asume:

$$\frac{[V/S]_{\text{GST humano}}}{[V/S]_{\text{GST roedores}}} = \frac{K_{f_{\text{humano}}}}{K_{f_{\text{roeder}}}}$$

o:

$$K_{f_{\text{humano}}} = [V/S]_{\text{GST humano}} \times \frac{K_{f_{\text{roedores}}}}{[V/S]_{\text{GST roedores}}}$$

Reitz et al. [Ex. 21-53] obtuvo un estimado para $K_{f_{\text{humano}}}$ usando el método de paralelograma que era muy similar al estimado obtenido por Anderson et al. [Ex. 21-94] usando escalado alométrico. Sin embargo, Reitz y sus colaboradores estimaron una media de $[V/S]_{\text{GST-humano}}$ basado sobre

muestras de hígado de sólo cuatro sujetos humanos-tres de los cuales tenían actividad enzimática apreciable y uno sin actividad detectable. Las publicaciones más recientes (Bogaards et al., 1993 [Ex.127-16]; Graves et al., 1995 [Ex. 122]) y los datos no publicados (Green et al., 1987) [Ex. 14]) proveyeron valores medidos de $[V/S]_{GST}$ sobre 35 sujetos humanos. Estos datos adicionales demuestran considerable variación en índices de metabolismo GST entre sujetos humanos, consistente con un polimorfismo humano conocido para GST, descrito anteriormente en este Avalúo de riesgo cuantitativo. Más aún, estos datos indican que, poniendo a un lado las cuestiones de compatibilidad de mediciones interlaboratorio, tres de cuatro muestras humanas usadas por Reitz et al. tenían índices metabólicos entre los más altos informados a la fecha. Consecuentemente, la media $[V/S]_{GST\text{-humano}}$ usadas por Reitz y sus colaboradores fue *mayor* que la media estimable del complemento completo de los datos sobre actividad GST humana.

Ya que OSHA estuvo interesada en evaluar los efectos de la justificación del complemento completo de los datos sobre actividad de GST humana en los estimados de riesgo de cáncer, se realizó este análisis adicional, a pesar de las reservas de la Agencia concernientes a la adecuacidad de usar el enfoque de paralelograma en el avalúo de riesgo de CM. Aunque este enfoque permite el uso de todos los datos disponibles, las incertidumbres en la razón de constantes metabólicas *in vivo* e *in vitro* traen serias preguntas sobre la utilidad de este análisis. OSHA está presentando este análisis para propósitos de comparación y señala que HSIA y Clewell usaron ajustes alométricos en sus modelos PBPK finales.

El uso de Kf_{humano} derivado por el método de paralelograma requería: (1) modificación del modelo PBPK humano; (2) especificación de una distribución de probabilidad previa para Kf_{humano} ; (2) especificación de una probabilidad de distribución previa para Kf_{humano} ; (3) duplicación del análisis Bayesian del humano en los datos *in vivo* de cámara abierta usando la nueva previa para Kf_{humano} ; (4) la simulación del escenario de exposición ocupacional usando las distribuciones conjuntas posteriores del nuevo análisis Bayesian para obtener una distribución posterior para el metabolismo pulmonar GST humano; y (5) re-estimación del riesgo de cáncer extra.

(1) *Modificaciones del modelo PBPK.* La única modificación estructural a los modelos PBPK fue sustituir el parámetro para escalado alométrico de $Kf_{ratón}$ con un inserto directo de un parámetro de modelo Kf_{humano} que tiene su propia distribución de probabilidad previa.

(2) *Distribuciones de probabilidad previa.* Las distribuciones de probabilidad previa de ratón no cambiaron. Las distribuciones de probabilidad previa para parámetro de modelo humano tampoco cambiaron con la excepción de las distribuciones previas para KfC , $spKf$ y $A2$. Las distribuciones de probabilidad previa para KfC y $spKf$ fueron sustituidas por una distribución de probabilidad previa para Kf_{humano} . Las distribuciones de probabilidad previa para Kf_{humano} fue derivada usando la ecuación:

$$Kf_{humano} = Kf_{roedor} \times \frac{[V/S]_{GST_{humano}}}{[V/S]_{GST_{roedor}}} \times err_{kp}$$

Cont. -TABLA VI-8. DISTRIBUCIONES (AJUSTADAS) PREVIAS Y POSTERIORES DE PARAMETROS DE MODELO HUMANO

	Parámetro	Distribución previa			Distribución posterior		
		GM	GSD	%CV	Mediana	%CV	Mediana
Coeficientes de division de equilibrio:	Sangre:aire.....	8.4	1.30	26	16.5	2	16.5
	Tracto GI:aire.....	8.1	1.60	50	10.7	36	10.7
	Hígado:aire.....	9.9	1.60	50	13.7	33	13.7
	Grasa:aire.....	97.6	1.25	22	84.4	12	84.4
	Tejidos pobremente afuidos:sangre.....	6.8	1.60	48	13.3	13	13.3
	Tejidos bien afuidos:sangre.....	7.6	1.40	35	13.1	14	13.1
	Pulmón:aire.....	7.6	1.50	43	9.4	33	9.4
	Médula ósea:aire.....	48.8	1.60	49	47.8	27	47.8
							
							
Parámetros metabólicos:	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO (mg/hr/kg. hígado).	75.0	10.00	1413	97.2	11	97.2
	Velocidad metabólica máxima de pasaje saturable de MFO en ratones pretratados con t-DCE.	0.60	10.00	1413	0.52	39	0.52
	Afinidad de pasaje saturable de MFO (mg/l).	0.12	2.07	81	0.23	63	0.23
	Constante de índices de primer orden para pasaje GST (l/hr/kg/0.25).	0.0045	4.50	226	0.024	77	0.024
	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_mieros.Prot)/(nmol/min/gm_hígado_mier os.Prot).	0.236	2.04	83	0.364	49	0.364
	Razón de pulmón a hígado in vitro velocidades metabólicas GST (nmol/min/gm_pulmón_citos.Prot)/(nmol/min/gm_pulmón_citos.P rot).	0.297	1.10	10	0.300	8	0.300
	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína microsomal.	0.807	1.20	18	0.845	15	0.845
	Razón de contenido de tejido de pulmón e hígado de proteína citósólica.						
							
							

Notas: (a) operacionalmente definidas como 1-suma (otros flujos fraccionales); (b) funcionalmente definido como 0.82-suma (otros volúmenes fraccionales).

Las Tablas V-9 y V-10 comparan las distribuciones posteriores para parámetros de PBPK de ratones y humanos con las distribuciones usadas por Clewell. Para ratones, hubo diferencias apreciables en los valores medianos para QCC, VPR, Qfat, QwpC, VwpC, VmaxC, Km, KfC y la aparente A1 (i.e., $A1 \times B1$). Con excepción de VliC, Pblood, Pliv, Ppp y Km, las distribuciones posteriores para todos los parámetros fueron más estrechas que las distribuciones usadas por Clewell. La distribuciones humanas posteriores en la Tabla VI-10 son algo diferentes de las de la Tabla VI-8, en que reflejan la influencia de modelar la intensidad de trabajo variable sobre QC, VPR y todos los flujos de sangre regionales. Al comparar estas distribuciones posteriores modificadas a las distribuciones usadas por Clewell, se halla diferencias apreciables en valores medianos para VPR, muchos de los flujos de sangre fraccionales (QgiC, QliC, QppC, QwpC, VgiC, PCblood, PCliv, Pfat, VCmaxC, KfC y la aparente A2 (i.e., $A2 \times B2$). Todas las distribuciones posteriores humanas excepto para VliC, Pli y Sp-Kf, tenían distribuciones apreciablemente más estrechas que las usadas por Clewell et al. [Ex.96]

PROSHO

donde err_{kp} es un término de error añadido para justificar la incertidumbre al estimar la constante de probabilidad k_p como k_{raton} . Así, para derivar una distribución de probabilidad previa para Kf_{humano} , fue necesario derivar distribuciones previas para Kf_{roedor} , $[V/S]_{GST_{humano}}$ y err_{kp} que a su vez pudiera ser propagado usando técnicas Monte Carlo de acuerdo con las relaciones especificadas por la ecuación anterior.

(i) *Distribución previa para Kf de roedor.* La distribución de probabilidad posterior usada en el análisis principal para el parámetro KfC de roedor *in vivo* aparente fue usado como la base para una distribución de probabilidad previa para Kf_{roedor} . La distribución posterior estuvo bien descrita por la distribución lognormal truncada con una desviación media y estándar de 1.8 y 0.43 $l/hr/bw^{-25}$, y los truncamientos inferior y superior a 0.84 y 3.07 $l/hr/bw^{-25}$, respectivamente. La distribución posterior fue convertida a unidades de $(hora)^{-1}$ usando técnicas Monte Carlo para multiplicar la lognormal trunca por la escalar, $(peso\ de\ cuerpo\ de\ roedor)^{-0.25}$.

(ii) *$[V/S]$ previa para GST de hígado de roedor.* Se obtuvo una distribución de probabilidad para baja dosis de ratón $[V/S]$ como la razón de los estimados ajustados de V_{max} y K_m y sus errores estándar asociados fueron usados para establecer los parámetros para las distribuciones normales. Se usó técnicas Monte Carlo para obtener la razón de estas dos distribuciones (i.e., V_{max}/K_m), bajo la asunción de que el espacio de muestra conjunto para V_{max} y K_m estaba correlacionado con un $\pi = 0.9$. La correlación fue inducida porque un reanálisis de ratón *in vitro* informado en Reitz et al. mostró que el espacio de parámetro conjunto para estos dos parámetros ajustados estaba altamente correlacionado.

(ii) *Distribución previa para $[V/S]$ de GST humano.* Hubo cuatro series de datos que informaron valores medidos de actividad GST *in vitro* en muestras de hígado de 39 sujetos humanos. Estos datos reflejaron el trabajo de diferentes laboratorios que usan (en algunos casos) diferentes métodos de avalúo y diferentes substratos de concentraciones. Para hacer uso de todos los datos para estimar las tendencias centrales y la variabilidad de población, era necesario que todas las mediciones fueran colocadas en una escala común.

Con respecto a los métodos de avalúo, dos de los estudios [Ex. 21-53 y 122] informaron valores medidos de $[V/S]_{gst}$ basado sobre la detección de $[36]Cl$ de CM. Los otros dos estudios [Exs. 14 y 127-16] informaron valores de $[V/S]_{gst}$ basados sobre la detección de formaldehído, un producto de descomposición conocido de la conjugación GSH con CM. En una comparación de estos dos métodos, Green et al. [Ex. 14] informaron resultados que indicaban una diferencia sistemática en valores medidos de $[V/S]_{gst}$, con el método de detección $[36]Cl$ pareciendo dar estimados aproximadamente 1.7 veces más altos que el método de detección de formaldehído. En este análisis el método $[36]Cl$ fue elegido como la escala común, ya que los datos $[V/S]_{gst}$ de ratón usados anteriormente estuvieron basados sobre este método. Así, los resultados de bioensayo de formalehído fueron multiplicados por 1.7 la escala $[36]Cl$.

Los ajustes para concentración de sustrato y metabolismo no lineal fueron hechos convirtiendo todos los datos de velocidad *in vitro* informados, $[V]_{GST}$, a razones V_{max}/K_m (i.e., velocidad metabólica de baja dosis), mediante la ecuación:

$$\frac{V_{max}}{K_m} = \frac{([V]_{GST} \times (K_m + [S]))}{[S]}$$

La ecuación anterior sigue de la asunción de que la cinésis *in vitro* puede ser razonablemente modelada como un proceso Michaelis-Menton de un solo sustrato (i.e., $[V]_{GST} = \{V_{max} \times [S]\}$). Al hacer ajustes, se usó concentraciones de sustrato específicas de avalúo (i.e., $[S]$, que variaron desde 35 a 94 mM), junto con el estimado promedio de un K_m *in vitro* informado por Reitz et al. [Ex.21-53] en análisis de datos de dos sujetos humanos (44 mM). Es digno de señalamiento que ninguno de los datos humanos $[V/S]_{gst}$ *in vitro* informados por Reitz et al. reflejó verdaderamente la cinésis lineal, mientras que los datos de ratón sí.

Después que se hicieron los dos ajustes anteriores, se ajustó la distribución lognormal a los datos transformados resultando en un GM de 0.031 l/min/mg de proteína y un GSD de 2.72. Esta distribución modela la variabilidad intersujeto en una actividad metabólica *in vitro*. Sin embargo, la probabilidad de distribución previa para $[V/S]_{GST-humanos}$ debiera reflejar la variación en medias de seis sujetos, porque los datos humanos *in vivo* de Dow Chemical Company reflejan el comportamiento farmacocinético promediado de tejido de seis sujetos. Así, la dispersión en la distribución anterior fue ajustada para dar la distribución de muestreo correspondiente para medias de $n=6$.

(iv) *Distribución previa para término de error.* Los datos metabólicos *in vivo* e *in vitro* del pasaje metabólico MFO informados por Reitz et al. [Ex. 21-53], fueron usados para estimar la incertidumbre al asumir una constante k_p entre especies. Estos fueron los únicos datos para los cuales la información *in vitro* e *in vivo* estuvo disponible sobre varias especies y que era directamente relevante a CM. Para evitar artefactos debidos a estimados muy imprecisamente ajustados de K_m s *in vivo*, se construyó comparaciones *vivo/vitro* basado sobre estimados de V_{max} solamente. Estos estimados fueron luego normalizados por la razón obtenida para ratones, proveyendo una medida de error al usar una razón de ratón para estimar las razones en tres otras especies; ratas (1.42), cricetos (0.64) y humanos (0.41). El GM (0.72) y GSD (1.89) de estos tres valores fueron usados para establecer parámetros para la distribución lognormal usada como la distribución de probabilidad previa para err_{kp} . Nótese que el valor humano de 0.41 reflejó un promedio de estimados separados sobre cuatro sujetos humanos, con razones que variaron de 0.1 a 1.0.

(v) *Simulación Monte Carlo para obtener una previa para K_f humano.* La distribución de probabilidad previa para $K_{f-ratón}$, $[V/S]_{GST-ratón}$, $[V/S]_{GST}$ y err_{kp} fueron independientemente muestreados por técnicas Monte Carlo ($n=5000$) y combinadas para dar una distribución previa para $K_{f-humano}$ para usarse en el análisis Bayesian de los datos humanos de cámara abierta.

(vi) *Distribución previa revisada para A2.*

A2 es la razón de actividad enzimática GST *in vitro* en tejido pulmonar a la misma actividad en tejido hepático. En el análisis principal, la distribución de probabilidad previa para A2 fue derivada de acuerdo a la ecuación:

$$A2 = \frac{[V/S]_{GST-pulmón}}{[V/S]_{GST-hígado}} \times err_{in vivo/in vitro}$$

donde $err_{in vivo/in vitro}$ es un término de error para justificar la incertidumbre al usar una razón de actividad *in vitro* para hacer inferencias sobre la actividad *in vivo* y los datos de Reitz et al. [Ex. 21-53] fueron usados para estimar las distribuciones previas para $[V/S]_{GST-hígado}$. Esta distribución previa fue revisada para justificar los datos de $[V/S]_{GST-pulmon}$ y $[V/S]_{GST-hígado}$ humanos adicionales.

(vii) *Previa para GST [V/S] de pulmón humano.* Previamente, sólo una medida única para $[V]_{GST-pulmón}$ de una muestra de tejido agregada de dos sujetos humanos estuvo disponible para estimar A2. Mainwaring et al. [Ex. 124], recientemente sometió datos adicionales sobre $[V]_{GST-pulmón}$ a OSHA, consistentes en valores medidos sobre tres sujetos humanos adicionales (0.00, 0.06 y 0.21 nmol/min/mg proteína). El valor informado como 0.00 se asumió igual a la mitad del límite de detección para el estudio. Ya que los nuevos datos $[V]_{GST-pulmón}$ fueron obtenidos usando el estudio de detección de formaldehído, fue necesario transformar los valores a la escala [36]C. Careciendo de información directa, se asumió que algún factor de corrección $\rightarrow [36]C$ derivado para los datos de hígado sostenidos para datos de pulmón. También se hizo una corrección para concentración de sustrato, bajo la asunción de equivalencia en K_m en pulmón e hígado *in vitro*. Los datos $[V]_{GST-pulmón}$ transformados resultantes fueron usados para construir una distribución de probabilidad previa que describía la incertidumbre en la media de cinco¹ observaciones ($GM = 0.00082$, $GSD = 1.610$). Nótese que, en este caso, se hizo un intento para modelar la incertidumbre pura en un $[V/S]_{GST-pulmón}$ de baja dosis, sin información que indicara heterogeneidad apreciable en la razón de actividad enzimática de pulmón e hígado dentro de un individuo.

(viii) *Distribución de probabilidad previa para incertidumbre en GST [V/S] en hígado humano.* Debido al enfoque sobre la incertidumbre en A2, la distribución de probabilidad previa para $[V/S]_{GST-hígado}$ derivada anteriormente fue modificada para describir la incertidumbre sobre la media, dado un tamaño de muestra de 39 sujetos.

(ix) *Incertidumbre usando una razón de actividad GST pulmonar y hepática in vitro para hacer inferencia sobre la razón correspondiente para actividad GST in vivo aparente.* Se derivó una distribución de probabilidad previa para $err_{vivo/vitro}$ usando datos sobre razones *in vivo* e *in vitro* de actividad enzimática MFO para diferentes especies, como sustituto para actividad enzimática GST hepática intraespecie. Así, se hizo dos asunciones claves: (i) Que la actividad enzimática relativa para tejido hepático de dos especies es un sustituto razonable para actividades relativas de tejido de pulmón versus hígado dentro de una sola especie y (ii) que el grado de consistencia en razones de actividad enzimática *in vivo* versus *in vitro* será la misma para procesos mediados MFO o GST.

Si la $V_{\max}$ *in vivo* aparente para el pasaje MFO en el pulmón fue modelado como:

$$V_{\max}^{\text{MFO pulmón}} = V_{\max}^{\text{MFO hígado}} \times \frac{[V/S]_{\text{MFO pulmón}}}{[V/S]_{\text{MFO hígado}}} \times \frac{\text{Vol}_{\text{pulmón}}}{\text{Vol}_{\text{hígado}}}$$

$$\frac{V_{\max}^{\text{MFO pulmón}}}{V_{\max}^{\text{MFO hígado}}} = \frac{[V/S]_{\text{MFO pulmón}}}{[V/S]_{\text{MFO hígado}}}$$

Donde $V_{\max}A$ denota la normalización de $V_{\max}$ a volumen de tejido de unidad. Aunque hubo datos insuficientes para permitir una evaluación directa de la ecuación anterior, los datos tabulados por Reitz et al. [Ex. 7-225] para actividad enzimática MFO en ratones y cricetos no permitió una evaluación de la igualdad,

$$\frac{V_{\max}^{\text{MFO hígado spl}}}{V_{\max}^{\text{MFO hígado sp2}}} \neq \frac{[V/S]_{\text{MFO hígado spl}}}{[V/S]_{\text{MFO hígado sp2}}}$$

donde los subscritos sp1 y sp2 denotan las especies 1 y 2 (e.g. ratón y rata). Usando el $V_{\max}$ *in vivo* aparente y los datos $[V/S]$ *in vitro* informados por Reitz et al. [Exs. 7-225 y 21-53], fue posible computar las razones ratón: rata, criceto: ratón y rata:criceto para $V_{\max}$ *in vivo* y $[V/S]$ *in vitro* según se muestra en la Tabla VI-11, a continuación.

¹a que la observación única de $[V]_{\text{GST-pulmon}}$ informado por Reitz et al. (1988), de una muestra agregada de tejido de pulmón de dos sujetos humanos, el punto de datos fue tratado como dos observaciones con el mismo valor.

TABLA VI-11.- COMPARACION INTERESPECIE DE ACTIVIDAD MFO

Razón de especie	Razones de actividad enzimática MFO		
	in vivo	in vitro	Diferencia en veces*
rata:ratón	0.49	0.36	1.36
ratón: criceto.....	1.20	0.79	1.53
criceto: rata.....	0.59	0.28	2.06

* Razón de valores en la columna Vmax *in vivo* a valores en la columna [V/S] *in vitro*.

Se hizo la hipótesis de que el uso de una razón *in vitro* como sustituto una razón *in vivo* neutral (i.e., $err_{vivo/vitro}$ debe estar centrado sobre un valor de 1). La media de los tres estimados de veces-diferencia (1.65) es nuestro mejor estimado de GSD para $err_{vivo/vitro}$. Así, la distribución de probabilidad previa para $err_{vivo/vitro}$ fue modelado como una variación lognormal con un valor esperado de 1.0 y GSD 1.65.

(x) *Simulación Monte Carlo para obtener una distribución de probabilidad media para A2.* Las distribuciones de probabilidad previa anterior para [V/S]GST-pulmón, [V/S]GST-hígado y $err_{vivo/vitro}$ fueron independientemente muestreadas mediante técnicas Monte Carlo (n=5000) y combinado para dar una distribución de probabilidad previa para A2 para usarse en análisis Bayesian con los datos de cámara abierta humanos. La distribución resultante estuvo bien descrita como una variación lognormal con un GM de 0.236 y un GSD de 2.0.

(3) *Datos humanos in vivo y simulación de exposición ocupacional.* Se realizó actualización Bayesian con los mismos datos *in vivo* usados en el análisis principal. Estos datos consistieron en mediciones de tiempo en series de concentraciones de aire exhalado y sangre venosa de MC para seis voluntarios humanos expuestos a 100 y 350 ppm de MC por seis horas. Desafortunadamente los datos han sido informados como promedio de las seis observaciones específicas de sujetos en cada punto de tiempo. Al simular los datos humanos se asumió que los sujetos estén en descanso (i.e., la carga de trabajo igual a 0), y el peso del cuerpo promedio informado para los seis sujetos (86 kg.) se asumió que era conocida sin error.

Se simuló una sola exposición humana ocupacional: exposición constante a 25 ppm MC por ocho horas al día, cinco días a la semana.

(4) *Distribución de dosis metabolizada humana y análisis de sensibilidad.* La distribución del metabolismo GST en el pulmón humano resultante de la exposición ocupacional simulada a 25 ppm de MC tenía una mediana y una media de 0.139 y 0.192 mg/día/pulmón litro, alrededor de tres veces menos que los valores obtenidos usando la Kf escalada alométricamente.

Del análisis de sensibilidad Kf y A2 exhibieron las más fuertes correlaciones pareadas con metabolismo GST pulmonar predicho, con todos los otros parámetros teniendo coeficientes de correlación considerablemente menores. Ciertamente aparte de PC mar (división de coeficiente de aire medular), todos los otros parámetros estuvieron correlacionados debilmente con el metabolismo

pulmonar GST. Estos resultados difieren un poco de los obtenidos al usar Kf alométricamente escalado y refleja el efecto de mayor variabilidad en una Kf basada sobre el método de paralelograma.

(5) Distribuciones posteriores en el análisis del "método paralelograma". La distribuciones posteriores para muchos parámetros de modelos fueron considerablemente más estrechos que sus distribuciones correspondientes anteriores, mas notablemente para flujo de sangre fraccionar y parámetros de coeficientes de división. Se obtuvo resultados similares en el análisis principal. En general las medianas y porcentos de CVs de las distribuciones posteriores fueron similares a las del análisis principal, con la excepción de Kf la cual se esperaba, dada su distribución anterior revisada. Sin embargo, las diferencias entre las distribuciones posteriores para Kf fueron menos de los esperado debido a un cambio apreciable hacia valores mayores (y algún estrechamiento), en la distribución posterior para la Kf basado sobre paralelograma relativo a su distribución anterior. Así, parecería que los datos contenían alguna información sobre valores aceptables de Kf.

Los resultados del análisis de covariante indicaron que la estructura de covariante era bastante similar a los resultados del análisis principal, con relaciones pareadas de moderadas a altas entre 15 pares de parámetros.

G. Resultados de los avalúos de riesgos PBPK de OSHA, discusión.

Las estadísticas sumarias para el análisis principal de OSHA que modifica los otros análisis y el análisis alternativo (paralelograma), están informados en la tabla IV-12. Del análisis principal, el MLE de exceso de riesgo de cáncer obtenido usando la 95^{ta} percentila superior de la distribución de dosis interna humana fue 3.62/1000 por una exposición de vida de trabajo a 25 ppm MC. El MLE de riesgo de cáncer usando la media de la distribución de dosis interna humana fue 1.24/1000. El análisis alternativo (paralelograma) resultó en estimado de riesgo ligeramente más bajo. En ese análisis el MLE de riesgo de cáncer usando la 95^{ta} percentila superior de la distribución de dosis interna humana fue 1.23/1000. El MLE de riesgo de cáncer para el análisis alternativo usando la media de distribución de dosis interna humana fue 0.40/1000. Después de evaluar las metodologías e incertidumbres en los dos análisis, OSHA determinó que el análisis principal es más apropiado para el avalúo de riesgo final de la agencia y el MLE de riesgo de cáncer usando la 95^{ta} percentila superior de distribución de dosis interna humana estaba mejor apoyada como estimado de riesgo de MC final de OSHA. Por lo tanto el estimado de riesgo final de OSHA para la exposición vitalicia ocupacional a MC a 25 ppm es 3.62/1000.

**TABLA VI-12. ESTADISTICAS SUMARIAS SOBRE RIESGO EXTRA DE CANCER
DEBIDO A EXPOSICION OCUPACIONAL A 25 PPM CM POR 8 HRS/SEMANA POR 45
AÑOS.**

Enfoque de cálculos	Estadísticas sumarias para distribución de riesgo extra				
	95% **	Mean	%CV *	Skewness	Kurtosis
Ajuste de probabilidad máxima: caso de dependencia	3.62 ** por 1000.....	1.24 por 1000....	103113	2.2	10.2
Ajuste de probabilidad máxima: caso de dependencia	2.43 por 1000.....	0.79 por 1000....		2.3	11.3

* % CV denota coeficiente de variación [(desviación estándar/media) x 100]

** 95% denota el valor de la 95ta percentila de la distribución de metabolitos GST para riesgo extra de cáncer.

La Figura VI-1 muestra el resultado final del análisis PBPK principal: la función de distribución acumulativa de exceso de riesgo acumulativo de cáncer (escala $\log^{10}$), debido a exposición a 25 ppm de CM, 8 horas al día, 5 días a la semana por 45 años, al estimarse usando el MLE de los parámetros de dosis-respuesta, metabolismo pulmonar GST como la dosis sustituta y el Kf basado sobre escalado alométrico y Bayesian previa información. Según descrito en el análisis principal, se usó el "caso de dependencia". Puede discernirse varias estadísticas sumarias de esta función de distribución acumulativa: (1) la 95ta percentila de esta distribución híbrida de incertidumbre y heterogeneidad da un estimado de riesgo de 3.62×10^{-3} (punto "A" en la figura); (2) el valor medio de la distribución (punto "B" en la figura), resulta en un estimado de riesgo de 1.24×10^{-3} .

BILLING CODE 4510-26-P

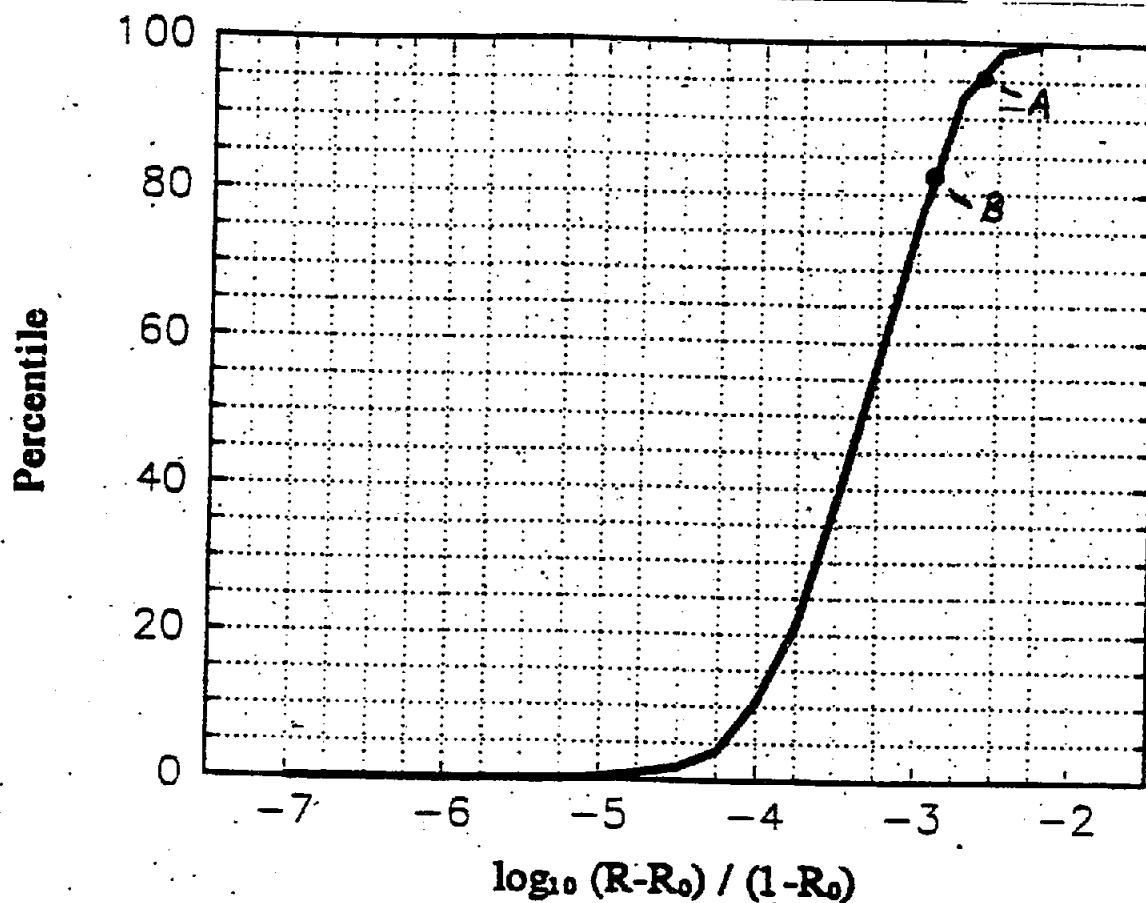


FIGURA VI-1 *Caso de dependencia*, Distribución acumulativa estimada de riesgo de cáncer humano ligado a la exposición ocupacional a cloruro de metileno, a 25 ppm en el aire, 8 hrs/día, 5 días al año. Generado usando los resultados descritos en la Figura 3.

OSHA condujo el análisis alternativo para determinar el impacto de basar la distribución del metabolito GST sobre los índices estimados basado sobre el tamaño relativo de los animales y humanos), versus el enfoque de paralelograma (índices metabólicos humanos GST basado sobre la razón de varios índices de metabólicos de roedores *in vitro:in vivo* aplicado a índices humanos. Según discutido en mayor detalle anteriormente, la alometría predice que se pudiera esperar que los humanos tienen aproximadamente siete veces menos actividad GST que los ratones. El enfoque paralelograma, de la otra mano, predice aproximadamente 18 veces menos actividad GST en humanos que en ratones. Después de analizar los datos disponibles, OSHA ha determinado que las asunciones alométricas están mejor apoyadas por la literatura científica, principalmente debido a la falta de datos sobre GST *in vivo* y la falta de validación del enfoque de paralelograma. La Agencia, por lo tanto, usó ese enfoque en su estimado final (principal), de riesgo pero también ha presentado un análisis alternativo usando la metodología de paralelograma.

Durante la reglamentación, se sometió a la Agencia estudios por HSIA impugnando la relevancia de los datos de ratón para estimar riesgos de cáncer humano. Sin embargo, según descrito en detalle previamente, si se examina los datos de HSIA críticamente, está claro que los estudios con mayor probabilidad no pudieran detectar las diferencias en actividad metabólica (y por lo tanto en riesgo), entre ratones y humanos de la magnitud predicha por alometría. Por ejemplo, la falta de detección de un aumento en roturas ss de DNA en células humanas comparado con las células de ratón pudiera ser explicado usando porque la metodología usada no podía detectar un aumento en roturas ss siete veces menor que lo observado en ratones. Claramente, en una diferencia de 18 veces, según predicho por el método de paralelograma, sería aún más difícil de detectar.

Más aún, si se examina los datos *in vitro* humanos más de cerca, se vuelve aparente que las razones *in vitro:in vivo* calculadas para los 35 individuos humanos que han sido estudiados fueron tan bajos como 4.6 (el valor medio en esta serie fue 24). Por lo tanto, el uso de alometría (razón=7), o el enfoque de paralelograma (razón=18), llevaría a estimados de riesgo que claramente subestiman los riesgos para algunos individuos. Además, los datos de aducto de RNA [Ex. 126-25] indica que la exposición de células humanas a CM resulta en una cantidad sólo tres veces menor que aductos de RNA que las formadas en células de ratón. Esta razón puede no ser un sustituto cercano para la razón GST pero no eleva la preocupación de ambos enfoques PBPK pueden estar subestimando los riesgos de cáncer debido a exposición ocupacional a CM, porque los humanos pueden ser apreciablemente menos sensibles que los ratones.

La distribución de riesgo presentada en ya sea el análisis principal o alternativo refleja más claramente la incertidumbre sobre el riesgo para algunos trabajadores elegidos al azar (con respecto a intensidad de trabajo y peso de cuerpo), elegido entre la población de trabajadores con atributos fisiológicos, anatómicos y metabólicos similares a los del sujeto promedio del grupo de estudio humano de DOW. Los datos farmacocinéticos de Dow no contenían datos individuales sobre los seis sujetos, de modo que los resultados obtenidos y las predicciones hechas están condicionadas por el uso de promedios. Esto significa que el modelo es verdaderamente sólo aplicable a personas que fisiológica y biológicamente se parezcan al grupo Dow de seis sujetos. Aunque los seis sujetos no representan una gran base de datos de la cual obtener una muestra representativa de PBPK, esto es

mucho más datos humanos que lo usualmente disponible para basar un avalúo de riesgo. De hecho, en el avalúo de riesgo cuantitativo preliminar, los estimados de punto fueron usados para peso de cuerpo, índices de respiración, etc., para representar la población trabajadora entera con un sólo número "promedio". Por lo tanto, esta muestra, aunque pequeña, representa una mejora significativa sobre los estimados de punto de los valores parámetro humanos para modelado PBPK. Aunque estos son los mejores datos disponibles, el pequeño número de individuos sobre el cual los valores de parámetro humanos están basados aumentan la preocupación de que la Agencia puede estar subestimando los riesgos para una porción significativa de la población trabajadora basándose sobre estos valores y usando el modelado PBPK para estimar la dosis interna humana. OSHA consideró hacer una inflación ad hoc de la variación de las distribuciones de parámetros cinéticos de enzima GST para justificar alguna de esta heterogeneidad no medida (según recomendado por el informe del NAS Committee discutido anteriormente), pero decidió no hacer esta elección "conservadora", sino confiar en el análisis sin ajustar.

OSHA ha elegido para su estimado de riesgo final parear una medida de tendencia central (el MLE de los parámetros de dosis-respuesta), con una medida algo "conservadora" (la 95ta percentila de la distribución de metabolitos GST humanos (dosis interna)). El Congreso y los tribunales han permitido-ciertamente, exhortado- a OSHA a que considere respuestas "conservadoras" a la incertidumbre y la variabilidad humana. La Ley OSH trata esto cuando discute, por ejemplo, la responsabilidad de OSHA de establecer normas tales como que "ningún empleado sufrirá daño material a la salud * * *", una norma que sólo considerara el riesgo para el empleado promedio claramente no respondería al estatuto. Similarmente, la "Benzene decision" de 1980 afirmó que "la Agencia es libre de usar asunciones conservadoras al interpretar los datos con respecto a carcinógenos, arriesgándose al error del lado de la sobre protección antes que a la protección insuficiente."

En pasadas reglamentaciones, OSHA frecuentemente ha estimado la potencia carcinogénica via el MLE de los parámetros del modelo multietapa. La Agencia ha recibido recientemente comentarios, particularmente en una vista pública en febrero de 1996 sobre asuntos de avalúos de riesgo que rodean la primera fase de su proceso de "Actualización de PEL", crítico al MLE sobre el terreno de que este estimador puede ser altamente inestable con respecto a pequeñas fluctuaciones en los índices de respuesta de bioestudio observado. Aunque OSHA puede en el futuro moverse a un estimador diferente, tal como el valor medio de la función de probabilidad de los parámetros de modelo multietapa, tal cambio tendría un impacto práctico insignificante en el caso de CM. Los datos observados en el bioestudio de ratón de NTP siguen una tendencia casi precisamente lineal, de modo que los estimados MLE, media y UCL son todos casi equivalentes entre ellos.

Sin embargo, OSHA necesita tener cuidado particular de no subestimar el riesgo cuando se aparta de una metodología relativamente simple (en este caso, la asunción de que la dosis administrada es la medida más relevante de exposición), en favor de una metodología relativamente más compleja e intensa de cómputos (en este caso, que el metabolito GST de pulmón humano, calculado via un modelo PBPK, es la medida de exposición más relevante). Esto es aún más importante en el análisis PBPK particular, porque la variación de las distribuciones de rendimiento representa un híbrido

desconocido de incertidumbre en los varios parámetros y la verdadera heterogeneidad entre los humanos expuestos a CM. Según Clewell estableció con respecto a su propio análisis PBPK (véase la discusión anterior), el estimador de la 95ta percentila provee alguna garantía de que el riesgo al humano promedio-y por lo tanto la población de riesgo-no sea subestimado.

Más aún, es crítico usar un estimador distinto del de la tendencia central aquí, de modo que no sea inevitable que el riesgo a un humano de susceptibilidad sobre el promedio (debido a la cinésis de enzimas que producen relativamente mayor metabolito reactivo por unidad de dosis administrada o debido a otros atributos relacionados a peso del cuerpo, volumen de órgano, división de coeficientes, etc.), no sean subestimados, potencialmente en una cantidad substancial. Cualquier "conservadorismo" introducido mediante el uso de la 95ta percentila del rendimiento de PBPK es atenuado adicionalmente mediante el modelo de incertidumbre no medido inherente en esta estructura de modelo más complejo. Varios aspectos del modelo mismo se conoce que son sobresimplificaciones (e.g., asumiendo que el pulmón es el único tejido en riesgo); por lo tanto, las distribuciones de riesgo resultantes pudieran estar viciados para menos.

Finalmente, es importante señalar que no hay riesgo de "conservadorismo escalonado" con este estimador de la 95ta percentila; los parámetros de modelo individual se permite que varíen sobre sus alcances enteros y la percentila seleccionada es sólo aplicada a la distribución resultante de la influencia combinada de todos los parámetros. Más aún, el más nuevo refinamiento al modelo asegura que la 95ta percentila no sea afectada por alguna probabilidad asignada a combinaciones de parámetros imposibles. La atención prestada al asunto de balance de masa, estructura de covariante y truncamiento garantiza que esta percentila representa una serie completamente viable de parámetros de insumo. En suma, la combinación de MLE de los parámetros multietapa y la 95ta percentila de la distribución de rendimiento de PBPK representa un intento razonable de justificar la incertidumbre y variabilidad sin exacerbar indebidamente la magnitud o probabilidad de errores de subestimación.

H. Comparación de estimados de riesgo basado sobre animales sin datos sobre epidemiología "no positiva".

La comparación directa entre bioestudios animales y estudios epidemiológicos son difíciles de hacer porque los protocolos experimentales entre estudios sobre animales y humanos difieren substancialmente. Los animales son generalmente expuestos a dosis fijas de un químico por varias horas al día, desde aproximadamente seis a ocho semanas de edad hasta la terminación del estudio, lo que es usualmente a los dos años. Esto sería cronológicamente equivalente a una exposición humana que comienza cuando el humano tuviera de cuatro a cinco años y continuando hasta que tuviera aproximadamente 74 años (asumiendo un alcance vitalicio promedio de 74 años) [Ex. 89]. Esto claramente difiere del patrón típico de la exposición ocupacional encontrada en los estudios epidemiológicos de las poblaciones de trabajadores. Por ejemplo, en la cohorte Kodak, los trabajadores nunca fueron expuestos a un nivel constante de CM; la exposición a CM para estos trabajadores no comenzó hasta su vida adulta, y la mayoría de ellos estuvieron expuestos al químico por menos de un tercio de su vida.

La exposición a CM se ha hallado que induce a cáncer pulmonar y hepático en ratones y tumores mamarios en ratas. Según discutido anteriormente, hay estudios epidemiológicos positivos que sugieren una asociación entre la exposición a CM y el riesgo de cáncer. Debido a que los datos de exposición no son adecuados o no están disponibles, no es posible cuantificar los riesgos en estos estudios. OSHA reconoce que también hay estudios epidemiológicos no positivos.

En 1986, Crump analizó los resultados preliminares de la cohorte 1964-70 de Kodak, seguida hasta 1984 y los comparó a los resultados de bioestudios de roedores. Los resultados del estudio epidemiológico de Kodak también han sido usados por Tollefson et al. [Ex. 7-249], Hearne [Ex.91-D] y NIOSH para comparar las predicciones de exceso de riesgo de cáncer de los modelos de avalúo de riesgo animal. Además, Hearne usó datos del estudio de fibra de triacetato de celulosa en Cumberland, Maryland y un enfoque analítico diferente, para validar el exceso de riesgo de cáncer predicho por los estudios en animales. OSHA ha analizado los diferentes enfoques al avalúo de los estudios de ratón a la luz de los datos epidemiológicos y ha determinado que el enfoque tomado por NIOSH (resumidos a continuación), representan el modo más comprehensivo y claro para examinar esos datos. OSHA también está de acuerdo en que las conclusiones alcanzadas por NIOSH, de que los resultados epidemiológicos no son inconsistentes entre ellos.

NIOSH comparó los intervalos de confiabilidad para las razones de mortalidad estandarizada (SMRs), del estudio de Kodak con los intervalos de confiabilidad estandarizados derivados de los modelos de avalúo de riesgo de OSHA del NPRM [Ex. 89]. Para estimar los NPRMs usando el modelo multietapa, NIOSH usó el siguiente acercamiento:

1. El número de muertes en exceso esperado en cada uno de los grupos de exposición fue derivado multiplicando el número de trabajadores en cada grupo de exposición por el exceso de riesgo según determinado por el modelo multietapa (después de corregir para equivalencia de dosis entre animales y humanos y las diferencias en longitud de seguimiento).
2. El número de muertes esperadas, derivadas de los datos de animales, fue luego añadido al número añadido (denotado E_p), número de muertes que fueron del estudio de Kodak, después de corregir para el HWE (esto puede ser visto como riesgo de trasfondo), para estimar el número de muertes "observadas" que pudieran ser predichas por el modelo multietapa, asumiendo fuera válido para humanos (denotado O_p).
3. O_p fue luego dividido por E_p para calcular los SMRs predichos y los intervalos de confiabilidad de 95%, donde calculados.

Los resultados de NIOSH indicaron que los hallazgos no positivos del estudio de Kodak no fueron inconsistentes con los estimados predichos en el avalúo de riesgo de OSHA. Los intervalos de confiabilidad observados del modelo multietapa fueron completamente ajustados dentro de los intervalos de confiabilidad del estudio de Kodak. Esto no es para sugerir que los resultados de este estudio epidemiológico no positivo son equivalentes a los resultados positivos del estudio de inhalación con animales. Más bien, basado sobre estos hallazgos, puede concluirse que los

resultados no positivos del estudio epidemiológico de Kodak no eran de suficiente poder para contradecir las predicciones de riesgo del modelo multietapa desarrollado de los datos del bioestudio animal (cuando se tomó en cuenta los ajustes apropiados para las diferencias en el protocolo de estudio).

Básicamente, el estudio de Kodak examinó aproximadamente 1,000 trabajadores cuyas exposiciones promedio a CM fue 26 ppm. Por lo tanto, los estimados de potencia basados sobre animales predeciría sólo alrededor de tres muertes de cáncer en exceso en esa cohorte (el riesgo a 26 ppm es aproximadamente 3 por 1000), aún si fueran seguidos por muchas décadas después de haber cesado la exposición. Este pequeño exceso predicho es un incremento claramente muy pequeño para ser observable con confianza estadística, considerando el mucho mayor cáncer de trasfondo presente en la población humana. Las diferencias entre los análisis de NIOSH y Hearne esencialmente representan diferentes maneras de estimar la razón de "señal a ruido" para el estudio de Kodak; OSHA cree que cualquier método razonable de estimar esta razón concluiría que el estudio de Kodak no tiene suficiente poder para descartar una "señal" de riesgo humano significativo.

El enfoque de NIOSH para ajustar para el efecto del trabajador saludable (HWE), fue criticado en los comentarios al expediente sometido por Hearne. Hearne declaró que el HWE es improbable que esté presente en los estudios de cáncer a largo término y por lo tanto, un ajuste para HWE es innecesario [Ex. 91-D]. Hearne arguyó que ya que el HWE disminuye con el tiempo, el efecto del trabajador saludable habría sido mínimo en la cohorte de 1946-70 de Kodak, porque el período medio de seguimiento fue 32 años y que sólo 20% de los miembros de la cohorte estaban aún activamente empleados. [Tr. 10/15/92]

Hay evidencia en la literatura que muestra que el HWE puede ser más débil para algunos tipos de cáncer que para otras causas de muerte; sin embargo en este caso NIOSH creyó y OSHA estuvo de acuerdo en que la diferencia entre control y las poblaciones expuestas reflejaron un HWE para cáncer. Adicionalmente, los resultados de un análisis similar hecho por NIOSH sin el ajuste para HWE no contradijo los resultados que incluían el ajuste HWE. NIOSH testificó [Tr. 985-6, 9/21/92] que habría una diferencia en los resultados obtenidos al ajustar para HWE y los resultados sin ajustar. Sin embargo, las conclusiones alcanzadas no diferirían. En otras palabras, el análisis aún apoyó la conclusión de que los resultados de los bioestudios epidemiológicos y de ratón no eran inconsistentes entre ellos. OSHA apoya la posición de NIOSH sobre el uso de un factor de ajuste para HWE en esta cohorte. Otras críticas al acercamiento de NIOSH pueden hallarse en las transcripciones de vista y los comentarios postvista. OSHA ha evaluado estas críticas metodológicas y ha determinado que NIOSH usó la mejor metodología disponible al analizar este asunto y que sus conclusiones están apoyadas por las alcanzadas independientemente por Crump y por Tollefson et al.

Específicamente, NIOSH predijo 23.25 muertes debidas a cáncer (en todos los sitios) en la cohorte completa, después de ajustar para el HWE. Este valor es más cercano al número observado (22) que en el número de muerte esperado no ajustado (29.61). Mirando las muertes por cáncer separadamente, NIOSH predijo 22.36 muertes para la cohorte completa (ajustado para HWE),

comparado con 22 observadas y 28.67 esperadas por Hearne. Hearne no observó muertes debidas a cáncer del hígado en la cohorte entera (se esperaba 1.14 muertes). NIOSH predijo 0.88 muertes debidas a cáncer del hígado al ser ajustadas para el HWE.

OSHA cree que este enfoque de NIOSH al comparar resultados de un bioestudio en animales a aquellos de un estudio epidemiológico es la comparación más razonable entre series de datos porque es más preciso y trata mejor los asuntos de computación y experimentales inherentes en las series de datos. La Agencia ha evaluado la extensión a la cual el riesgo de cáncer calculado usando los datos humanos es consistente con el riesgo de cáncer calculado usando los datos humanos es consistente con el riesgo de cáncer calculado usando datos de animales. Basado sobre su revisión de estos estudios OSHA concluyó que los resultados de epidemiología humana no son inconsistentes con los bioestudios de animales y ha determinado que los bioestudios son la base apropiada para su avalúo de riesgo cuantitativo.

1. Conclusiones

OSHA ha determinado que el CM es un carcinógeno ocupacional potencial y ha conducido un avalúo de riesgo cuantitativo para estimar el riesgo humano de cáncer después de la exposición ocupacional a CM. La Agencia revisó todos los datos humanos y animales sobre CM y determinó que el CM es carcinogénico en ratones y en ratas, causando tumores en múltiples sitios en ambas especies y en ambos sexos de los animales. Algunos datos epidemiológicos también indican una asociación entre la exposición a CM y el exceso de cáncer en los trabajadores expuestos (aumentos estadísticamente significativos en cánceres biliares en los trabajadores de textiles y cáncer cerebral astrocítico en los trabajadores expuestos a CM en aplicaciones de solvente). Los datos mecanísticos indican que el CM es probable que sea metabolizado a un carcinógeno genotóxico. El CM se ha mostrado claramente que es metabolizado mediante pasajes metabólicos enzimáticos similares en roedores y humanos, indicando que los procesos metabólicos que producen cáncer en ratones y ratas también están presentes en humanos. Finalmente, no se ha presentado datos que demuestren que el ratón es un modelo inapropiado para humanos debido a un componente o proceso bioquímico. Por lo tanto, la Agencia ha determinado que es apropiado avaluar los riesgos carcinogénicos del CM usando el bioestudio de ratón de NTP de dosis respuesta. Por lo tanto, la Agencia ha determinado que es apropiado avaluar los riesgos carcinogénicos del CM usando el bioestudio de ratón de NTP de dosis-respuesta.

Los bioestudios de CM de ratón de NTP demostró una clara relación dosis-respuesta. OSHA determinó que la respuesta de tumor de pulmón de fue la mejor serie de datos sobre la cual basar un análisis cuantitativo porque no hay una clara dosis-respuesta, la baja incidencia de tumor de trasfondo y representó la combinación de sitio de tumor/sexo más sensible.

Después de examinar los modelos PBPK sometidos a la Agencia, OSHA concluyó que el modelado PBPK estima la cantidad de metabolitos GST producidos son sustitutos de dosis razonables para CM y están apoyados por evidencia científica substancial en el expediente. Por esta razón, OSHA ha usado modelado PBPK en su avalúo de riesgo final. OSHA revisó las metodologías usadas en los

modelos PBPK sometidos a la Agencia y decidió modificar y expandir un modelo existente. Específicamente, se condujo un modelo Bayesian según descrito anteriormente. El uso de análisis de modelo Bayesian fue un próximo paso lógico en el desarrollo y uso de modelos farmacocinéticos para CM. Tiene grandes ventajas en justificar la conveniencia de los parámetros de PBPK y en incorporar las distribuciones de los parámetros fisiológicos obtenidos de la literatura científica. El estimado final de OSHA usa el análisis de PBPK descrito anteriormente y está basado sobre el MLE de los parámetros de dosis-respuesta usando la 95ta percentila superior de la distribución de dosis interna humana. Para una exposición ocupacional vitalicia a 25 ppm de CM, OSHA estima un exceso de riesgo de 3.6 de muertes por cáncer inducido por CM por 1,000 trabajadores.

VII. Significado de riesgo

A. Introducción

En la decisión de benceno de 1980, el Tribunal Supremo, en su discusión del nivel de riesgo que el Congreso autorizó a OSHA a reglamentar, indicó su punto de vista de los límites de los riesgos aceptables e inaceptables. El Tribunal declaró:

Es responsabilidad de la Agencia determinar en primer lugar lo que considera un riesgo "significativo". Algunos riesgos son claramente aceptables y son claramente inaceptables. Si por ejemplo, las probabilidades son de una en un billón de que una persona muera de cáncer por beber agua clorinada, el riesgo claramente no podría considerarse significativo. De la otra mano, si las probabilidades fueran de una en mil de que la inhalación de vapor de gasolina que sean 2% benceno sea fatal, una persona razonable pudiera bien considerar el riesgo significativo y tomar las medidas apropiadas para disminuirlo o eliminarlo. (I.U.D. v. A.P.I., 448 U.S. 607, 655).

Así que un riesgo de 1/1000 (10^{-3}) es claramente significativo. Ello representa el extremo superior del alcance de un millón de veces sugerido por el Tribunal, algo bajo el límite de lo que debe caer el límite de lo aceptable versus lo inaceptable.

El Tribunal declaró además que "aunque la Agencia debe apoyar sus hallazgos de que existe cierto nivel de riesgo reconocemos que su determinación de que un nivel de riesgo es particularmente significativo estará basado grandemente sobre consideraciones de política." El Tribunal añadió que la determinación de riesgo significativo requerida por la Ley OSH no es "una camisa de fuerza matemática" y que a "OSHA no se le requiere apoyar sus hallazgos con nada que se acerque a la certidumbre científica." El Tribunal dictaminó que "un tribunal de revisión debe a dar a OSHA alguna flexibilidad donde sus hallazgos deban hacerse en las fronteras del conocimiento científico [y que]... la Agencia es libre de usar asunciones conservadoras al interpretar los datos con respecto a carcinógenos, arriesgándose al error del lado de la sobreprotección en vez de la bajoprotección" (448 U.S. at 655, 656).

No obstante, OSHA ha dado varios pasos que le hacen confiar en que su metodología de avalúo de riesgo no es "conseradora" (en el sentido de errar del lado de la sobreprotección). Por ejemplo,

hay varias opciones para extrapolar los riesgos humanos de los datos sobre animales via los factores de escalado interespecie. Los factores aceptables variaron de extrapolación de peso de cuerpo (riesgos equivalentes a pesos de cuerpo equivalentes) a (peso de cuerpo)^{2/3} (riesgos equivalentes a áreas de superficie equivalentes). También se ha usado valores intermedios y el valor de (peso de cuerpo)^{2/3}, lo que está apoyado por la teoría fisiológica y evidencia empírica, se considera generalmente que sea el punto medio de los valores aceptables, (Peso de cuerpo)^{2/3} es el valor más conservador en esta serie. La extrapolación del peso de cuerpo es lo menos conservador. OSHA generalmente ha usado la extrapolación del peso del cuerpo al avaluar riesgo de datos sobre animales, nuestro enfoque tiende a ser significativamente menos conservador que otras metodologías y con mayor probabilidad menos conservadora aún que la tendencia central de los valores aceptables.

Otros ejemplos en la metodología de avalúo de riesgo de OSHA donde la Agencia no usa un enfoque conservador son la selección del estimador de de probabilidad máxima para parametrizar la función de dosis-respuesta en vez del límite de confiabilidad de 95%, y el uso de incidencia de tumor específica de sitio al determinar la función de dosis-respuesta para un agente químico.

En enfoque analítico general de OSHA a reglamentar la exposición ocupacional a sustancias particulares es un proceso de cuatro pasos, consistente con la las interpretaciones recientes del tribunal de la Ley OSH, tal como la decisión de benceno y una formulación de política racional, objetiva. En el primer paso, OSHA cuantifica los riesgos a la salud pertinentes, a la extensión posible, realizando avalúos de riesgo cuantitativo. Estos factores incluyen el tipo de riesgo presentado, la calidad de los datos subyacentes, la factibilidad y precisión del avalúo de riesgo, el significado estadístico de los hallazgos y la magnitud del riesgo [48 FR 1864, January 14, 1983]. En el segundo paso, OSHA considera cuáles, si alguna, sean las opciones consideradas que reduzcan substancialmente los riesgos identificados. En el tercer paso, OSHA examina los mejores datos disponibles para establecer los límites de exposición permisible para, a la extensión posible, proteger a los empleados de los riesgos significativos y sean tecnológica y económicamente factibles. En el cuarto y último paso, OSHA considera la manera más efectiva de costo de cumplir con su mandato estatutorio creando reglamentaciones que permitan a los patronos alcanzar el PEL factible tan eficientemente como sea posible.

B. Revisión de la calidad de los datos y significado estadístico

La antigua norma de OSHA para CM fue diseñada para evitar la irritación y lesión al sistema neurológico de los empleados expuestos a CM. En 1985, el National Toxicology Program (NTP) publicó los resultados de sus bioestudios vitalicios de CM con roedores. Esos resultados indicaron que el CM es carcinogénico a las ratas y ratones. Según discutido en la sección Eventos conducentes a la regla final, basado sobre los hallazgos de NTP, EPA ahora considera el CM un probable carcinógeno humano y NIOSH considera el CM como un carcinógeno ocupacional potencial y recomienda controlar la exposición a CM al nivel más bajo factible. En 1988, ACGIH clasificó el CM como una sustancia industrial sospechada de potencial carcinogénica para humanos.

Según discutido en la sección de Efectos a la Salud, OSHA ha determinado, basado sobre los datos de NTP, que el CM es un carcinógeno ocupacional potencial. Esta conclusión está apoyada por datos de alta calidad sobre ambas especies de roedores. Habiendo determinado, según discutido en la sección de Avalúo cuantitativo, que el estudio NTP proveía datos apropiados para análisis cuantitativo, OSHA llevó a cabo avalúos de riesgo para determinar si la exposición a CM en el PEL actual presenta un riesgo significativo.

Según discutido en la sección de Efectos a la salud y Avalúo de riesgo cuantitativo, OSHA evaluó cuatro bioestudios de CM con roedores [Exs. 4-35, 4-25, 7-29, 7-30, 7-31] para seleccionar el bioestudio más apropiado sobre las bases para un avalúo de riesgo cuantitativo. Esos avalúos fueron conducidos en tres especies de roedores (rata, ratón y criceto), usando dos rutas de administración (oral e inhalación). El estudio de NTP (rata y ratón, inhalación), fue elegido para avalúo de riesgo cuantitativo porque provee la evidencia toxicológica y estadística más clara de la carcinogenicidad del CM [Exs. 12, 7-127] y porque los estudios fueron de la más alta calidad. En el estudio de NTP, CM indujo aumentos significativos. En el estudio de NTP, el CM indujo aumentos significativos en la incidencia y multiplicidad de neoplasma alveolar/bronquiolar y hepatocelular en los ratones machos y hembras. En ratas, también se observó aumentos estadísticamente significativos en tumores mamarios relacionados con dosis. OSHA eligió la respuesta de tumor de ratón hembra como la base de su avalúo de riesgo cuantitativo, debido a la alta calidad de los datos, la clara respuesta a dosis de los tumores hepáticos y pulmonares y la baja incidencia de tumores de trasfondo. OSHA eligió los tumores pulmonares de ratones hembras como el sitio de tumor específico para su avalúo de riesgo cuantitativo final. No hay una razón *a priori* para preferir la respuesta de tumor pulmonar sobre los tumores hepáticos, porque ambas series de datos eran de alta calidad, mostraron una clara relación de dosis-respuesta y tenían baja incidencia de trasfondo. De hecho, en la NPRM, la Agencia informó estimados de riesgo generados usando ambos sitios. Sin embargo, para reducir la complejidad del análisis final de PBPK, el cual requería cómputos altamente intensivos, OSHA seleccionó un sitio (la respuesta de tumor pulmonar de ratón hembra) para sus estimados de riesgo final. Los riesgos calculados usando la respuesta de tumor hepático de ratón hembra con probabilidad sería sólo ligeramente más bajo que aquellos calculados usando la respuesta de tumor pulmonar. De la otra mano, agregando el número total de animales con tumores que tuvieran un tumor pulmonar o hepático (o ambos), hubiera rendido estimados de riesgo más altos que los valores finales de OSHA.

Una vez los neoplasmas alveolares/pulmonares en ratones hembras fueron elegidos como la serie de datos más apropiados, el modelo multietapa de carcinogénesis fue usado para predecir el exceso de exceso de riesgo vitalicio de cáncer debido a la exposición ocupacional a CM a varios niveles de concentración. El modelo multietapa es un modelo mecanístico basado sobre asunciones biológicas de que el cáncer es inducido por carcinógenos mediante una serie de etapas. El modelo puede ser conservador, en el sentido de que se arriesga al error del lado de la sobreprotección antes que la bajoprotección, debido a que no asume un umbral para carcinogénesis y porque es aproximadamente lineal a bajas dosis, aunque hay otros modelos aceptables de carcinogénesis que son más conservadores. La Agencia cree que este modelo se conforma más de cerca a lo que conocemos de la etiología del cáncer. No hay evidencia de que el modelo multietapa esté biológicamente

incorrecto, especialmente para carcinógenos genotóxicos, lo que es el CM con mayor probabilidad. La preferencia de OSHA es consistente con la posición de la Office of Science and Technology, que recomienda que "cuando los datos e información sean limitados, y cuando exista mucha incertidumbre en relación a los mecanismos de la acción carcinogénica, se prefiere modelos y procedimientos que incorporen linealidad de baja dosis, cuando sea compatible con la información limitada" [Ex. 7-227].

En el NPRM, OSHA solicitó comentario y testimonio sobre la aplicación del modelado farmacocinético (PBPK) fisiológicamente basado para refinar el avalúo de riesgo de CM. Hubo una discusión intensiva de los asuntos farmacocinéticos durante las vistas y comentarios y resúmenes sometidos a OSHA. El modelado farmacocinético es usado para justificar las diferencias metabólicas y farmacocinéticas entre roedores y humanos y al extrapolar de altas dosis experimentales a bajas dosis ocupacionales. OSHA ha evaluado varios avalúos de riesgo producidos usando modelos farmacocinéticos. La discusión de la mayoría de los asuntos sobre el uso de PBPK en avalúo de riesgo puede hallarse en la sección de Avalúo de riesgo cuantitativo. Aunque restan serias preguntas en relación a la aplicación de los modelos en el avalúo de riesgo de CM, la Agencia ha usado los estimados generados via modelado PBPK como su estimado final del riesgo carcinogénico de la exposición a CM.

Al aceptar el análisis PBPK, la Agencia quería poder utilizar todos los datos disponibles y apropiados para el análisis. OSHA también mostró preocupación porque las incertidumbres y variabilidades en los modelos PBPK fueran insuficientemente cuantificados para permitir el análisis del impacto de esas incertidumbres sobre el riesgo. Varios participantes en la reglamentación han conducido análisis de sensibilidad e incertidumbre, el más extenso de los cuales fue el sometido por el Sr. Harvey Clewell de parte de la US Navy. Estos análisis muestran el impacto de la variabilidad e incertidumbre de los parámetros usados en el modelo PBPK y sugieren métodos para cuantificar el impacto de la incertidumbre sobre los estimados de riesgo.

OSHA ha determinado que los datos sobre PBPK son de peso suficiente para ameritar la confianza sobre el modelado PBPK para desarrollar un estimado de riesgo en el caso específico de CM, un químico con información más extensa sobre metabolismo que la que existe para la mayoría de las sustancias. A ese fin, OSHA ha adoptado el enfoque Bayesian en el cual todos los datos fisiológicos y específicos de CM pudieran ser usados para generar una distribución de estimados de los riesgos carcinogénicos del CM. OSHA usó la media y el estimador de la 95ta percentila de la distribución de parámetros PBPK humanos, pareado con el estimador de probabilidad máxima de potencia de cáncer, para generar sus estimados de riesgos finales.

Según discutido en mayor detalle en la sección de Efectos a la salud anterior, los datos humanos concernientes a la carcinogenicidad del CM fueron presentados en varios estudios epidemiológicos. En un estudio de los trabajadores de producción de fibra de triacetato de celulosa (CM usado como solvente), se notó una incidencia aumentada en cáncer hepático/biliar [Ex. 7-260]. Aunque los números de caso fueron pequeños y la información sobre exposición limitada, esta evidencia epidemiológica es consistente con los hallazgos de estudios animales e indica que puede haber una

asociación entre riesgo de cáncer humano y exposición a CM. Un estudio de los trabajadores en la producción de película fotográfica fue no positivo [7-163]. Sin embargo, las exposiciones experimentadas por estos trabajadores es probable que fueran mucho menores que las de la planta de fibra de triacetato y según discutido en la sección de avalúo de riesgo cuantitativo, el estudio carecía del poder para detectar la magnitud del aumento en muertes por cáncer y que hubieran sido predichas dados solamente los resultados del bioestudio. Un estudio de caso-control conducido por el National Cancer Institute mostró una asociación estadística significativa entre la exposición ocupacional a CM y el desarrollo de cáncer astrocítico. Los resultados de los estudios epidemiológicos resumidos aquí no fueron inconsistentes con los resultados del estimado de potencia de caso con base animal.

C. Daño material a la salud.

El CM es un carcinógeno ocupacional potencial. El cáncer es un daño material a la salud. OSHA ha establecido el PEL TWA de ocho horas principalmente para reducir el riesgo a los empleados de desarrollar cáncer.

El STEL de 125 ppm promediado durante 15 minutos está principalmente diseñado para proteger contra los riesgos no cancerosos del CM. Según discutido en la sección de los Efectos a la salud, hay riesgos substanciales de efectos CNS y toxicidad cardíaca resultantes de la exposición aguda a CM y sus metabolitos. Los efectos CNS han sido demostrados en trabajadores a concentraciones tan bajas como 175 ppm [Ex. 7-153] y un STEL de 125 ppm por 15 minutos sería así protector contra los efectos CNS descritos. El metabolismo de CM a CO aumenta la carga corporal de COHb en los trabajadores expuestos. Los niveles de COHb sobre 3% COHb pueden exacerbar los síntomas de angina y reducir la tolerancia al ejercicio en los trabajadores con enfermedad cardíaca silenciosa o sintomática. Los fumadores están en mayor riesgo de estos efectos debido a la ya aumentada COHb asociado con fumar (COHb varía de 2 a 10% en la mayoría de los fumadores). Limitar la exposición a corto término a 125 ppm por 15 minutos mantendrá los niveles de COHb debidos a exposición a CM bajo el nivel de 3%, protegiendo a la subpoblación de trabajadores con enfermedad cardíaca silenciosa o sintomática y también limitando la carga de COHb adicional en los fumadores.

Además de proteger contra CNS y efectos cardíacos, hay evidencia de la reducción de la producción del metabolito GST reduciendo la exposición a corto término a altas concentraciones de CM también puede bajar el riesgo de cáncer. Esto es porque el metabolismo mediante el pasaje MFO (generalmente no se cree que esté asociado con carcinogénesis), parece saturar comenzando alrededor de 100 ppm. Esto significa que la exposición a concentraciones más altas de CM llevarían a metabolismo aumentado del pasaje GST (el pasaje carcinogénico putativo) y por lo tanto, mayor que el riesgo proporcionalmente aumentado.

Todos los efectos a la salud evitados mediante la reducción de la exposición a CM son potencialmente o con probabilidad de ser fatales y esto claramente representa "daño material de la salud" según definido por la Ley OSH y los estatutos.

D. Estimados de riesgo

El estimado final de OSHA del exceso de riesgo por cáncer en el PEL actual de 500 ppm (TWA de 8 horas) es 126 por 1000. El riesgo en el nuevo PEL de 25 ppm es 3.62 por 1000. El riesgo a 25 ppm es similar al riesgo estimado en el avalúo de riesgo cuantitativo preliminar basado sobre la dosis aplicada de CM sobre las bases de mg/kg/día (2.3 por 1000 trabajadores) y claramente apoya un PEL de 25 ppm. Los riesgos mayores que o iguales a 10^{-3} son claramente significativos y la Agencia los considera inaceptablemente altos. Sin embargo, OSHA no recopiló los datos necesarios para documentar la factibilidad de un PEL bajo 25 ppm por todos los sectores de la industria afectada y así la Agencia ha establecido el PEL a 25 ppm en la regla final. OSHA tiene la intención en el futuro de reunir más información pertinente a la factibilidad de PELs más bajos.

E. Asuntos de política de "riesgo significativo"

Se provee guía adicional para la Agencia al evaluar el riesgo significativo y estrechar el alcance de un millón de veces provisto en la "decisión de benceno" mediante el examen de los índices de riesgo ocupacional, intención legislativa y la literatura académica sobre asuntos de "riesgo aceptable". Por ejemplo, en las ocupaciones de alto riesgo de minería y cantería, el riesgo promedio de muerte debido a una lesión ocupacional o a una enfermedad aguda ocupacionalmente relacionada durante una vida de trabajo (45 años) es 15.1 por 1,000 trabajadores. El riesgo de muerte ocupacional característico para todas las industrias manufactureras es 1.98 por 1,000. El riesgo de muerte ocupacional vitalicio característico en una ocupación de relativamente bajo riesgo, como la venta al menudeo, es 0.82 por 1,000. (Estos índices son promedios derivados de los datos de 1984-1986 del Bureau of Labor Statistics para patronos con 11 o más empleados, ajustado a 45 años de empleo por 50 semanas al año).

El Congreso pasó la Occupational Safety and Health Act of 1970 (Ley de Seguridad y Salud Ocupacional de 1970), debido a la determinación de que los riesgos de seguridad y salud ocupacional eran demasiado altos. El Congreso, por lo tanto, dio a OSHA la autoridad para reducir los riesgos significativos cuando sea factible hacerlo. Dentro de este contexto, el estimado final de OSHA de riesgo de exposición ocupacional a CM al PEL TWA actual de ocho horas (126 por 1,000), es substancialmente más alto que los otros riesgos, que OSHA ha concluido que son significativos, es substancialmente más alto que el ejemplo presentado por el Tribunal Supremo. Más aún, un riesgo de 3.62 por 1,000 a 25 ppm es también claramente significativo; por lo tanto, el PEL debe establecerse al menos tan bajo como el nivel de 25 ppm documentado como factible a través de toda la industria.

Adicionalmente, la aplicación de la racional de benceno, el otro avalúo de riesgo presentado por OSHA y los estimados de riesgo presentados por los participantes en la reglamentación, incluyendo HSIA (véase la Tabla VII-1, a continuación), todo apoya la conclusión de OSHA de que el riesgo de cáncer humano para los trabajadores expuestos a CM sobre 25 ppm como un TWA de ocho horas es significativo.

TABLA VII-1.- Estimados de exceso de riesgo vitalicio (por 1000) debido a exposición ocupacional basado sobre datos de tumor pulmonar en ratones hembra.

Modelo	MLE (UCL) **		
	25 ppm	50 ppm	500 ppm
Avalúo de riesgo OSHA NPRM (mg/kg/d, extrapolación BW) sin ajuste PBPK.....	2.32 (2.97)	4.64 (5.92)	45.5 (57.7)
Extrapolación PPM a PPM sin ajuste PBPK.....	11.3 (14.4).....	22.4 (28.5)	203 (251)
PBPK Reitz pulmón de ratón hembra-Reitz humano (Asunciones HSIA).....	0.43 (0.53).....	0.93 (1.17).....	14.3 (17.9)
PBPK Reitz pulmón de ratón hembra-Dankovic promedio humano (Asunciones de NIOSH)	0.81 (1.02).....	1.69 (2.12).....	15.0 (18.7)
PBPK Clewell pulmón de ratón hembra-Clewell humano (Asunciones Navy)*.....	0.91 (1.14).....	1.88 (2.36).....	27.5 (34.2)
OSHA Avalúo de riesgo final (pulmón de ratón hembra con PBPK).....	3.62.....	7.47.....	125.8

* Se usó la 95ta percentila superior de la distribución de los metabolitos GST como insumo en el modelo multietapa.

** Estimados de máxima probabilidad son el limite de confianza superior de la 95ta percentila (en paréntesis) de la función multietapa de dosis-respuesta.

Además de ser 100 a 1000 veces más alto que los niveles de riesgo generalmente considerados por otras agencias federales como el límite entre riesgo significativo y no significativo (véase, e.g. Travis et al., 1987) y 1000 veces más alto que el nivel de "riesgo aceptable" que el Congreso estableció en 1990 Clean Air Act Amendments, el nivel de 10^{-3} está dentro del alcance donde los estudios económicos documentan una no linealidad marcada. En otras palabras, los individuos consideran los riesgos así de altos como cuantitativamente diferentes de riesgos "mas pequeños". Aunque los riesgos bajo 10^{-3} son ambiguamente significativos, dependiendo del tamaño de la población afectada, los beneficios asociados con la actividad riesgosa y otros factores, esta determinación de política no es relevante a esta reglamentación, ya que el estimado de riesgo final de OSHA es substancialmente mayor de 1 por 1000. Los riesgos en o sobre 10^{-3} son siempre significativos por cualquier argumento empírico, legal o económico disponible.²

Debido a la falta de datos de factibilidad documentada para PELs potenciales de menos de 25 ppm, OSHA ha concluido que no hay suficiente información disponible para apoyar bajar el PEL TWA o STEL aún mas ahora. Sin embargo, OSHA ha integrado otras disposiciones protectoras a la regla final para reducir adicionalmente el riesgo de desarrollar el cáncer entre los empleados expuestos a CM. Los empleados expuestos a CM en el límite del PEL TWA sin las disposiciones suplementarias permanecerían en riesgo de desarrollar efectos adversos a la salud, así que la inclusión de otras disposiciones protectoras, tales como vigilancia médica y adiestramiento de los empleados, es necesario y apropiado. El nivel de acción estimulará a esos patronos para quienes es factible hacerlo, a bajar las exposiciones bajo 12.5 ppm para reducir adicionalmente el riesgo. Consecuentemente, los programas activados por el nivel de acción disminuirá la incidencia de enfermedad más allá de las reducciones atribuibles meramente a un PEL más bajo. Como resultado, OSHA concluye que

² OSHA también condujo un análisis de PBPK alternativo que usa todos los datos humanos disponibles sobre el metabolismo de CM, a pesar de la cantidad muy limitada de datos disponibles y la derivación adicional introducido por la adopción de las asunciones del "paralelograma" para el escalado interespecie (véase el Avalúo de riesgo cuantitativo para una discusión de este análisis u las incertidumbres y las derivaciones inherentes). El estimado de riesgos usando este método alternativo, 1.2. por 1000, también es inambiguamente significativo.

su PEL TWA de 25 ppm y un nivel de acción asociado (12.5) y STEL (125 ppm) reducirán significativamente el riesgo y que los patronos que cumplan con las disposiciones de la norma estarán dando pasos razonables para proteger a los empleados de los riesgos de CM.

La Agencia señala que aún en los PELs finales, los riesgos a los trabajadores permanecen claramente significativos. OSHA estará recopilando información sobre los riesgos de, y la factibilidad del cumplimiento con, los PELs menores de 25 ppm, para determinar si la futura reglamentación es apropiada para reducir adicionalmente los riesgos de CM a los empleados.

VIII. Sumario del análisis económico final.

En su documento de Análisis económico final y de flexibilidad reglamentaria, OSHA trató los asuntos significativos relacionados a la factibilidad tecnológica y económica y los impactos a los pequeños negocios traídos en el proceso de reglamentación. El Análisis económico final también es la explicación más comprehensiva de OSHA del impacto práctico de la norma sobre la comunidad reglamentada; en el Análisis económico final, OSHA explica en detalle los hallazgos de la Agencia y las conclusiones concernientes a las condiciones prenorma (de línea de base), tal como niveles de exposición, en establecimientos en la comunidad reglamentada y discute cómo y por qué los requisitos de la norma se espera que eliminen riesgo significativo a la extensión factible. Este documento establece el Análisis de flexibilidad reglamentaria final requerido por la Orden Ejecutiva 12866. Este preámbulo del *Federal Register* y el Análisis económico final están integralmente relacionados y juntos presentan la declaración más completa del razonamiento de OSHA concerniente a esta norma. El Análisis económico final y de flexibilidad reglamentaria, junto con el material de apéndice de apoyo, han sido colocados en el docket de reglamentación para cloruro de metileno (Ex. 129).

El propósito del Análisis económico final es:

- Describir la necesidad de una norma que rija la exposición ocupacional a cloruro de metileno;
- Identificar los establecimientos e industrias potencialmente afectados por la norma;
- Evaluar los costos, beneficios, impactos económicos e impacto de los pequeños negocios sobre las firmas afectadas;
- Avaluar la factibilidad tecnológica y económica de la norma para los establecimientos, industrias y pequeños negocios afectados;
- Evaluar la disponibilidad de los enfoques efectivos no reglamentarios al problema de exposición ocupacional a cloruro de metileno; y
- Presentar cambios diseñados para reducir el impacto de la norma sobre las firmas mientras cumplen con los objetivos de la Ley OSH.

Necesidad de la norma

La norma final de cloruro de metileno (CM), de OSHA cubre la exposición ocupacional a esta sustancia, una de los más ampliamente usados solventes orgánicos en el empleo de la industria general, construcción y astilleros. En total, se estima que alrededor de 237,000 empleados estén expuestos a CM. Estos trabajadores están expuestos a CM en muchas maneras diferentes, incluyendo la manufactura, formulación, distribución y uso de productos que contienen CM. Los usos más comunes de CM son el decapado de pintura, limpieza de metales y decapado de muebles.

Los trabajadores expuestos a CM están en riesgo significativo de desarrollar cáncer, efectos al hígado y corazón y daños al sistema nervioso central, así como irritación de los ojos, piel y membranas mucosas. Los bioestudios animales han mostrado que el CM es carcinogénico en ratones y ratas de ambos sexos y los estudios epidemiológicos en los trabajadores han producido evidencia sugestiva de su carcinogenicidad en humanos. La sobreexposición aguda a los vapores de CM puede llevar a depresión del sistema nervioso central, parálisis respiratoria y muerte: OSHA recibe informes de muerte anualmente que envuelven a trabajadores que han muerto usando CM para realizar tareas tales como decapado de pisos y remoción de pintura. Para proteger a todos los trabajadores expuestos a CM de estos efectos adversos a la salud, la norma final baja la concentración aerosuspendida de CM a la cual los trabajadores puedan estar expuestos del límite de exposición permisible actual (PEL), de 500 ppm como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA 8 horas), a 25 ppm y el límite a corto término actual de la Agencia de 1000 ppm como un límite máximo aceptable, o 2000 ppm como un pico aceptable sobre el límite máximo aceptable por cinco minutos en cualquier período de dos horas, a un límite de exposición a corto término (STEL) de 125 ppm, promediado durante 15 minutos. (Para una discusión detallada de los riesgos presentados por la exposición a CM, véase las secciones de Avalúo de riesgo cuantitativo y Riesgo significativo del preámbulo.)

La norma de CM final de OSHA es similar en formato y contenido a otras normas de salud emitidas bajo la Sección (6)(b)(5) de la Ley. Además de establecer PELs, la norma requiere a los patronos monitorear las exposiciones de los trabajadores, establecer áreas reglamentadas cuando las exposiciones pueda razonablemente esperarse que excedan a uno de estos PELs; la implantación de controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir las exposiciones de los trabajadores a CM; proveer protección respiratoria para suplementar los controles de ingeniería donde no sean factibles, sean insuficientes para cumplir con los PELs o en emergencias; proveer otra ropa y equipo protector según sea necesario para la protección de los empleados; proveer facilidades de higiene industrial (tal como lavabo de ojos y duchas de emergencia), en ciertas circunstancias; proveer vigilancia médica; adiestrar a los trabajadores sobre los riesgos del CM (según requerido por la Norma de Comunicación de Riesgos de OSHA (Norma de Comunicación); y mantener los expedientes relacionados con la norma. El contenido de la norma está explicado brevemente en el Capítulo I del Análisis económico final y en detalle en el Sumario y explicación (Sección X del preámbulo, a continuación).

El Capítulo II del análisis económico describe los usos del cloruro de metileno y las industrias en las cuales ocurre tales usos. La exposición de los empleados a CM son analizadas sobre las bases de "grupos de aplicación", i.e., grupos de firmas que usan CM para realizar una función particular, tal como limpieza de metales o decapado industrial de pintura, no empecé la industria particular en la cual el uso tenga lugar. LA metodología usada para por OSHA en el análisis es apropiado cuando un químico ubícuo como CM es usado para realizar la misma función en muchas clases de firmas en muchas industrias, porque el proceso usado, las exposiciones de empleados generadas y los controles colocados o necesarios para alcanzar el cumplimiento son los mismos, ya sea que el proceso de usar CM para decapar pintura o revestimiento de un objeto es esencialmente el mismo, ya sea que el objeto siendo decapado en una cabina de asperjar pintura bote, banco de iglesia o automóvil y las exposiciones generadas durante el proceso son similares en respectos importantes, es apropiado analizar tales actividades como grupo. Sin embargo, el análisis de factibilidad tecnológica y costo de OSHA reflejan el hecho de que las clasificaciones y procesos de trabajo pueden diferir dentro de un grupo de aplicaciones dado. La Tabla VIII-1 muestra los grupos de aplicación analizados en el análisis económico y los números de establecimientos que usan CM, trabajadores expuestos a CM y volumen estimado de CM manejado anualmente por los establecimientos en cada grupo de aplicación.

PROSHO

TABLA VIII-1 Grupos de aplicación de cloruro de metileno

Grupo de aplicación	Número estimado de establecimientos que usan CM*	Empleo total estimado*	Número estimado de trabajadores expuestos*	Estimado de CM manejado (millones de lbs.)
Manufactura de cloruro de metileno.....	4	1,664	84	469.20
Distribución/formulado de solventes.....	320	84,005	1,701	189.65
Limpieza de metales:				
Desgrasado en frío y otra limpieza fría:				
Desgrasado al vapor de tapa abierta.....	23,717	901,232	94,537	35.26
Desgrasado al vapor en correa transportadora.....	278	27,105	608	14.87
Semiconductores.....	45	2,920	75	1.13
Tableros de distribución impresos.....	239	217,960	1,392	0.40
Empacado de aerosol.....	141	77,795	298	13.98
Manufactura de removedor de pintura.....	52	4,142	520	25.21
Manufactura de pintura.....	80	6,134	200	136.85
Decapado de pintura:	49	8,909	229	3.54
Decapado de aeronaves.....	300	266,826	2,470	13.17
Decapado de muebles.....	6,152	23,592	7,872	23.26
Otro decapado de pintura industrial.....	35,041	2,312,721	46,605	59.36
Manufactura de espuma de poliuretano flexible.....	100	9,800	600	50.32
Manufactura y uso de plásticos y adhesivos.....	3,487	1,186,040	10,841	41.90
Productos adhesivos.....	165	56,254	497	
Uso de adhesivo.....	1,753	596,291	5,269	
Moldeo por inyección.....	80	27,211	240	
Laminado.....	1,323	450,031	4,070	
Desmoldado.....	165	56,254	497	
Uso de tinta:				
Manufactura de tinta y solvente de tinta.....	15	2,010	58	3.88
Uso de solvente de tinta en imprenta.....	11,869	197,619	39,481	3.68
Manufactura y formulado de pesticida.....	60	1,440	120	9.58
Manufactura de farmacéuticos.....	108	70,223	1,431	39.53
Recuperación de solvente.....	34	932	137	32.10
Manufactura de base de película.....	1	45,000	500	8.90
Manufactura de policarbonato.....	4	1,898	67	6.70
Construcción.....	9,504	63,115	24,896	2.44
Astilleros.....	25	85,212	3,040	0.47
Total, todos los grupos de aplicación.....	91,624	5,598,293	237,496	

* En la mayoría de los casos, el número estimado de establecimientos en cada grupo de aplicación estuvo basado sobre el flujo de volumen de CM en 1990 dividido por el CM estimado usado por facilidad. El número estimado de establecimientos fue multiplicado por el número total de empleados por establecimiento y empleados expuestos por establecimiento, según informado en un estudio por CONRAD.

** Basado sobre el muestreo, el consumo total estimado es igual a 469.2 millones de libras, menos 129.1 millones de libras exportadas, + 19.3 millones de libras importadas, + 32.10 millones de libras recuperadas de solventes. La columna no suma 391.5 millones de libras porque se incluye una columna no consumidos.

Fuente: CONRAD, HSA, FRMA, Office of Regulatory Analysis.

En total, OSHA analizó 28 grupos de aplicación. Estos grupos de aplicación incluyen, entre otros, manufactura de cloruro de metileno, manufactura de plásticos y adhesivos, uso de tinta, farmacéuticos y construcción y astilleros. Un total de 91,624 establecimientos se estima que sean potencialmente afectados por la norma. Estos establecimientos emplean un total de 5.6 millones de empleados, de los cuales 237,496 se estima que estén expuestos a CM en el curso de su trabajo. Los grupos de aplicación con los mayores números de empleados directamente expuestos son la limpieza de metales, todo otro decapado de pintura industrial y uso de solventes de tinta. En muchas facilidades, el CM es usado sólo por un pequeño número de empleados; el número promedio de empleados expuestos a CM por establecimiento cubierto por la regla final es sólo 2.6 empleados.

El Capítulo III del análisis avalúa la factibilidad tecnológica de los requisitos de factibilidad tecnológica de la regla final y particularmente sus PELs, para firmas en las 28 grupos de aplicación identificados en el Perfil Industrial. OSHA halla, basado sobre un análisis de datos de exposición tomados de trabajadores que realizan tareas relacionadas con CM identificadas para cada grupo de aplicación, que el cumplimiento con la norma es tecnológicamente factible para establecimientos en cada grupo de aplicación estudiado. Con pocas excepciones, los patrono podrán alcanzar el cumplimiento con ambos PELs mediante el uso de controles de ingeniería y prácticas de trabajo. Las pocas excepciones son ciertas actividades de mantenimiento, tales como limpieza de recipientes, las cuales tradicionalmente envuelven el uso de protección respiratoria y operaciones en dos aplicaciones donde el uso suplementario de respiradores pueda ser necesario. Estas operaciones son el descargado de centrifuga y carga de secadora en una facilidad manufacturera farmacéutica al grueso operada por Abbott Laboratories y operaciones que envuelven el acceso a, y la entrada a una máquina de revestimiento de rodillos usada por Eastman Kodak Company para hacer base de película.

Los datos de exposición sobre los cuales se basa OSHA al hacer sus determinaciones de factibilidad tecnológica han sido recopiladas en una base de datos que contiene miles de resultados de exposición a CM (véase el Apéndice B de este análisis), tomados por los oficiales de cumplimiento de OSHA, consultores del programa de consultoría, compañías usuarias de CM y partes interesadas. Estos datos muestran que muchas facilidades en muchos de los grupos de aplicación afectados ya han alcanzado las reducciones en exposiciones de empleado requeridas en la regla final. Además, las exposiciones de muchos empleados en muchas categorías de trabajo en un número de grupos de aplicación han sido reducidas a niveles que están cerca de lo requerido por la norma. El análisis de OSHA de factibilidad tecnológica analiza las exposiciones de los empleados en la operación o nivel de tarea a la extensión en que esos datos estén disponibles. En otras palabras, el análisis identifica datos de exposición relevantes sobre las bases de categoría por categoría para permitir a la Agencia identificar a aquellos trabajadores y operaciones de trabajo que aún no estén bajo buen control de proceso y así necesiten controles adicionales (incluyendo procedimientos de orden y limpieza, procedimientos de mantenimiento y prácticas de trabajo de empleados), para alcanzar el cumplimiento. Los costos son entonces desarrollados (véase el Capítulo V del análisis económico) para los controles mejorados necesarios para alcanzar los nuevos niveles.

Los beneficios que se acumularán a los empleados expuestos a CM y a sus patronos son substanciales y toman varias formas. El Capítulo IV del análisis describe estos beneficios, en forma cualitativa y cuantitativa. Primero, basado sobre el modelo farmacocinético (PBPK), fisiológicamente basado, OSHA estimó que, si todos los 237,000 empleados estuvieran expuestos en el límite de exposición TWA de ocho horas de 500 ppm por una vida ocupacional de 45 años, ocurriría un exceso total de 29,862 muertes por cáncer o 126 muertes por cáncer en exceso por cada 1000 trabajadores. Si, no obstante, los 237,000 empleados estuvieran expuestos al PEL de la norma final de 25 ppm por 45 años, se esperaría 8533 muertes por cáncer en exceso (3.6 por 1000 trabajadores). Sin embargo, pocos trabajadores en la actualidad están expuestos a 500 ppm de CM como un TWA de ocho horas. Los niveles de exposición actuales de los trabajadores más afectados son considerablemente más bajos y cuando estos niveles de exposición, en vez de 500 ppm son usados como línea de base, el modelo PBPK estima que se evitará 1405 muertes por cáncer durante un período de 45 años. Reduciendo el número total de muertes por cáncer relacionadas con CM de 1,804 a 399 muertes durante 45 años, la norma evitará 31 muertes por cáncer por año. La Tabla VIII-2 muestra estos estimados de riesgo.

PROSHO

TABLA VIII-2. Riesgo de cáncer pulmonar durante 45 años para trabajadores expuestos a los niveles de exposición actuales y a los niveles esperados después de la implantación de la regla final.

	0-12.5	12.5-25	25	25-50	50-100	100-200	200-350	350-500	500+***	Total
Mucho tiempo										
Riesgo de exceso de cáncer (Por mil trabajadores)*	0.91	2.71	3.60	5.53	11.98	28.45	61.75	104.44	125.78	
Base										
Número de empleados expuestos	141,323	26,464	162	22,839	29,903	14,803	3,281	1,297	3,422	237,495
Estimado de exceso de muertes en la base (PEL Existente) ***	129	72	1	126	286	421	203	135	430	1,804
Número proyectado de empleados expuestos al nuevo PEL	159,825	28,441	29,229	0	0	0	0	0	0	237,495
Exceso proyectado de muertes en el nuevo PEL **	146	77	176	0	0	0	0	0	0	399

* Basado sobre el estimado final de OSHA usando el modelo PBPK, según presentado en la sección de Avalúo de riesgo cuantitativo del preámbulo

** Computado como nivel de riesgo vitalicio por el número de trabajadores expuestos.

*** Para trabajadores expuestos a niveles de más del PEL actual de 500 ppm, el estimado de riesgo es el asociado con una exposición vitalicia a 500 ppm.

Fuente: Office of Regulatory Analysis; OSHA; Department of Labor.

Además de las muertes por cáncer, la norma estima que evite tres muertes al año debidas a efectos agudos al sistema nervioso central y carboxihemoglobinemia. (Carboxihemoglobinemia es la incapacidad de la sangre para cargar suficiente oxígeno para suplir al músculo cardíaco; debido a que el cloruro de metileno interfiere con la capacidad de la sangre para cargar oxígeno, la exposición a ello coloca a los individuos susceptibles, tales como aquellos con enfermedad cardiovascular silenciosa, mujeres embarazadas y fumadores en mayor riesgo.) OSHA recibe informes todos los años de trabajadores que han sucumbido a la toxicidad aguda del CM mientras estaban ocupados en tareas tales como decapado de pisos. Por ejemplo, la Agencia recientemente recibió un informe de muerte sobre dos trabajadores jóvenes que murieron después de vertir 14 galones sobre una cancha de squash que estaban terminando. Ambos de estos empleados perdieron conciencia, colapsaron y murieron subsiguientemente de paro respiratorio. Además, la exposición a CM sobre el nivel al cual está establecido el STEL de la regla final-125 ppm- también están asociados con efectos agudos al sistema nervioso central, tal como mareos, traspies y alerta disminuida, todos efectos que pueden llevar a accidentes en el trabajo. OSHA estima que tantos como 30,000 a 54, 000 trabajadores estarán protegidos por el STEL de la regla final de experimentar efectos CNS y episodios de carboxihemoglobinemia cada año. Más aún, la exposición a formas líquidas o vapores de CM puede llevar a irritación de ojos, piel y membranas mucosas y estos daños materiales también estarán evitados mediante el cumplimiento con la regla final. Finalmente, el contacto de la piel con CM puede llevar a la absorción percutánea y toxicidad sistémica y así llevar a casos de cáncer adicionales que no han sido tomados en cuenta en el avalúo de beneficios presentado en el Capítulo V del análisis económico completo, están anualizados durante un horizonte de 10 años a un índice de descuento de 7%. La Tabla VIII-3 muestra los costos anualizados por disposición de la norma; las disposiciones más costosas son aquellas que requieren controles de ingeniería, ropa protectora y protección para los ojos y vigilancia médica para trabajadores expuestos a CM. Estas tres disposiciones juntas con aproximadamente 75% de los costos de cumplimiento.

TABLA VIII-3.-Costos anualizados por disposición

Disposición	Costos anualizados
Controles de ingeniería.....	\$38,773,642
Respiradores.....	6,347,083
Monitoreo.....	9,849,577
Ropa protectora y protección para los ojos.....	29,578,340
Lavado de ojos y duchas de emergencia.....	3,183,486
Vigilancia medica.....	7,986,493
Programa de detección de fugas y derrames.....	3,703,286
Areas reglamentadas.....	150,884
Archivo de expedientes.....	652,121
Adiestramiento.....	196,666
Comprensión de reglamentación y desarrollo de adiestramiento.....	777,132
Subtotal.....	101,225,701
Costos de sustitución.....	237,336
Total.....	101,463,037

Fuente: Office of Regulatory Analysis; OSHA; Department of Labor.

La Tabla VIII-4 analiza los costos de cumplimiento por grupo de aplicación y muestra que el grupo de aplicación de Limpieza en frío, que es el mayor grupo de limpieza de metales, y el grupo de aplicación de decapado de muebles, que está en la mayor categoría de decapado de pintura, incurrirán en los mayores costos de cumplimiento (aunque no necesariamente los mayores impactos económicos). Estos costos reflejan las altas exposiciones y relativa falta de medidas de control actualmente existentes en muchos establecimientos en estos dos grupos de aplicación. En otras palabras, debido a que las exposiciones a CM están pobremente controladas en tantas facilidades de limpieza en frío y decapado de pintura, a los patronos en estas industrias la norma les requerirá implantar medidas de control para proteger a los empleados de los riesgos significativos de la exposición a CM.

TABLA VIII-4-Costos anualizados por grupo de aplicación de cloruro de metileno

Grupo de aplicación	Costos anualizados
Manufactura de cloruro de metileno.....	8,150
Distribución/formulado de solventes.....	794,099
Limpieza de metales:	
Desgrasado en frío y otra limpieza en frío.....	26,950,869
Desgrasado al vapor destapado.....	371,096
Desgrasado al vapor en correa transportadora.....	97,253
Semiconductores.....	247,666
Tableros de circuitos impresos.....	217,479
Empacado de aerosol.....	297,999
Manufactura de removedor de pintura.....	229,724
Manufactura de pintura.....	89,697
Decapado de pintura:	
Decapado de aeronaves.....	8,148,754
Decapado de muebles.....	10,689,840
Todo otros decapado de pintura industrial.....	24,413,840
Manufactura de espuma de poliuretano flexible.....	4,252,861
Manufactura y uso de plásticos y adhesivos.....	5,417,950
Producción de adhesivos	
Uso de adhesivos	
Moldeo por inyección	
Laminado	
Desmoldado	
Manufactura de tinta y solventes de tinta.....	23,518
Uso de solventes de tinta.....	3,360,723
Manufactura y formulado de pesticidas.....	106,960
Manufactura farmacéutica.....	311,708
Recuperación de solventes.....	49,829
Manufactura de base de película.....	47,454
Manufactura de policarbonato.....	4,651
Construcción.....	14,922,000
Astilleros.....	518,544
Total, todo grupo de aplicación.....	101,463,037

Fuente: Office of Regulatory Analysis: OSHA; Department of Labor.

El Capítulo VI del análisis económico analiza los impactos de costos de cumplimiento sobre las firmas en los grupos de aplicación afectados. La norma es claramente económicamente factible: en promedio, los costos de cumplimiento anualizados ascienden sólo a 0.18 por ciento de las ventas estimadas y 3.79 de las ganancias y para todas, excepto un grupo de aplicación-decapado de muebles- los costos de cumplimiento anualizados son menos de 0.5 por ciento del valor de las ventas. La Tabla VIII-5 muestra los impactos de los costos de cumplimiento promedio a través de muchos códigos de Standard Industrial Classification (SIC), potencialmente envueltos en los grupos de aplicación estudiados.

TABLA VIII-5.-Análisis de selección para identificar el impacto económico posible de la norma final de CM

Grupo de Aplicación	Número de establecimientos en cumplimiento	Costo anual de sumisión	
		Porcentaje de ventas	Porcentaje de ganancia
Manufactura de CM.....	4	()	0.04
Distribución/formulado de solventes.....	320	0.04	0.55
Limpieza de metales:			
Desgrasado en frío y otro			
Limpieza en frío.....	23,717	0.01	0.18
Desgrasado al vapor abierto	278	0.01	0.22
Desgrasado al vapor en correa transportador.....	45	0.02	0.35
Semiconductores.....	239	()	0.05
Tableros de circuitos impresos.....	141	0.02	0.41
Empacado de aerosol.....	50	0.01	0.13
Manufactura de removedor de pintura.....	80	0.02	0.06
Manufactura de pintura.....	49	0.01	0.04
Uso de removedor de pintura (Decapado de pintura):			
Decapado de aeronaves (Firmas grandes).....	75	0.07	1.34
Decapado de aeronaves (Firmas pequeñas).....	225	0.08	2.12
Decapado de muebles.....	6,152	2.04	39.40
Todo otro decapado industrial.....	35,041	0.01	0.11
Manufactura de espuma de poliuretano flexible.....	100	0.32	9.23
Manufactura y uso de plásticos y adhesivos.....	3,487	0.03	0.52
Manufactura de tinta y solvente de tinta	15	()	0.03
Uso de solvente de tinta.....	11,869	0.03	0.05
Manufactura y formulado de pesticidas.....	60	0.01	0.35
Manufactura de farmacéutica.....	108	()	0.05
Recuperación de solventes.....	37	0.05	0.85
Base de película.....	1	()	0.01
Polícarbonatos.....	4	()	()
Construcción.....	9,504	0.35	9.67
Astilleros.....	25	0.07	1.72
Toda otra aplicación.....	91,625	0.18	3.79

* - menos de .005%

** Estos impactos relativamente altos sobre las ganancias asumen que no es posible aumento de precio. En los tres casos, aumentos de precio de 2.1 por ciento o menos restaurarían completamente las ganancias. En todos estos grupos de aplicación, la mayoría de las firmas podrán aumentar los precios para contrabalancear los costos reglamentarios. En el decapado de muebles, una porción substancial del mercado es para terminado antiguo que envuelve el uso de CM, un servicio que es relativamente insensible de costo. La espuma flexible suave, de la clase en que se usa CM, es un material esencial en la construcción de cojines de todo tipo. En el sector de la construcción, el decapado de pintura con base de CM y el soplado de espuma son operaciones esenciales de muchos de los trabajos en los cuales son usados.

Fuentes: CONSAD; Dun & Bradstreet; Office of Regulatory Analysis, OSHA, Department of Labor.

Es importante comprender que la metodología de OSHA tiende a sobreestimar los impactos económicos de la norma, por un número de razones. Por ejemplo, la metodología de costo de OSHA no toma en cuenta que muchas mejoras simples o virtualmente libres de costo en las prácticas de trabajo y procedimientos de orden y limpieza en el empleo para alcanzar cumplimiento con los PELs de la regla final. En la manufactura de espuma de poliuretano flexible, por ejemplo, los costos de OSHA pueden estar sobreestimados porque se asumió que ninguna firma sustituiría el CM completamente, aunque algunas firmas ya lo han hecho (según descrito en el Capítulo III, Factibilidad tecnológica). A pesar del hecho de que los estimados de costo probablemente estén sobreestimados, OSHA decidió examinar en mayor detalle los tres grupos de aplicación que el análisis económico muestra que tienen los mayores costos como porcentaje de ganancias, i.e., decapado de pintura, manufactura de espuma de poliuretano y construcción.

En el grupo de aplicación de terminado de muebles, los costos de cumplimiento son 2.0 % del valor de las rentas y 39% del valor de las ganancias antes de los impuestos. Aproximadamente la mitad de las ventas de terminado de muebles se derivan de terminado de antigüedades, un nicho de mercado que es improbable que sea sensible a un 2.0% de cambio en precio. Aún en las áreas de terminado de muebles usados, que constituye la mitad restante del mercado de terminado de muebles, un aumento de precio de 2.0% es improbable que alterara significativamente la cantidad de muebles terminados. En general, los aumentos de precio de esta magnitud se esperarían que resultara en sólo una baja muy pequeña en la demanda por terminado de muebles. Si este no fuera el caso, las fluctuaciones de negocio normales, tales como las bajas en el costo relativo de nuevos muebles o aumentos mayores en el precio del cloruro de metileno (tal como ha ocurrido en años recientes) también tendrían impactos mayores sobre la industria.

En construcción y manufactura de espuma de poliuretano, los costos de cumplimiento para la firma promedio son 9.2 y 9.7 por ciento de las ganancias, respectivamente. Sin embargo, para contrabalancear estos costos, las firmas de construcción necesitarían sólo aumentar sus rentas en 0.35% y las operaciones de soplado de espuma necesitarían sólo aumentar el precio de sus productos en 0.32%. En construcción, tales aumentos de precio es improbable que presenten un problema, ya que el uso de MC es esencial en muchos proyectos de construcción mayores. Por ejemplo, es difícil creer que la demanda por proyectos de remodelado y remoción serían seriamente alterados por un aumento de 0.35% en el costo de la porción de decapado de pintura del trabajo. En la manufactura de espuma de poliuretano flexible, ya sea CM o un sustituto apropiado es esencial a la producción de espuma de baja densidad, o suave, y la espuma es a su vez, esencial a la producción de muchas clases de muebles. La demanda por tales productos es improbable que cambie como resultado de un aumento de 0.32% en el precio de la espuma flexible. OSHA, por lo tanto, concluye que aún las firmas marginales en estos tres sectores-decapado de pintura, construcción y soplado de espuma flexible-es improbable que cierren como resultado de los costos de cumplimiento de esta norma.

Para garantizar que el análisis de impactos promedio presentados en el análisis económico no oscurecieran impactos económicos significativos potenciales en el nivel SIC de cuatro dígitos, OSHA realizó un análisis de profundidad para los SICs de cuatro dígitos potencialmente envueltos en los grupos de aplicación de Limpieza en frío y Todo otro decapado de pintura industrial. Los resultados de este análisis de profundidad están presentados en el Apéndice D del impacto económico completo. En total, se analizó 162 SICs de cuatro dígitos potencialmente impactados por la norma en el grupo de limpieza en frío y más de 200 SICs de cuatro dígitos en el grupo de otro decapado de pintura industrial. A través de todos los SICs de limpieza en frío, el impacto promedio de los costos de cumplimiento es 0.06% de las rentas y 1.12% de las ganancias. Los impactos mayores sobre las ganancias ocurren en el SIC 3412, Barriles, tambores y pailas de metal y el SIC 3494, guarniciones de válvulas y tuberías no clasificados en otra parte; en estos casos, los impactos sobre las ganancias son 13.3 y 15.1 por ciento, respectivamente. En ambos de estos casos, sin embargo, estos impactos están explicados por márgenes de ganancia extremadamente bajos (menos de .02 por ciento de las ventas, i.e. menos de \$2 por \$10,000 en ventas, en 1994). Como resultado, un aumento de precio de menos de un centavo por \$100 de renta dejaría a las ganancias sin cambio. Tal aumento de precio es factible porque un aumento de esta magnitud es improbable que lleve a cambios significativos en la

demanda de barriles o mitades de metal y guarniciones de tubería. En ningún otro SIC de limpieza en frío de cuatro dígitos los impactos alcanzaron aún 5% de las ganancias.

A través de los más de 200 SICs de decapado de pintura industrial, el impacto promedio de los costos de cumplimiento sobre las rentas es 0.03 por ciento y ocurre en el SIC 7532, Capotas, reparación de carrocería y talleres de pintura de automóviles (discutido adicionalmente a continuación). Los impactos promedio de los costos sobre las ganancias a través de estos SICs es 0.17%. Los impactos mayores sobre las ganancias ocurre en el SIC 3412, SIC 3494 (ambos discutidos anteriormente), y en el SIC 7532, Capotas, reparación de carrocerías y talleres de pintura de automóviles; en los tres de estos SICs, los impactos de costo están entre 6 y 8 por ciento de las ganancias. Nuevamente, la explicación para estos impactos en los SICs 3412 y 3494 es que su margen de ganancia en 1994 era muy bajo. Los aumentos en precio resultantes requeridos para mantener las ganancias también son extremadamente pequeños y OSHA concluye que tal aumento es probable que tenga lugar en estos casos. En el SIC 7532, el otro SIC de relativamente alto impacto, los márgenes de ganancia son relativamente altos (aproximadamente 4.4%) y así una pequeña declinación de esta magnitud sería de relativamente poco impacto.

Sumario de análisis de flexibilidad reglamentaria

En su propuesta de 1991, OSHA pidió comentarios e información que asistirían a la Agencia a identificar a los usuarios CM de pequeños negocios y en estructurar la norma final de modo que estos usuarios fueran capaces de alcanzar las metas de protección a los trabajadores en modos que fueran tecnológica y económicamente factibles para ellos. (56 FR 57041 a 57043). OSHA anticipó que, según establecido en la propuesta, la norma pudiera tener un impacto económico significativo sobre pequeñas entidades en al menos dos grupos de aplicación; firmas con menos de 20 empleados que se dediquen al decapado de pintura de aeronaves y de firmas con menos de 20 empleados dedicados al decapado de muebles.³ OSHA también pidió comentario concerniente al impacto de la norma sobre los pequeños patronos a la luz del mandato de la Regulatory Flexibility Act de considerar y minimizar los impactos sobre los pequeños negocios, consistente con los propósitos y criterios de la legislación capacitadora de la norma (56 FR 57115 a 57121).

Muchos comentaristas identificaron grupos de aplicación adicionales que incluyen pequeños establecimientos con probabilidad de tener dificultad en alcanzar todas las metas de protección de la norma si los requisitos de la norma estuvieran estructurados de manera que un tamaño le sirve a todos. Estos comentaristas proveyeron datos considerables e identificaron muchas posibles modificaciones y alternativas a la norma propuesta que ellos creyeron que facilitaría el cumplimiento y mitigaría el impacto de la norma sobre los establecimientos que usan CM con menos de 20 empleados.

³ Como resultado de los datos e información recibidos de los comentaristas y otra información en el expediente, el Análisis Económico Final no identifica los impactos significativos o tecnológicos o problemas de factibilidad económica para operaciones de decapado de aeronaves de cualquier tamaño.

Ninguno de los comentarios concernientes a asuntos de pequeños negocios, ya sea en el contexto de factibilidad económica o tecnológica de la Regulatory Flexibility Act, estuvo en desacuerdo con la premisa básica de OSHA de que menos de que el límite de 20 empleados era apropiado para distinguir entre grandes y pequeños establecimientos que usen CM, era una manera útil de caracterizar las capacidades de cumplimiento y limitaciones de los patronos afectados y es una definición apropiada para propósitos de la Regulatory Flexibility Act. El uso de este límite numérico recoge 61% de todos los establecimientos potencialmente afectados por la regla final. Los usuarios de CM con menos de 20 trabajadores tienden a tener las características de negocios "mamá y papá", mientras que los establecimientos con más de 20 trabajadores son generalmente más sofisticados en términos de tecnología que usan y sus recursos gerenciales. El umbral de 20 empleados también ha resultado tener un límite acordado y útil en pasadas reglamentaciones de OSHA (véase, por ejemplo, la norma de espacios confinados de permiso requerido (58 FR 4547) y la norma de manejo de seguridad de proceso (57 FR 6402).

Durante la revisión de la Orden Ejecutiva 12866, la Office of Advocacy of the Small Business Administration expresó sus puntos de vista concernientes a la definición de pequeño negocio de OSHA. En una carta a OMB, el SBA's Chief Counsel for Advocacy declaró en una carta fechada el 15 de agosto de 1996, que "las alternativas reglamentarias desarrolladas, usando la norma de tamaño de OSHA de menos de 20 empleados, fue algo beneficioso en dos de tres industrias (decapado de muebles, soplado de espuma de poliuretano y construcción). Estas industrias, i.e., decapado de muebles y construcción, son predominantemente micro-negocios que caen en la definición de OSHA de pequeño" (Ex. 130). La Office of Advocacy mostró preocupación, sin embargo, porque el límite de 20 empleados no trataba adecuadamente el sector de manufactura de espuma de poliuretano que usa CM. (En este grupo de aplicación, la mayoría de los establecimientos con probabilidad de experimentar impactos económicos significativos caen en la categoría de tamaño de empleado de 20 a 99.) "Las características del sector manufacturero indican que la norma de tamaño [20 empleados] no es apropiada en esta industria para propósitos de flexibilidad reglamentaria." *Id.* La SBA concluyó que OSHA debiera considerar dar pasos adicionales para tratar las cargas de implantación y las necesidades del sector manufacturero de espuma de poliuretano.

Trabajando con OMB y SBA's Office of Advocacy para resolver esta preocupación, OSHA reexaminó los impactos potenciales de la norma sobre los establecimientos de manufactura de espuma de poliuretano en la categoría de tamaño de 20 a 99 empleados en el contexto de asuntos de impacto económico. Según mejor explicado en el Análisis económico final y de flexibilidad reglamentaria, OSHA concluyó que, aunque los miembros de este grupo no eran pequeños patronos, sería necesario algún acomodo para asegurar que los empleados que trabajen en establecimientos de este tamaño en esta industria no recibirían menos protección que todos los otros empleados expuestos a CM. De conformidad, OSHA extendió la fecha de implantación de controles de ingeniería para este grupo de establecimientos en un año. Este faseo extendido está diseñado para hacer posible que este grupo de patronos planifique y acumule el capital para financiar los controles necesarios, instalarlos ya asegurar su operación efectiva y consistente antes de la fecha límite de cumplimiento.

Los estudios y enfoque de factibilidad extensos de OSHA sobre asuntos de pequeños negocios resultaron en un número de modificaciones que han hecho a la norma más efectiva de costo para los negocios, mientras mantienen la protección para los trabajadores. Además, OSHA condujo un análisis de selección alternativo para medir los impactos potenciales de la regla final sobre los establecimientos en la comunidad reglamentada usando los estándares de tamaño de SBA. Para la mayoría de los grupos de aplicación, esto significó que OSHA examinara los impactos económicos de la norma sobre las firmas en el nivel de 500 empleados. (Los datos financieros no están disponibles para límites más altos de 500 empleados; así, OSHA usó el límite para todos los grupos de aplicación.) En algunos casos, los estándares de tamaño de SBA están definidos en términos de rentas anuales y para los SICs definidos así, OSHA tradujo estas cifras de rentas a la categoría de tamaño apropiada. Este análisis de selección alternativo basado sobre SBA hace posible que la Agencia determine si, omitiendo mirar al impacto potencial entre las firmas en otras clases de tamaño, se ha obviado impactos significativos. El análisis conducido usando los estándares de tamaño de SBA confirmaron que cualquier impacto económico potencialmente significativo asociados con la regla final ocurren entre firmas de la categoría de menos de 20 empleados, con una excepción, i.e., firmas en la categoría de tamaño de 20-99 empleados en la industria de manufactura de poliuretano. (Véase el Análisis económico final para detalle adicional.)

Para la regla final OSHA ha analizado los costos de cumplimiento como un porcentaje de las ganancias y los costos de cumplimiento como porcentaje de las rentas, para firmas con menos de 20 empleados en cada grupo de aplicación. Este análisis identificó impactos económicos significativos sobre un número substancial de pequeñas entidades y la Agencia ha conducido de conformidad un Análisis de flexibilidad reglamentaria final, según enmendado en 1996. Los tres grupos de aplicación para los cuales tales impactos fueron identificados fueron Decapado de muebles, Soplado de espuma de poliuretano y Construcción. La Tabla VIII-6 muestra los resultados de este análisis en detalle.

El análisis de flexibilidad reglamentaria completo está presentado en el Capítulo VI del Análisis económico y de flexibilidad reglamentaria final. El resto de esta sección resume brevemente ese análisis.

Esta regla es necesaria para evitar muertes por cáncer y otras enfermedades, según discutido en mayor detalle en la Sección de efectos a la salud (Sección V de este preámbulo). La Sección III de este preámbulo, Eventos conducentes a la regla final, resume los esfuerzos de OSHA para garantizar el insumo a esta reglamentación de las pequeñas firmas afectadas. OSHA estima que un total de 56,000 pequeñas firmas serán afectadas por esta norma.

TABLA VIII-6 Análisis de selección de impactos económicos potenciales sobre pequeñas firmas

Grupo de aplicación	Número de pequeños establecimientos afectados	Costos como porcentaje de las ganancias para pequeñas firmas	Costos como porcentaje de las ventas para pequeñas firmas
Manufactura de CM.....	0	NA	NA
Distribución formulado de solventes.....	139	3.0%	0.2
Limpieza de metales:			
Desgrasado en frío y otra limpieza en frío.....	9,223	0.9	0.0
Desgrasado al vapor abierto.....	0	NA	NA
Desgrasado al vapor en correa transportadora.....	11	2.4	0.1
Semiconductores.....	0	NA	NA
Tableros de circuitos impresos.....	20	2.0	0.1
Empaque de aerosol.....	10	0.7	0.1
Manufactura de removedor de pintura.....	34	0.3	0.1
Manufactura de pintura.....	7	0.1	0.0
Uso de removedor de pintura (decapado):			
Decapado de aeronaves (Grandes firmas).....	0	NA	NA
Decapado de aeronaves (Pequeñas firmas).....	75	4.5	0.1
Decapado de muebles.....	5,901	41.5*	2.2
Todo otro decapado de pintura industrial.....	25,441	0.8	0.0
Manufactura de espuma de poliuretano flexible.....	8	60.3*	1.7
Manufactura y uso de plásticos y adhesivos.....	498	1.8	0.1
Manufactura de tinta y solventes de tinta.....	3	NA	NA
Uso de solvente de tinta.....	5,395	0.1	0.1
Manufactura y formulado de pesticidas.....	40	6.6	0.2
Manufactura de fármacos.....	0	NA	NA
Recuperación de solventes.....	17	2.7	0.1
Baso de película.....	0	NA	NA
Policarbonatos.....	0	NA	NA
Construcción.....	9,085	19.9*	0.5
Astilleros.....	0	NA	NA
Todo grupo de aplicación.....	55,908	8.2	0.3

NA=No hay pequeñas firmas en este grupo de aplicación.

* Estos impactos relativamente altos sobre las ganancias asumen que no es posible el aumento de precios. En los tres casos, aumentos en precio de 2.1 por ciento o menos restaurarían completamente las ganancias. En todos estos grupos de aplicación, la mayoría de las firmas podrán aumentar los precios para contrabalancear estos costos. En decapado de pintura, una porción substancial del mercado es el terminado de antigüedades que envuelve el uso de CM, un servicio que es relativamente insensible de costo. La espuma flexible suave para hacer la clase para la cual se usa CM es un material esencial en la construcción de cojines de todo tipo. En el sector de la construcción, el decapado de pintura con base de CM y el soplado de pintura son operaciones esenciales de muchos de los trabajos en los cuales son usados.

Fuentes: CONSAD; Dun & Bradstreet; Office of Regulatory Analysis, OSHA, Department of Labor.

La sección de Sumario y explicación de este preámbulo provee una descripción de los requisitos de cumplimiento asociados con esta regla y se provee un análisis de carga de trámites de los requisitos de archivo de expedientes en la sección de Petición de comentario de recopilación de información al comienzo de este preámbulo. Basado sobre comentarios en relación a los efectos anticipados sobre pequeños negocios, OSHA ha reducido los requisitos de trámites de la regla final de los propuestos y ha refinado algunos requisitos de trámites para simplificar el cumplimiento para pequeñas entidades.

OSHA consideró numerosas alternativas y modificaciones reglamentarias a los requisitos de la norma propuesta (variando desde PELs más altos a límites de exposición de promedio de tiempo ponderado de 40 horas, a la implantación de fechas pospuestas), que los comentaristas creyeron que pudieran minimizar los impactos económicos significativos sobre pequeños negocios. OSHA rechazó estas alternativas que claramente disminuyen la seguridad de los trabajadores en los pequeños

establecimientos, pero la Agencia también adoptó muchos cambios reglamentarios que proveen a los empleados del mismo nivel de protección que la ofrecida a los trabajadores en los grandes establecimientos. Según explicado más detalladamente en el Análisis Económico final y resumido en la Tabla VIII-7, la regla final contiene las fechas de implantación pospuestas, requisitos de trámites reducidos, disposiciones de vigilancia médica refinadas y otros acomodos que, a juicio de la Agencia, minimizará cualesquiera impactos significativos económicos de la norma sobre los pequeños patronos a la extensión necesaria para capacitarlos a cumplir con las metas protectoras de la norma.

TABLA VIII-7 Cambios hechos desde la reglamentación propuesta para reducir los impactos de la regla final sobre los pequeños negocios.

Cambio a la reglamentación propuesta	Impacto sobre pequeños negocios
A las firmas con menos de 20 empleados se da tres años (en vez de uno), para alcanzar el PEL usando controles de ingeniería. Permite el uso de profesionales de la salud licenciados además de médicos para la vigilancia médica. Las pruebas de laboratorio son a discreción de médico, en vez de ser estar automáticamente requeridas. A los empleados de menos de 45 años se les requiere examen físico cada tres años en vez de anualmente. Respirador requerido en áreas reglamentadas sólo cuando haya probabilidad de que el PEL sea excedido. Si se usa CM menos de 30 días al año, el monitoreo puede ser conducido con instrumentos de lectura directa. Programa de cumplimiento escrito no será más requerido. Los requisitos de comunicación de riesgo no van más allá de lo ya requerido por la norma de comunicación de riesgos. Readiestramiento de los empleados según requerido en lugar de anualmente. Archivo de expedientes simplificado para pequeños negocios para datos de monitoreo de exposición.	Más orientado a la ejecución y flexible, reduce los costos a los pequeños negocios en los primeros dos años en 30 a 40%, dando tiempo a los pequeños negocios tiempo para planificar los gastos mayores. Provee mayor flexibilidad. Reduce los costos de la vigilancia médica en más de 14%, más orientada a la ejecución. Reduce los costos de la vigilancia médica en 30%. Disminuye el uso y costos de respirador para los pequeños negocios. Reduce significativamente los costos de monitoreo a los establecimientos que hacen uso limitado de CM; esta disposición será especialmente útil en la construcción. Reduce los trámites de papel. Reduce los trámites de papel y costos. Más orientada a la ejecución, reduce los costos de adiestramiento 80%. Reduce los trámites.

IX. Impacto ambiental

Esta sección analiza el impacto sobre el ambiente de cambio de la norma para cloruro de metileno (CM), a un límite de exposición permisible (PEL), de promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA8), de 25 partes por millón (ppm), con un límite de exposición a corto término (STEL), de 125 ppm por 15 minutos y requisitos supeditados. Está basada principalmente sobre la información recopilada por OSHA mediante CONSAD Research Corporation y su subcontratista, PEI Associates Inc., e informados en *Economic Analysis of Draft Regulatory Standard for Methylene Chloride*, 1990, OSHA Docket, Ex. 15, y también sobre otros materiales en el sumario de OSHA.

Los usos actuales del cloruro de metileno envuelven escapes al aire a través del ventilado de los tanques de almacenado o tambores y mediante la evaporación de CM durante la ejecución de varias actividades tales como decapado de pintura o limpieza en frío en interiores y exteriores. El volumen de CM emitido como porcentaje de CM usado varía grandemente entre industrias. Algunos procesos, tal como la manufactura de espuma de poliuretano y decapado de pintura característicamente liberan

100 del CM a la atmósfera (Ex. 15). Otros usos, tales como recuperación de solventes y la manufactura de cloruro de metileno envuelve menos de 1% del CM usado emitido a la atmósfera (Ex. 15). Además, puede ocurrir la contaminación de aire, agua o puede ocurrir desperdicio sólido como resultado del desecho de residuos de desperdicios que contengan CM. Los detalles adicionales por grupo de aplicación están presentados en el informe de CONSAD [Ex. 15].

Las futuras liberaciones ambientales de cloruro de metileno resultantes de la norma final serán grandemente una función de cómo afecta la demanda de cloruro de metileno y sus substitutos. La demanda por cloruro de metileno ha ido declinando (e.g., generalmente, ya no está siendo usado en el formulado de aerosoles para el pelo). Cualquier acción reglamentaria por OSHA se espera que reduzca adicionalmente la demanda por CM, y así la extensión de sus liberaciones al ambiente.

Aunque es técnicamente posible substituir los clorofluorocarbonos (CFCs) por cloruro de metileno en electrónica y soplado de espuma, OSHA no espera que la revisión de la norma de CM tenga tal efecto. Los productos de CFC son significativamente más caros que los productos de CM y están siendo eliminados por fases o prohibidos debido a sus efectos sobre el ambiente.

A la extensión en que las firmas tengan que usar mayores cantidades de químicos substitutos para obtener los mismos efectos antes obtenidos con el CM, los residuos de desperdicios y el costo de disposición aumentarían. De la otra mano, los aumentos en prevención de escapes y reciclado de CM mejorarían el ambiente,

La Paint Remover Manufacturers Association (PRMA) ha aducido que la norma causaría que se emitiera "cantidades masivas" de cloruro de metileno a la atmósfera (Ex. 19-11).

En el capítulo III, OSHA señaló que no podía hallar argumento convincente por PRMA en relación a por qué la cantidad total emitida después de la instalación de ventilación de educación diferiría significativamente de la cantidad que ahora simplemente escapa a la atmósfera.

En vistas públicas informales, PRMA declaró que "un nivel de exposición de 25 ppm es tan bajo que trae el asunto de la formación de nubes de vapor con niveles mayores de 25 ppm que pudiera moverse en y alrededor del vecindario," alegadamente mediante la descomposición del CM [Tr. 245, 9/17/92]. No hay evidencia de que esta situación hipotética haya ocurrido alguna vez. PRMA puede haber confundido la descomposición con la difusión [Tr. 940-941, 9/21-92]. En Eastman Kodak Company, que en la actualidad emite más cloruro de metileno a la atmósfera que lo que pudiera emitir cualquier decapado de pintura, el químico ha sido difundido tan rápidamente que no se han formado nubes de CM [Tr. 1237-1238, 9/22/92].

En general, no se espera impacto ambiental significativo alguno que resulte de la revisión de la norma de cloruro de metileno.

X. Sumario y explicación de la norma final

Introducción

La norma final para exposición ocupacional a cloruro de metileno (CM) es diferente en varios aspectos importantes, de la norma propuesta de CM publicada en el **Federal Register** en 1991 (56 FR 57036). Por ejemplo, la norma ha sido escrita en lenguaje sencillo, es más orientada a la ejecución que la propuesta y reduce substancialmente la cantidad de trámites que los patronos tendrán que completar. Los patronos así hallarán el cumplimiento con la norma más fácil, sus trámites menos extensos y sus obligaciones más claras y menos cargosas. Estos cambios están discutidos en mayor detalle en las secciones apropiadas de este Sumario y explicación. OSHA busca insumo de los usuarios de la norma sobre si estos cambios son útiles y qué otros cambios pudieran hacerse a futuras normas para aumentar su facilidad. OSHA también conducirá un número de proyectos de asistencia y alcance de cumplimiento en conexión con esta norma para asistir a los patronos y empleados a cumplir.

Como parte del nuevo enfoque de la Agencia sobre la escritura de normas, OSHA ha incluido un párrafo introductorio en la norma para proveer a los lectores de información sobre CM, sus efectos a la salud y las razones por las cuales OSHA está reglamentando esta sustancia tóxica. El lenguaje introductorio no es mandatorio y tiene la intención sólo de proveer información y mejorar el cumplimiento.

La regla final es una norma de salud ocupacional que establece los requisitos para controlar la exposición de los empleados a CM, un compuesto químico hallado en muchos tipos diferentes de industrias. OSHA ha determinado esta norma es necesaria debido a que la exposición a CM coloca a los empleados en riesgo significativo de desarrollar efectos adversos a la salud relacionados a la exposición. Estos efectos incluyen cáncer, efectos al corazón y sistema nervioso central e irritación de la piel y ojos. La exposición de los empleados a CM puede ocurrir a través de inhalación o absorción por la piel. Esta sustancia es frecuentemente usada como solvente en muchas diferentes clases de trabajo, incluyendo decapado de pintura, soplado de pintura, manufactura de película y desgrasado de metal.

Aunque la regla final cubre muchos diferentes tipos de lugares de trabajo donde se usa CM, la extensión de la cubierta depende de la magnitud de la exposición de los empleados. Aunque todos los empleados cubiertos, i.e., aquellos con CM en el lugar de trabajo, deben determinar inicialmente la extensión a la cual los empleados estén expuestos a CM, aquellos con exposición en o bajo el nivel de acción sólo tendrán que documentar los resultados de la determinación inicial, proveer información a los empleados de contacto con CM líquido. Los otros requisitos de la norma, tales como controles de ingeniería, vigilancia médica, etc. aplican sólo a lugares de trabajo donde las exposiciones de los empleados a CM exceden al nivel de acción.

Párrafo (a) Alcance y aplicación.

La norma aplica a todas las exposiciones ocupacionales en lugares de trabajo cubiertas por OSHA en la industria general, construcción y astilleros donde se produzca, libere almacene o use CM.

Según discutido en las secciones de Efectos a la salud y Riesgo significativo de este preámbulo, OSHA ha determinado que la exposición a CM en el antiguo PEL crea un riesgo significativo de que la salud de los empleados sea materialmente dañada. Los posibles efectos a la salud incluyen cáncer, efectos cardíacos, efectos al sistema nervioso central e irritación de la piel y ojos. Las exposiciones a CM se hallan en varias facilidades de la industria general, construcción y astilleros, y OSHA ha determinado que hay medidas factibles para controlarlas en cada uno de estos tipos de empleo.

En la sección de Autoridad de la propuesta, OSHA determinó preliminarmente, bajo la Sección 4(b)(2) de la Ley OSH que sería apropiado que la norma de CM sobresea a cualesquiera normas de operaciones portuarias correspondiente en el § 1910.16 y 29 CFR parte 1918. La Agencia, por lo tanto, propuso añadir un nuevo párrafo (m) al § 1910.19. Además, las preguntas traídas por la Agencia en su Notice of Public Hearing, OSHA pidió insumo en relación al uso de CM en las operaciones portuarias. Sin embargo, OSHA ha propuesto subsiguientemente (59 FR 28594, June 2, 1994), para revisar sus normas de terminales marítimos (parte 1917) y operaciones portuarias (parte 1918). Esas normas propuestas (propuestas §§ 1910.16(b)(2), 1917.1(b)(2)(xiv) y 1918.1(b)(1)) aplicarían las normas de sustancias tóxicas de OSHA (parte 1910, subparte Z), sólo cuando el empaque en el cual la sustancia esté siendo transportada en el ambiente marítimo haya sido roto. Este lenguaje, basado sobre la norma de terminales marítimos actual (§ 1910.16(b)(2)(ii), refleja el punto de vista de que las sustancias peligrosas, al estar apropiadamente empaçadas, no presentan riesgos de exposición significativos para los empleados de astilleros que los transportan en empaques cerrados.

Por lo tanto, según revisada, la regla final § 1910.19(m) establece que § 1910.1052 tratarán la exposición a CM en los terminales marítimos y las operaciones portuarias sólo cuando empaques con fugas o rotos permitan la exposición a CM que no esté tratada a través del cumplimiento con las partes 29 CFR 1917 y 1918. Dada la promulgación del § 1910.19(m), la Agencia ha determinado que es innecesario mencionar los terminales marítimos y operaciones marítimas en la regla final § 1910.1052(a).

Alcance y aplicación

OSHA no se ha enterado de circunstancia alguna en la cual los empleados de terminales marítimos y operaciones portuarias hayan sido expuestos a CM debido a daño a los empaques. La Agencia, de conformidad, anticipa que la regla final de CM tendrá poco a ningún impacto sobre la industria de terminales marítimos y operaciones portuarias.

Al desarrollar esta regla, OSHA ha consultado con su Shipyard, Employment Standards Advisory Committee (SESAC), para obtener la información sobre uso y exposición de CM en astilleros y ha

tomado en consideración en el insumo del comité en el desarrollo de la norma. En particular, OSHA ha confiado sobre los datos provistos por SESAC al avaluar la tecnología y los costos de cumplimiento para los astilleros cubiertos por la regla.

Ya que la industria de la construcción está también incluida en el alcance de la regla final, a OSHA se le requiere consultar al Advisory Committee on Construction Safety and Health (ACCSH) de acuerdo con la sección 107 de la Contract Work Hours and Safety Standards Act (40 U.S.C. 333) (la Construction Safety Act) y 29 CFR 1911.10. El 28 de julio de 1992, OSHA consultó formalmente con ACCSH en relación a los aspectos específicos a construcción de la exposición ocupacional a CM. La Agencia solicitó comentario y testimonio en relación a las recomendaciones de ACCSH a través de un aviso en el **Federal Register** (57 FR 36964, August 17, 1992). Uno de las sugerencias de ACCSH fue que específicamente requiere a los originadores de licitaciones de contrato para estipular un requisito de cumplimiento con la norma de CM en sus licitaciones. OSHA no ha adoptado esta sugerencia en la regla final porque los contratos de construcción ya requieren cumplimiento con todas las reglamentaciones Federales relevantes. Las sugerencias específicas hechas por ACCSH y las respuestas al insumo de ACCSH están discutidas a continuación en los párrafos relevantes del Sumario y explicación.

En la propuesta, el párrafo de alcance y aplicación incluía una exención para patronos con lugares de trabajo donde los productos de CM estaban presentes pero había datos objetivos disponibles para demostrar que el producto no podía liberar CM sobre el nivel de acción o STEL bajo aquellas condiciones previsibles de procesamiento, uso y manejo que causara el mayor escape posible. Este concepto permanece en la regla final, aunque la disposición ha sido movida a la sección de monitoreo de exposición (párrafo (d)), porque esta disposición constituye, en efecto, una excepción al requisito de la norma de monitoreo inicial.

La Air Transport Association [Ex. 19-75] pidió que las líneas aéreas sean excluidas de la norma de industria general y que se desarrolle una norma separada que cubra el uso de CM en la industria de aerolíneas. OSHA ha determinado específicamente que las exposiciones, operaciones de trabajo y medidas de cumplimiento para los usos de CM relacionados con aeronaves son similares a aquellos en muchos otros establecimientos y por lo tanto, no hay base substancial para la exención requerida. Consecuentemente, OSHA ha concluido que no se amerita una norma específica para líneas aéreas. Los usos de CM en la industria de aerolíneas están discutidos en la sección del análisis económico final titulada "Decapado de aeronaves".

Párrafo (b) Definiciones

Este párrafo incluye definiciones de un número de términos usados en el texto reglamentario de la norma final. Aunque algunos de estos términos son de uso común, OSHA cree que estas definiciones ayudarán a asegurar que su significado en el contexto de esta norma esté claro.

Nivel de acción significa una concentración de CM de 12.5 ppm, medido como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas. Un propósito del nivel de acción es aliviar la carga sobre los patronos proveyendo un límite bajo el cual muchas actividades de cumplimiento en la norma no están requeridas. Además debido a la naturaleza variable de las exposiciones de los empleados a concentraciones aerosuspendidas de CM, el cumplimiento con el nivel de acción provee a los patronos de mayor garantía de que sus empleados no estarán expuestos a concentraciones de CM sobre los límites de exposición permisible.

El nivel de acción también aumenta la efectividad de costo y la orientación de ejecución de la norma, mientras mejora la protección a los empleados. La norma estimulará a los patronos que puedan, de manera efectiva de costo, identificar los enfoques o metodologías innovadoras para reducir las exposiciones de sus empleados a niveles bajo el nivel de acción, porque esto eliminará los costos asociados con el monitoreo de exposición y vigilancia médica, dos disposiciones de la norma que son activadas por exposiciones que excedan al nivel de acción. Al mismo tiempo, los empleados de tales patronos estarán protegidos porque sus exposiciones a CM serán menos de la mitad de las permitidas por el límite de exposición permisible. Los empleados de aquellos patronos que no sean capaces de bajar las exposiciones bajo el nivel de acción tendrán protección adicional provista por la vigilancia médica, monitoreo de exposición, y otras disposiciones de la norma que son activadas por el nivel de acción.

La base estadística para usar un "nivel de acción" ha sido discutida en conexión con varias otras normas de salud de OSHA. [véase, por ejemplo, acrilonitrilo (29 CFR 1910.1045), y óxido de etileno (29 CFR 1910.1047)]. En resumen, aunque todas las mediciones de exposiciones de empleados en un día dado pueden caer bajo el límite permisible de exposición, existe alguna probabilidad de que los días no medidos la exposición actual del empleado pueda exceder al límite de exposición permisible. Donde las mediciones de exposición estén sobre el nivel de acción, el patrono puede razonablemente estar confiado en que el empleado no estará sobreexposto en un día dado. Por lo tanto, requerir que las mediciones periódicas de la exposición de los empleados comiencen al nivel de acción provee a los patronos de un grado razonable de confianza en los resultados de su programa de medición de exposición [Ex. 7-248]. La decisión de OSHA de establecer el nivel de acción a mitad del PEL está basada sobre su experiencia exitosa usando esta fracción como el nivel de acción, en muchas normas, tal como arsénico, óxido de etileno, cloruro de vinilo y benceno.

OSHA recibió comentarios de un número de participantes en la reglamentación [Exs. 19-16, 19-20, 19-22, 19-31, 19-47, 19-75], que sugieren que los PELs propuestos y por asociación, el nivel de acción, sean revisados. Por ejemplo, Hukill Chemical Corporation [Ex. 19-47], arguyó que el nivel de acción debe ser establecido a 100 ppm porque cree que: 1) Los efectos CNS del CM no son observados en humanos hasta 300 ppm; y 2) no hay evidencia de exceso de mortalidad por cáncer en humanos hasta un nivel de 475 ppm. Según explicado en las secciones de Efectos a la salud y Avalúo de riesgo cuantitativo de este preámbulo, OSHA está en desacuerdo con este comentarista porque la agencia ha determinado que existe riesgo significativo a niveles substancialmente bajo estos ha que hace referencia el comentarista y por lo tanto que los niveles sugeridos no serían adecuadamente protectores.

La Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) [Ex. 19-25], comentó que el nivel de acción de 12.5 ppm es apropiado, pero pidió una exención de "varios requisitos de la norma" si la exposición ocurre menos de 30 días al año. En particular, PMA sugiere que el monitoreo periódico esté requerido sólo cuando haya exposición sobre el PEL o el STEL por al menos 10 días al año o en o sobre el nivel de acción por al menos 30 días al año. OSHA ha considerado este asunto, junto con preocupaciones similares traídas por ACCSH y acordó que en casos donde la exposición ocurra sólo durante unos pocos días al año, es apropiado alterar los requisitos de monitoreo de exposición. Específicamente, el párrafo (d)(2)(iii) permitiría a los patronos cuyos empleados estén expuestos a CM en menos de 30 días al año omitir el monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2), siempre que el patrono haya tomado mediciones que den resultados inmediatos (tales como aquellos tomados mediante tubo detector), y que provea suficiente información sobre las exposiciones para determinar cuáles (si alguna), medidas de control sean necesarias. Además, el requisito de vigilancia médica (párrafo (j), con las excepciones descritas en la regla final, aplica sólo donde los empleados estén expuestos sobre el nivel de acción en al menos 30 días al año o sobre los PELs en al menos 10 días dentro del año.

Newport News Shipbuilding [Ex. 19-37] sugirió que se establezca el nivel de acción a 15 ppm. Sin embargo, la adopción de esta sugerencia no sería consistente con las bases estadísticas para establecer el nivel de acción a la mitad del PEL, según descrito anteriormente. Además, Markey Restoration Company [Tr. 2671-72, 10/16/92], recomendó que el nivel de acción sea eliminado basado sobre los costos de vigilancia médica activados por este nivel. Según señalado anteriormente, un nivel de acción está basado sobre la probabilidad de exceder al PEL y está diseñado para mejorar la protección a los empleados y a efectividad de costo de la norma y OSHA no cree que serviría a los patronos ni a los empleados eliminar este concepto de la regla final.

UAW [Tr. 1885-86, 9/24/92], cuestionó los argumentos estadísticos que basan el nivel de acción que OSHA ha usado por algunos años. De acuerdo con los cálculos de UAW, el nivel de acción el nivel de acción debiera establecerse actualmente a una décima parte del PEL para alcanzar el propósito de OSHA. De conformidad, UAW arguyó que: "Si se deja el nivel de acción a la mitad del PEL hay la casi certidumbre virtual de que los trabajadores estén sobreexpuestos en el trabajo."

En respuesta, OSHA señala que su experiencia con los niveles de acción establecidos a la mitad de un PEL TWA de ocho horas ha sido favorable y que los patronos y empleados se han beneficiado del uso del concepto del nivel de acción. En particular, es la experiencia de OSHA que, para la mayoría de los lugares de trabajo, la variabilidad es normalmente tal que un nivel de acción establecido a la mitad del PEL TWA es apropiado. La norma final continúa así esta práctica.

Emergencia significa cualquier ocurrencia tal como, pero no limitada a fallas de equipo, rotura de envases, o la falla de equipo de control que resulte en, o sea probable que resulte en un escape no controlado de CM. La palabra "descontrolado" fue cambiada de "inesperado" en la propuesta para ser más descriptiva y para ser consistente con la Norma de comunicación de riesgos (29 CFR 1910.1200 y la Norma de operaciones de desperdicios peligrosos y respuesta de emergencia (29 CFR 1910.120). Los escapes incidentales de CM-i.e., aquellos en los cuales la substancia puede ser absorbida, neutralizada o de otro modo controlada al tiempo del escape por el personal de mantenimiento u otros empleados que trabajen en el área inmediata al escape-no son considerados emergencias dentro del

alcance de la norma. Dow Chemical Company [Ex. 19-31] indicó que los ejemplos de emergencias provistos en la propuesta (purgar líneas y limpiar los residuos de los tanques) no deben estar incluidos en la regla final. Otros comentaristas [Exs. 19-25, 19-28, 19-57] estuvieron de acuerdo con Dow en que los ejemplos provistos con la definición en la propuesta eran inapropiados. En particular, Eli Lilly and Company [Ex. 19-28, p. 7] declararon:

Lilly está de acuerdo con el concepto de que una emergencia debe estar ligada a escapes inesperados. Por lo tanto, es curioso e ilógico que los ejemplos dados-purga de líneas y limpieza de tanques-no son casos inesperados. Al contrario, en la industria farmacéutica estos son eventos planificados que pudieran ocurrir diariamente.

De la otra mano, Upjohn Company [Ex. 19-49], comentó como sigue:

El lenguaje "escape inesperado significativo" es muy vago y no resultará en interpretación consistente alguna en cuanto al tipo de escape que cumpla con la definición. Recomendaríamos que el lenguaje fuera cambiado a " * * * que pudiera llevar a la exposición de los empleados a, o sobre el promedio de tiempo ponderado (TWA) de ocho horas o el límite de exposición a corto término (STEL)."

OSHA reconoce que el lenguaje en cuestión pudiera ser malinterpretado y ha eliminado el listado parentético de algunos ejemplos de situaciones de emergencia. Más aún, la Agencia reconoce que las situaciones de emergencia, debido a su misma naturaleza, son difíciles de anticipar y describir. Por lo tanto, OSHA no ha provisto ejemplos de situaciones de emergencia en la regla final. En vez, la regla final lista situaciones que OSHA no considera emergencias, porque estas ayudarán a los patronos a identificar situaciones en sus lugares de trabajo que sí constituyen emergencias. OSHA reconoce que las emergencias tienen ciertos aspectos en común pero que otros aspectos son específicos a un lugar de trabajo dado. Por ejemplo, la exposición de los empleados debe ser descontrolada para que exista una emergencia. Las disposiciones de la norma que incluyen requisitos que los patronos deban cumplir en caso de una emergencia incluyen Métodos de cumplimiento, Protección respiratoria, Vigilancia médica e Información y adiestramiento de los empleados.

Exposición de empleados está definido como la exposición a CM aerosuspendido que ocurra o que pudiera ocurrir si el empleado no estuviera usando equipo de protección respiratoria. Esta definición es consistente con el uso previo de OSHA del término "exposición de empleados" en otras normas de salud.

Cloruro de metileno (CM), o diclorometano, significa un compuesto orgánico con la fórmula química CH_2Cl_2 . Su Chemical Abstracts Registry Number es 75-09-2. Su peso molecular es 84.9 g/mol. Otra información en relación a las características del CM pueden hallarse en los apéndices a la regla final. El CM es un líquido incoloro, volátil, con un olor parecido al cloroformo y no es inflamable mediante pruebas estándar en aire, pero arde bajo circunstancias extremas. Tiene un punto de ebullición de 39.85°C (104 F) a presión atmosférica estándar, un límite de exposición explosivo inferior de 12% y un límite de exposición explosivo superior de 19.5% en aire. Es completamente miscible con la mayoría de los solventes orgánicos, pero es ligeramente soluble en agua (1.3% por peso a temperatura

ambiente). Tiene extensa solubilidad en aceite y grasa. Los productos de descomposición durante la combustión o fuego incluyen fosgeno, ácido hidrocloreídrico y monóxido de carbono.

Médico u otro profesional de la salud licenciado está definido como una persona cuyo alcance de práctica le permita legalmente proveer independientemente o delegársele la responsabilidad de proveer algunos o todos los servicios de cuidado de la salud requeridos por el párrafo (j) de la regla final, Vigilancia médica. El uso de esta frase está diseñado para aumentar la flexibilidad de la norma; la propuesta usó el término más restrictivo "médico." OSHA tiene la intención de que los patronos consideren la opinión de la junta de licencias estatal aplicable, la cual define el alcance de la práctica para los profesionales de la salud licenciados, cuando están determinando al provisor adecuado para suplir algunos o todos los servicios médicos requeridos por la norma. La nueva terminología reconoce que hay muchos servicios que pueden proveer los no-médicos, que algunos no-médicos tienen peritaje particular en el diagnóstico y tratamiento ocupacionalmente relacionado, y que el uso de estos provisos con frecuencia es un enfoque efectivo de costo y protector a la disposición del cuidado médico.

Área reglamentada significa un área demarcada por el patrono, donde la exposición de los empleados a concentraciones aerosuspendidas de CM excedan o pueda razonablemente esperarse que excedan ya sea al límite de promedio de tiempo ponderado de ocho horas o al límite de exposición a corto término. El fraseo de esta definición ha sido cambiado ligeramente del de la propuesta para claridad. Estos requisitos para área reglamentada están discutidos a continuación en relación al párrafo (e).

OSHA ha añadido una definición para *síntoma* a la regla final para aclarar lo que se quiere significar por ese término cuando se hace referencia a ello en el texto reglamentario. El CM tiene un amplio alcance de posibles efectos adversos a la salud. Esta definición aclara qué porción del alcance debiera ser considerado un síntoma para propósitos de esta norma. Los síntomas cubiertos incluirían indicios de efectos al sistema nervioso central, tal como jaquecas, desorientación, mareo, fatiga y alcance de atención disminuido; efectos cardíacos, tales como dolor en el pecho y cortedad de respiración; y efectos a la piel, tal como cuarteamiento, eritema o quemaduras de la piel.

Las definiciones de "Secretario auxiliar," "persona autorizada," "Director" y "Esta sección" son consistentes con los usos previos de OSHA de estos términos en otras normas de OSHA.

Boeing Company [Ex. 19-26] sugirió que se añadiera una definición para "área de trabajo" para evitar cualquier monitoreo innecesario en áreas que no contengan CM. OSHA no cree que esto sea necesario. Si no hay CM presente en un área, no se necesita realizar monitoreo para CM. Además, el enfoque de esta norma es la exposición de los empleados, según medida por el monitoreo personal y no localizaciones particulares.

Párrafo (c) Límites de exposición permisible

OSHA está promulgando un límite de exposición permisible (PEL), de promedio de tiempo ponderado (TWA) de ocho horas de 25 ppm y un límite de exposición a corto término (STEL) de 125 ppm

promediado durante 15 minutos, según propuesto. OSHA ha determinado, basado sobre la evidencia en el expediente, que la exposición ocupacional a CM en PEL TWA de ocho horas actual de 500 ppm presenta un riesgo significativo de daño material a la salud y particularmente de cáncer, a los empleados expuestos y que el cumplimiento con la nueva norma reducirá substancialmente ese riesgo. En combinación con el STEL, el PEL TWA de ocho horas y otras disposiciones de higiene industrial de la norma también protegerá a los empleados expuestos de los otros efectos a la salud causados por la exposición ocupacional a CM.

La base para el límite de exposición permisible de ocho horas está discutido anteriormente en la sección sobre Efectos a la salud y significado de riesgo, así como en el análisis económico. OSHA cree que el cumplimiento con el nuevo PEL TWA de ocho horas de 25 ppm es factible y necesario para proteger a los empleados expuestos de riesgo significativo de daño material a la salud.

OSHA ha recibido comentarios de un número de participantes a la reglamentación que sugieren que los PELs propuestos y por asociación, el nivel de acción, sean revisados. Los argumentos para revisar los PELs propuestos estuvieron basados sobre las interpretaciones del soporte científico para los PELs dados y la factibilidad de los PELs particulares en ciertas situaciones. Algunos comentaristas pensaron que el nivel actual de 500 ppm no provee la protección adecuada para los empleados y estuvieron de acuerdo en que el PEL debiera establecerse a 25 ppm [Ex. 19-15, 19-49]. Específicamente, Striptech International, Inc. [Ex. 19-15] declaró:

El estándar propuesto de 25 ppm de OSHA para CM no elimina substancialmente el riesgo significativo y es factible y definitivamente apropiado. Existe la tecnología para capacitar a las industrias que usan CM para cumplir o para usar métodos alternativos.

Sin embargo, un número de participantes en la reglamentación [Exs. 19-22, 19-23, 19-36, 19-38, Tr. 530, 9/24/92] sugirieron que OSHA establezca el PEL TWA de ocho horas bajo 25 ppm, porque ellos creen que el límite propuesto de 25 ppm no sería adecuadamente protector para los trabajadores. Por ejemplo, el UAW declaró que establecer un PEL de 25 ppm "permitirá demasiada exposición a cloruro de metileno, colocando así a los trabajadores en mayor riesgo, contrario a los requisitos de la Ley OSH" [Tr. 1869, 9/24/92]. UAW declaró que el límite propuesto "permitiría dos muertes por mil trabajadores," y por lo tanto sugirió establecer el PEL a 10 ppm, que la unión pensó que sería factible a través de controles de ingeniería y prácticas de trabajo especificados [Ex. 19-22, Tr. 1869, 9/24/92]. Scott Scheneider, en representación de IUE, también sugirió que "debido a que la evidencia de los efectos a la salud de exposiciones a bajo nivel" a CM, el PEL debiera bajarse a bajo 25 ppm [Ex. 19-38]. IUE y ACTWU ambos apoyaron la recomendación de UAW de 10 ppm [Tr. 530, 9/18/92, Tr. 1776, 9/24/92].

El Laborer's Safety and Health Fund of North America [Ex. 19-36] sugirió que la exposición de los trabajadores pudiera ser controlada al nivel más bajo factible, lo que es consistente con la posición de NIOSH. NIOSH recomendó "que la exposición ocupacional a cloruro de metileno, que es un carcinógeno ocupacional potencial y puede inducir a enfermedad cardíaca isquémica, sea reducida bajo el PEL propuesto al nivel más bajo factible" (Tr. 868, 9/21/94). OSHA está de acuerdo con estos

comentaristas en resta un riesgo significativo a 25 ppm, pero cree que este es el más bajo nivel para el cual OSHA puede actualmente documentar factibilidad a través de los grupos de aplicación e industrias afectados.

La justificación primaria de OSHA para la nueva norma es el riesgo de cáncer asociado con la exposición a CM. Algunos comentaristas declararon que la carcinogenicidad del CM no ha sido probada y por lo tanto, que la carcinogenicidad no debe ser la base para establecer el PEL [Exs. 19-18, 19-29, 19-31, 19-45]. En particular, Kodak [Ex.19-18] declaró que "no cree que los datos sobre humanos o animales demuestren la necesidad de establecer límites de exposición para cloruro de metileno a los niveles propuestos por OSHA para proteger adecuadamente la salud de los empleados."

El sr. Bixenman, en representación de Benco Sales, testificó [Tr. 2638, 10/16/92] "Y seguramente con nuestro nivel actual de tecnología, si el cloruro de metileno fuera un carcinógeno para humanos, pudiera establecerse sin duda con los casos actuales diagnosticados." También, la Air Transport Association declaró [Ex. 19-75]:

Los hallazgos limitados en relación a cáncer en ratones a altas dosis de CM es una justificación débil para la acción reglamentaria propuesta. Ninguno de nuestros miembros ha hallado síntomas de daño a la salud permanentes relacionados al uso de CM; mientras el uso en ciertas facilidades se remonta a al menos 30 años. No tenemos datos o experiencia que conecte la enfermedad cardíaca con el uso de CM.

Según discutido más extensamente en la sección de Avalúo de riesgo cuantitativo anterior, OSHA ha basado su avalúo de riesgo de cáncer por CM sobre la determinación (apoyada por NTP, EPA y otras agencias), de que hay clara evidencia de carcinogenicidad por CM en ratones y ratas. Aunque hay pocas sustancias para las cuales la clara evidencia de carcinogenicidad en roedores haya sido considerada irrelevante a humanos debido a la evidencia competente de los mecanismos de acción únicos a la especie probada, no existe tal evidencia para CM. De hecho, según discutido en la sección de Avalúo de riesgo cuantitativo, la evidencia mecanística añade al peso de la evidencia que sugiere que el CM también es carcinogénico en humanos.

El estimado de riesgo final de OSHA indica un riesgo de 7.5 muertes por mil trabajadores expuestos a CM a 50 ppm durante una vida de trabajo y un riesgo de 3.6 muertes por mil expuestos a CM a 25 ppm durante una vida de trabajo. OSHA ha determinado, usando avalúo de riesgo cuantitativo, que el riesgo estimado de desarrollar cáncer amerita el establecimiento de un PEL TWA de ocho horas a 25 ppm y un STEL de 15 minutos a 125 ppm; de hecho, en el PEL de 25 ppm, el riesgo residual excede grandemente a cualquier umbral de riesgo significativo, y sólo la falta de documentación de la factibilidad de los PELs más bajos a través de las industrias afectadas ha convencido a la Agencia a no reducir el PEL aún más a este tiempo.

OSHA disputa la contención del sr. Bixenman de que los "casos diagnosticados actuales" sean una precondition para establecer que una sustancia particular sea carcinogénica a humanos. Debido al índice de trasfondo natural de todos los cánceres, los estudios epidemiológicos de grupo son la única manera de analizar las relaciones causa-efecto. Según discutido en la sección de Avalúo de

riesgo cuantitativo, OSHA ha concluido que algunos de los estudios epidemiológicos disponibles sugieren una asociación positiva entre la exposición a CM y el cáncer humano y que no existen estudios epidemiológicos de suficiente poder para causar seria duda sobre tales conclusiones.

Varios comentaristas prefirieron un PEL de 50 ppm, lo que es en la actualidad el valor límite umbral de la ACGIH para CM, porque pensaron que un PEL de 25 ppm sería, o muy costoso de implantar o la tecnología para alcanzar tal nivel de control no estaría disponible [Exs. 19-2, 19-3, 19-12, 19-14, 19-15, 19-29, 19-31, 19-35, 19-37, 19-39, 19-48, 19-50, 19-56, 19-57]. Por ejemplo, Abbott Laboratories [Ex. 19-29], comentó que los procesos específicos de la industria farmacéutica "no pueden ser controlados a través de los controles de ingeniería convencionales." También, AMETEK [Ex. 19-12] declaró que: "Será difícil para muchas industrias alcanzar el nivel de 50 ppm y extremadamente difícil, si no imposible, para la mayoría, alcanzar el nivel de 25 ppm." Por lo tanto, este comentarista propuso "que OSHA establezca el PEL para cloruro de metileno a 50 ppm (TWA ocho horas) sin AL [nivel de acción] y deje el STEL en 125 ppm (15 minutos promediado), según originalmente escrito." AMETEK contendió que este enfoque combina los aspectos de ambas las guías de ACGIH y la norma propuesta de OSHA en una reglamentación que sería protectora de la salud de los trabajadores y económicamente factible para la industria." [Exs. 19-12].

Muchos otros comentaristas argumentaron en favor de un PEL de al menos 100 ppm [Exs. 19-1, 19-4, 19-10, 19-11, 19-16, 19-24, 19-47, 19-51, 19-52, 19-53, 19-54, 91-67, 19-75, 19-79, 98, 115-3, Tr. 397, 9/17/92, Tr. 2216, 10/14/92, Tr. 2627, 10/16/92, Tr. 2671, 10/16/92, Tr. 2702, 10/16/92]. Por ejemplo, Besway Systems, Inc., testificó [Tr. 397, 9/17/92]: "Nos gustaría ver un PEL para estas compañías de 200 ppm, lo que hemos podido mostrar que seguro y económicamente alcanzable en nuestra experiencia de mundo real. Creemos que el PEL máximo absoluto para nuestra industria debiera establecerse a 100 un promedio de tiempo pesado de ocho horas ..." También, Benco Sales [Tr. 2627, 10/16/92] declaró: "Creemos que los trabajadores americanos deben recibir mayor beneficio de la implantación de un nivel de exposición de 100 partes por millón, lo que es alcanzable y el subsiguiente cumplimiento con ese nivel." ChemDesign Corporation [Ex. 19-24] cree que "la drástica reducción en el límite de exposición no está justificada basado sobre la falta de datos creíbles de que este químico tenga el potencial de causar cáncer en humanos." Este comentarista por lo tanto, sugirió que el PEL sea "bajado por un factor de cinco a 100 partes por millón" [Ex. 19-24].

Otros comentaristas apoyaron una variedad de valores PEL. Uno sugirió que un PEL más bajo fuera faseado, con 75 ppm por dos años, 50 ppm por dos años y finalmente 30 ppm [Ex. 19-20]. El razonamiento detrás de esta sugerencia fue que, durante este período, las opciones alternativas para mejor ajustarse a las operaciones específicas pudieran ser evaluadas e implantadas y proveerse bastante tiempo para juntar los fondos necesarios para implantar el sistema entero [Ex. 19-20]. OSHA sostiene, sin embargo, que los tipos de controles de ingeniería requeridos bajo esta norma son relativamente simples y que hacer adaptaciones para 75 ppm y luego para 50 y luego para 30 ppm es probable que sea más costoso en tiempo y dinero que hacer adaptaciones para 25 ppm inicialmente. El faseo sugerido también sería administrativamente cargoso para los patronos, que estarían sujetos a los requisitos cambiantes de OSHA, sin ninguna ventaja clara en reducir los costos de cumplimiento. Además, si OSHA permitiera tal período de faseo, los trabajadores estarían expuestos a CM a niveles

más altos que lo que ocurriría si OSHA no requiriera un período de faseo. Por lo tanto, la Agencia no ve ventaja alguna en usar el enfoque de faseo descrito. Más aún, la Agencia señala que las agendas para cumplimiento con las disposiciones de la norma, incluyendo la implantación de los controles de ingeniería, han sido adaptados al tamaño de los establecimientos, para dar a todos los patronos una cantidad de tiempo razonable para hacer acopio de recursos y la información necesaria para cumplir con esta reglamentación. Véase la discusión de las fechas de comienzo más adelante en este documento.

Smith Fiberglass Products, Inc. sugirió que el PEL debiera permanecer a 500 ppm porque no hay evidencia de cáncer humano al presente PEL y STEL, ya que "los estudios con ratas y ratones muestran que sólo una seria sobre dosis muy sobre el presente STEL puede causar efectos carcinogénicos." [Ex. 19-82]. Otro comentarista [Ex. 19-86], declaró que "El PEL actual de 500 partes por millón (ppm) no es lo suficientemente protector de los empleados basados sobre los datos toxicológicos desarrollados desde que el PEL fuera establecido." Este comentarista, por lo tanto, sugiere que el PEL debe ser más bajo de 500 ppm pero más alto de 25 ppm (sin especificar valor). Según discutido anteriormente, sin embargo, OSHA ha determinado que la exposición a CM sobre 25 ppm presenta riesgos significativo de cáncer y que es factible para proteger a los empleados afectados de esos riesgos (véase la sección de Riesgo significativo de este preámbulo).

Un número de comentaristas trató la disponibilidad de los substitutos apropiados para CM en su preocupación sobre factibilidad [véase, e.g., Exs. 19-6, 19-8, 19-37, 19-43, 19-55, 19-74, 19-84, 115-3; Tr. 1712-13, 9/24/92; Tr. 2636-38, 10/16/92]. La substitución es con frecuencia un medio válido de controlar las exposiciones a un químico particularmente peligroso cuando hay disponible uno menos peligroso que puede ser usado para realizar una función similar. En particular, algunos comentaristas declararon que no hay substitutos viables para los productos de CM usados para realizar tareas particulares. Estos participantes arguyeron que las compañías no quedarían fuera del negocio debido a que no pudieran cumplir con la norma final en un modo factible [Exs. 19-6 y 19-8]. Además, un comentarista [Ex. 19-8] expresó preocupación porque los productos substitutos presentarían riesgo de fuego. La National Tank Truck Carriers, Inc. testificó [Tr. 17-12, 9/24/92]:

Una compañía que discontinuó el uso de cloruro de metileno halló necesario suplementar el sustituto de cloruro de metileno con acetona y tolueno aún más peligrosos para remover los residuos de los transportes y envases y dar servicio apropiado a la industria proveyendo transportes limpios.

OSHA ha determinado que para todos los grupos de aplicación, el cumplimiento con esta reglamentación puede generalmente ser alcanzado mediante el uso de controles de ingeniería y prácticas de trabajo. El Análisis económico final de la Agencia estimó el costo de cumplimiento asumiendo que casi todas las firmas continuarían usando CM y que sólo una pequeña fracción de las firmas substituirían para CM. OSHA está de acuerdo en que, en un establecimiento individual, el uso potencial de substitución como un medio de control debe ser evaluado cuidadosamente para garantizar que la magnitud del riesgo presentado no sea igual o mayor como resultado de la substitución. Para algunas aplicaciones descritas en esta reglamentación, hay disponibles muchos substitutos de MC que no presentan riesgos aumentados a la salud o seguridad. En general, sin embargo, OSHA ha basado

sus hallazgos de factibilidad no sobre la capacidad de las compañías en los sectores afectados para substituir CM, sino sobre su capacidad para implantar controles de ingeniería y prácticas de trabajo convencionales.

Además del PEL TWA de ocho horas, OSHA está promulgando un límite de exposición a corto término (STEL) de 125 ppm, medido durante un período de 15 minutos, para proteger a los empleados de la toxicidad aguda de CM y sus metabolitos. La toxicidad aguda del CM está caracterizada principalmente por los efectos al CNS, tal como alerta y coordinación disminuidos, jaqueca y mareos, lo que puede llevar, a su vez, a accidentes en el trabajo, así como daño material a la salud. La ausencia de un STEL significaría que los empleados pudieran estar expuestos hasta a 800 ppm por 15 minutos. Tales niveles están claramente asociados con efectos al sistema nervioso central.

El CM también es metabolizado a monóxido de carbono (CO). El CO producido de exposición a CM tiene el mismo efecto tóxico en el cuerpo que la exposición directa a CO. El principal efecto tóxico del CO es la reducción de la capacidad de la sangre para cargar oxígeno a los tejidos del cuerpo.

En el cuerpo, el monóxido de carbono es convertido a carboxihemoglobina. Los niveles de trasfondo de carboxihemoglobina en la población no fumadora de EEUU varía de aproximadamente 0.5% a 2.0%. La carboxihemoglobina en fumadores varía de aproximadamente 3% a 10%. La carga corporal adicional de CO (carboxihemoglobina), debida a CM o exposición directa a CO pueden tener efectos adversos a la salud sobre los individuos afectados. Por ejemplo, la exposición a niveles relativamente bajos de monóxido de carbono (por ejemplo, niveles que aumenten la carboxihemoglobina en 2%), redujo el tiempo para la angina en pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente expuestos a niveles ocupacionales de CO [Ex. 21-93]. La exposición de las mujeres embarazadas a CO se ha mostrado que produce efectos adversos a la salud en el feto en desarrollo. Los trabajadores con anemia u otras anormalidades de la sangre pueden estar en riesgo aumentado de daño material a la salud debido a la capacidad ya disminuida de cargar oxígeno.

Los efectos cardíacos mediados por monóxido de carbono de la exposición a CM son una preocupación particular en el escenario ocupacional porque una fracción significativa de la población trabajadora de EEUU (algunos investigadores estiman 30% de la población de EEUU), tiene enfermedad cardíaca silente o sintomática. NIOSH ha expresado preocupación de que el STEL propuesto por OSHA no es suficientemente bajo para proteger a los trabajadores de los efectos adversos al sistema nervioso central y los efectos cardíacos del CM.

Además de reducir los riesgos de los efectos cardíacos y CNS, el STEL también mejorará la protección de los empleados de la carcinogénesis inducida por CM, reduciendo la exposición total a CM y limitando el metabolismo de CM mediante el pasaje GST (el proceso metabólico carcinogénico putativo). La evidencia metabólica sugiere que el pasaje GST produce cantidades mayores que proporcionales del metabolito carcinogénico putativo cuando las concentraciones de CM alcanzan niveles de alrededor de 100 ppm. Por esta razón, es importante limitar las exposiciones de alta

concentración y corta duración a CM. Así, el STEL reducirá los riesgos relacionados con la exposición a CM. Así, el STEL reducirá los riesgos relacionados con exposición de los efectos agudos al CNS, los episodios de carboxihemoglobinemia y cáncer.

Otra ventaja en requerir un STEL es que enfoca la atención sobre las fuentes de exposición a CM en el lugar de trabajo. Los principios de higiene industrial general establecen que un proceso bien controlado debe tener picos no más altos que cinco veces el TWA de ocho horas. La medición de las exposiciones STEL pueden indicar fuentes punto que tengan emisiones inaceptablemente altas de CM y ayudan al patrono a fijarse en esos procesos para corrección. Esto puede ser un mecanismo eficiente para concentrar los recursos de higiene industrial en aquellas fuentes de emisión que, al estar controladas, reducirán la exposición total de los empleados a CM.

Además, ha establecido que "si de hecho un STEL redujera un riesgo a la salud significativo y es factible de implantar, entonces la Ley OSH [sección 6(b)(5)] compele a la agencia a adoptarlo, cerrando avenidas alternativas para el mismo resultado." (énfasis en el original) *Public Citizen Health Research v. Tyson*, 796 F.2d 1479, 1505 (D.C. Cir. 1986) (Ethylene Oxide). Véase también *Building and Construction Trades Department, AFL-CIO v. Brock*, 838 F.2d 1258, 1271 (D.C. Cir. 1988) (Asbestos).

En resumen, muchos comentaristas cuestionaron la necesidad de un PEL reducido, de un PEL de 25 ppm y por la combinación particular de un PEL TWA de ocho horas-STEL propuesto por OSHA, citando preocupaciones sobre la factibilidad de estos límites y la capacidad de las compañías para identificar los controles y/o substitutos para cumplir con ellos. Sin embargo, según discutido en el análisis económico final, OSHA ha determinado que es tecnológica y económicamente factible para las facilidades en todos los sectores afectado cumplir con la regla final. En casi todos los casos, las compañías podrán usar controles de ingeniería y prácticas de trabajo convencionales para reducir la exposición de sus empleados a estos niveles. Además, muchos empleados hallarán que la sustitución es un enfoque viable para eliminar el riesgo significativo presentado a los trabajadores por el CM. Según señaló el análisis económico, muchas firmas de las industrias cubiertas ya han sustituido el CM y han disfrutado de considerable disminución de costos en el proceso. Finalmente, es importante no perder de vista las razones para reglamentar CM en primer lugar: esta sustancia presenta un riesgo significativo de cáncer, sistema nervioso central e irritación sensorial a un cuarto de millón de trabajadores que manufacturan, formulan, usan o transportan esta sustancia en el lugar de trabajo.

Según demuestran la secciones de Avalúo de riesgo cuantitativo y Significado de riesgo, el riesgo de cáncer restante en el PEL TWA de ocho horas de 25 ppm es claramente de gran preocupación, en que excede al nivel de 1/1000 indicado por el Tribunal Supremo como claramente significativo. OSHA, por lo tanto, exhorta a los patronos a reducir aún más las exposiciones a CM de sus empleados siempre que sea factible hacerlo. Debido a que el riesgo residual restante a 25 ppm es grande, la Agencia tiene la intención de recopilar datos e información sobre la factibilidad de reducir el PEL TWA para reducir el riesgo significativo restante en una futura acción reglamentaria. La prioridad asignada a cualquier actividad de reglamentación futura depende en gran medida de los niveles de exposición

prevalecientes, factibilidad, avances científicos y otra información, al tiempo en que OSHA considere propuestas subsiguientes; a la extensión en que los niveles prevalecientes estén significativamente bajo 25 ppm, la necesidad de propuestas subsiguientes será disminuida.

Párrafo (d) Monitoreo de exposición

El párrafo (d) discute los requisitos de monitoreo de exposición de empleados para los lugares de trabajo donde los empleados estén expuestos a CM. Según discutido en el preámbulo a la regla propuesta (57 FR 57118-20), OSHA requiere monitoreo de los empleados para facilitar el cumplimiento con los PELs. Como asunto general, el monitoreo de exposición de la exposición de los empleados a sustancias tóxicas es una herramienta de manejo de riesgo bien reconocida y aceptada. Las disposiciones de monitoreo de la norma final de CM son consistentes con las disposiciones de monitoreo de otras normas de OSHA. La sección 6(b)(7) de la Ley OSH, la cual discute los requisitos de reglamentación para químicos peligrosos, requiere normas de salud que incluyan disposiciones para monitorear la exposición de los empleados. En la regla final, las disposiciones de monitoreo de exposición han sido reorganizados y reescritos para mejorar su claridad y legibilidad. La substancia de los requisitos es esencialmente la misma, con pocas excepciones señaladas a continuación.

Las disposiciones del párrafo propuesto (d) obtuvieron cantidad considerable de comentario y testimonio. Varios participantes en la reglamentación [Ex. 19-57; Tr. 249, 9/17/92; Tr. 249, 9/17/92; Tr. 1711, 9/24/92], declararon que los requisitos propuestos para el monitoreo de exposición impondría cargas económicas excesivas sobre los patronos (e.g., decapadores de pintura, limpiadores de tanques). Sin embargo, en la regla final, OSHA ha estructurado los requisitos de monitoreo de exposición para minimizar la carga para los patronos cuyos empleados tengan exposiciones más bajas y para lugares de trabajo donde los grupos de empleados tengan exposiciones similares. Ultimamente, sin embargo, la Agencia ha determinado que es esencial a la protección de los empleados expuestos que los niveles de exposición sean cuantificados para seleccionar e implantar las medidas apropiadas para reducir las exposiciones de los empleados a CM.

El expediente de reglametrnación general apoya la necesidad de monitoreo de exposición para verificar los niveles de exposición con el propósito de designar las medidas de protección adecuadas para los empleados. Además, la evidencia en el expediente indica que los requisitos de monitoreo de exposición son económica y tecnológicamente factibles para las firmas en todos los sectores afectados de de la industria. (Véase la discusión en el Análisis económico final [Ex. 129].)

El párrafo (d)(1) establece los requisitos generales que aplican a todas las disposiciones de monitoreo. El párrafo (d)(1)(i) establece que los patronos deben caracterizar la exposición a CM de cada empleado. Los patronos pueden elegir una de dos maneras de determinar el nivel de exposición del empleado. Primero, el patrono puede tomar una muestra de aire personal en la zona de respiración de cada empleado afectado. Este enfoque es el método más preciso de monitorear la exposición porque

permite que se verifique individualmente la exposición de cada empleado. Sin embargo, OSHA reconoce que este enfoque puede ser cargoso para los patronos con muchos empleados. Por lo tanto, el párrafo (d)(1)(ii) permite a los patronos establecer un esquema de monitoreo representativo.

Bajo esta opción, una muestra de aire personal de la zona de respiración puede ser considerada representativa de la exposición TWA de ocho horas o STEL si se cumplen las siguientes condiciones: Primero, el empleado muestreado debe ser el empleado con mayor probabilidad de tener la más alta exposición entre los empleados incluidos en el grupo que esté siendo representado por la muestra. Segundo, si el patrono desea una muestra tomada de un empleado en un trabajo dado en un turno para representar la exposición de otro empleado en la misma clasificación de trabajo en otro turno, el patrono debe muestrear al menos a un empleado en cada clasificación de trabajo en cada área de trabajo durante cada turno de trabajo. El párrafo (d)(1)(ii) también contiene una excepción bajo la cual una muestra personal de zona de respiración tomada de un empleado en una clasificación de trabajo en un área de trabajo dada y en un turno particular considerada representativa de la exposición de los empleados en otros turnos, donde el patrono documente que las tareas y condiciones en el lugar de trabajo son similares para todos los empleados cuyas exposiciones estén representadas.

La disposición para muestreo representativo, que es muy similar a la disposición correspondiente de la regla propuesta, elimina el monitoreo innecesario y así mejora adicionalmente la efectividad de costo de la norma. En un cambio de la propuesta, la norma final también permite a los patronos usar monitoreo representativo para cumplir con el requisito de monitoreo inicial de la norma. OSHA cree que el monitoreo inicial representativo es apropiado en aquellos casos donde el patrono pueda determinar precisamente cuáles empleados tienen probabilidad de tener exposiciones similares.

La precisión de los métodos usados para realizar monitoreo está discutida bajo el párrafo (d)(1)(iii). Para monitorear concentraciones aerosuspendidas sobre el PEL TWA de ocho horas, los resultados deben ser precisos dentro de más o menos 25% a un nivel de confiabilidad de 95%. Donde las concentraciones sobre el nivel de acción pero en, o bajo el PEL, la precisión debe estar dentro de más o menos 35% a un nivel de confiabilidad de 95%.

Al presente hay medios de medición disponibles, que pueden detectar CM dentro de esos límites. Un método tal es el método 80 de OSHA, que tiene un límite de detección de 0.201 ppm. OSHA tiene disponible copias de este método, y puede bajarse del sitio OSHA's World Wide Web en la Internet en "<http://www.osha.gov/>." El muestreo y análisis puede ser realizado mediante instrumentos de lectura directa, sistemas de monitoreo continuo de tiempo real, dosímetros pasivos u otros métodos que cumplan con los requisitos de exactitud y precisión de la norma bajo las condiciones particulares que existan en el sitio de trabajo del patrono.

El párrafo (d)(2) requiere a los patronos hacer una determinación inicial de la exposición de los empleados afectados a CM. OSHA anticipa que la mayoría de los patronos necesitarán realizar monitoreo para caracterizar la exposición del empleado y ha adaptado la norma de conformidad. La norma permite a los patronos caracterizar las exposiciones de sus empleados usando otros medios, siempre que puedan cumplir con los requisitos para tales otros medios presentados en la norma. Por

ejemplo, según discutido anteriormente, alguno patronos pueden tener datos objetivos que establezcan que los empleados no estarán expuestos sobre el nivel de acción o el STEL bajo circunstancias razonablemente previsibles. Algunos patronos generan tales datos por sí mismos, mientras que otros confían en la información provista por el manufacturero o suplidor. De conformidad, el párrafo (d)(2)(i) dispone que los patronos pueden basarse sobre datos objetivos en ciertas circunstancias, en lugar realizar monitoreo inicial. Los datos objetivos deben representar las más altas exposiciones con probabilidad de ocurrir bajo condiciones razonablemente previsibles de procesado, uso o manejo en el lugar de trabajo y el patrono debe documentar los datos objetivos sobre los cuales se confía (ver el párrafo (m)). Esta disposición corresponde al párrafo propuesto (a)(2), que fue el tema de varios comentarios [Exs. 19-14, 19-31, 19-57].

Occidental Chemicals testificó [Tr.2010 y 2023, 10/14/92] que OSHA debe expandir la exención de datos objetivos propuesta, de modo que las mezclas con menos de uno por ciento de CM sería excluidas del alcance de la norma de CM. La Norma de comunicación de riesgos (HCS), discute las composiciones de mezclas para propósitos de identificar aquellos constituyentes y concentraciones que impartan sus características peligrosas a la mezcla si están presentes en concentraciones de más de una décima parte de uno por ciento o pueda ser liberado en concentraciones que excedan a un PEL existente. Esto es un requisito mucho más protector que el sugerido por Occidental y la Agencia cree que sería inapropiado disminuir las protecciones provistas a los empleados bajo la HCS en la norma de sustancia específica de CM. Por lo tanto, OSHA no ha hecho el cambio sugerido.

Además, OSHA reconoce que sería irrazonable requerir monitoreo inicial bajo esta norma donde los patronos ya hayan realizado el monitoreo necesario para caracterizar la exposición de los empleados. El párrafo (d)(2)(ii) permite a los patronos que hayan monitoreado las exposiciones de sus empleados a CM dentro del año antes del 10 de abril de 1997 y que el monitoreo cumpla con los requisitos de precisión y otros requisitos para monitoreo contenidos en la regla final, para designar tales resultados de monitoreo como suficiente en lugar de realizar el monitoreo inicial.

Dow Chemical Co. [Ex. 19-31] comentó que OSHA debiera permitir los datos de monitoreo recopilados en tanto como dos años antes de la fecha de vigencia. La Agencia cree que los datos de más de un año sería improbable que proveyeran una base confiable para caracterizar la exposición de los empleados, porque las condiciones del lugar de trabajo pueden bien haber cambiado desde que los datos fueran recopilados. De conformidad, la Agencia no ha hecho el cambio sugerido.

Discutiendo el punto, Scott Schneider de la International Union of Electronic, Electrical, Salaried Machine and Furniture Workers (IUE), testificó [Tr. 531, 9/18/92] como sigue:

Aunque apoyamos los requisitos para el monitoreo de exposición que fueron propuestos, tenemos reservas sobre la sección (d)(2)(ii) en relación al uso de "resultados de monitoreo anteriores" para satisfacer los requisitos de monitoreo inicial. OSHA debe especificar exactamente qué requisitos deben cumplir los datos, en términos de calidad y cantidad. De otro modo, sería un medio de escape para que las compañías evitaran el monitoreo.

La International Brotherhood of Painters & Allied Trades (IBPAT) estuvo de acuerdo con el sr. Schneider; la unión estableció que el uso de "datos de monitoreo histórico para caracterizar las

exposiciones para procesos similares * * * pueden llevar a estimados erróneos de las exposiciones actuales" [Ex. 19-23]. OSHA cree que las preocupaciones de estos comentaristas han sido discutidas en la regla final, porque para ser aceptable bajo la norma, cualesquiera datos de exposición recopilados deben cumplir con los requisitos analíticos, de muestreo y otros requisitos especificados para el monitoreo inicial.

Un número de comentaristas discutió la aplicación de los requisitos de monitoreo en construcción [Ex. 19-23; Tr. 544-45, 9/18/92; Tr. 814-17, 9/21/92; and Tr. 1377-80, 9/23/92]. OSHA está de acuerdo en que las condiciones en los sitios de construcción con frecuencia presentan problemas de higiene industrial y monitoreo especiales, particularmente ya que el trabajo puede ser completado antes de que los resultados del muestreo tomados mediante métodos de monitoreo personal convencional hayan sido devueltos del laboratorio. Por ejemplo, IBPAT [Ex. 19-23] señaló a la variabilidad de exposición que tipifica los sitios de construcción, señalando que el tiempo, una fuerza de trabajo muy transitoria y otros factores con frecuencia complican la caracterización precisa de las exposiciones de trabajo. OSHA's Advisory Committee for Construction Safety and Health (ACCSH) y otros participantes sugirieron que OSHA permita el uso de instrumentos de lectura directa para tratar este problema [ACCSH Tr. 100-103, 7/28/92; Workgroup report, pp. 3-4; Tr. 814-818, 9/21/92; Tr. 1377-1382, 9/23/92].

En respuesta a estos comentarios, la regla final ha sido revisada para permitir el uso de tales instrumentos donde los empleados estén expuestos a CM menos de 30 días dentro de un año dado. Esto significa que los patronos de la construcción que estén envueltos en proyectos de construcción a corto término podrán usar estos instrumentos para caracterizar las exposiciones a CM de sus empleados. El párrafo (d)(2)(iii), que discute los lugares de trabajo o las operaciones de trabajo transitorios donde los empleados estén expuestos en menos de 30 días al año, permite a los patronos el uso de instrumentos de lectura directa, tales como detectores de tubo para estimar la exposición y determinar qué medidas de protección proveer a sus empleados expuestos a CM. Aunque estas simples herramientas de medición con frecuencia no cumplen con los requisitos de los otros métodos de monitoreo, tienen la ventaja de los resultados inmediatos y así permiten a los patronos proveer protección inmediatamente. OSHA cree que esta disposición responde a los comentarios discutidos anteriormente y representa una solución efectiva a un difícil problema de protección a los trabajadores.

El párrafo (d)(3) discute el monitoreo periódico. La Tabla X-1, a continuación, que corresponde a la Tabla 1 del párrafo (d)(3) muestra varios escenarios de monitoreo posibles bajo los requisitos de monitoreo periódico de la regla final. Cuando la determinación inicial muestra que las exposiciones de los empleados están en o sobre el nivel de acción o sobre el STEL, al patrono se requiere establecer un programa de monitoreo periódico. El monitoreo de TWA de ocho horas debe hacerse cada tres meses si la determinación inicial o el monitoreo subsiguiente muestra que los resultados están sobre el PEL TWA de ocho horas o el STEL, respectivamente. Si dos resultados consecutivos subsiguientes de monitoreo tomados con al menos siete días de diferencia muestran que las exposiciones han disminuido a o bajo el PEL TWA de ocho horas, pero sobre el nivel de acción, la frecuencia puede ser disminuida a cada seis meses. El monitoreo TWA de ocho horas puede ser terminado cuando dos resultados de monitoreo consecutivos tomados con al menos siete días de diferencia muestren que las

exposiciones están bajo el nivel de acción. El monitoreo del STEL puede ser terminado cuando dos resultados de monitoreo consecutivos tomados con al menos siete días de diferencia muestren que las exposiciones están en o bajo el STEL. (Véase la nota al párrafo (d)(3)).

Hay seis posibles escenarios de determinación inicial de exposición, o combinaciones de TWA de ocho horas y exposiciones a corto término, que determinan la frecuencia del monitoreo requerido. La Tabla X-1, a continuación, muestra estos seis escenarios de exposición, junto con sus frecuencias de monitoreo. Según mostrado por la Tabla X-1, la activación del nivel de acción determina grandemente si los patronos deban monitorear la exposición de los empleados a CM. La única excepción es el escenario en el cual las exposiciones de TWA de ocho horas esté bajo el nivel de acción y las exposiciones a corto término estén bajo el STEL. En este caso, exceder al STEL obliga a los patronos a monitorear las exposiciones a corto término cuatro veces al año en aquellas localizaciones de trabajo donde el STEL sea excedido, pero a los patronos no se requiere monitorear las exposiciones TWA de ocho horas en esas localizaciones de trabajo.

TABLA X-1 Seis escenarios de determinación de exposición y sus frecuencias de monitoreo asociadas

Escenario de exposición	Actividad de monitoreo requerida
Bajo el nivel de acción y en o bajo el STEL.....	No se requiere monitoreo de TWA o STEL
Bajo el nivel de acción y sobre el STEL.....	No se requiere monitoreo de TWA de 8 horas, monitorear las exposiciones STEL cada tres meses
En o bajo el nivel de acción, en o bajo el TWA, y en o bajo el STEL..	Monitorear las exposiciones TWA de 8 horas cada 6 meses
En o bajo el nivel de acción, en o bajo el TWA y sobre el STEL.....	Monitorear las exposiciones TWA cada 6 meses y monitorear las exposiciones STEL cada 3 meses
Sobre el TWA y en o bajo el STEL.....	Monitorear las exposiciones TWA cada 3 meses
Sobre el TWA y sobre el STEL.....	Monitorear las exposiciones TWA y las exposiciones STEL cada 3 meses

Varios comentaristas declararon que la propuesta requería monitoreo requerido frecuente innecesario [Exs. 19-25, 19-26, 19-28, 19-30, 19-31 y 19-57]. Algunos comentaristas [Exs. 19-30, 19-31] dijeron que la frecuencia de monitoreo debe ser la misma que en la norma de benceno (29 CFR 1910.1028(e)(3)), ya que el monitoreo frecuente no hace nada para reducir o controlar las exposiciones. La norma de benceno requiere monitoreo al menos cada seis meses si las exposiciones de los empleados exceden al TWA de ocho horas, al menos cada año si la exposición está en o bajo el nivel de acción pero en o bajo el TWA de ocho horas, "según sea necesario" para evaluar las exposiciones a corto término. OSHA cree que la exposición es altamente variable debido a la volatilidad de la sustancia (presión de vapor = 350 mmHg a 20 C, comparado con vapor de presión para benceno de 75 mmHg a la misma temperatura) y el modo que es comúnmente usado (e.g. en aplicaciones manuales), y que reducir la frecuencia del monitoreo de exposición pudiera, por lo tanto, resultar en protección inadecuada a los empleados. La frecuencia del monitoreo requerido por las normas de OSHA tales como Oxido de etileno (29 CFR 1910.1047) y es suficiente para caracterizar la exposición de los empleados y para evaluar la efectividad de las estrategias de control de exposición.

El Advisory Committee on Construction Safety and Health sugirió que OSHA active el monitoreo de exposición por la frecuencia de uso, así como el nivel de exposición. OSHA cree, sin embargo, que la magnitud de la exposición de un empleado es el determinante apropiado de la frecuencia de monitoreo (y la selección de las medidas protectoras basado sobre los resultados de ese monitoreo), porque es la dosis acumulativa de CM, no la frecuencia de uso, lo que determina el significado del riesgo al cual está expuesto el empleado. Por lo tanto, la Agencia no ha hecho el cambio sugerido.

La Polyurethane Foam Association (PFA) [Ex. 19-39] cuestionó la necesidad de requerir el monitoreo de exposición al nivel de acción. De conformidad con la PFA [Ex 19-39], "Un nivel de acción de 12.5 ppm requeriría que los trabajadores fueran monitoreado a un nivel que sólo tiene un riesgo de salud remoto asociado con ello. Los costos de tal monitoreo, sin embargo, sería significativo." OSHA está en fuerte desacuerdo con el análisis de PFA del significado de riesgo restante al nivel de acción. Según discutido en las secciones de Significado de riesgo y Análisis económico de este preámbulo, sólo la factibilidad ha constreñido a la Agencia de reducir el PEL TWA de ocho horas en la regla final a niveles bajo el nivel de acción, porque aún a 10 ppm, el riesgo restante es significativo. Esto es, un empleado expuesto a una concentración de CM de 10 ppm como un TWA de ocho horas durante una vida de trabajo, aún estaría en riesgo significativo de morir de cáncer inducido por CM.

Bajo el párrafo (d)(4)(i), a los patronos se requiere realizar monitoreo adicional cuando las condiciones en el lugar de trabajo cambian o hay indicio de que la exposición de los empleados pueda haber aumentado. El párrafo (d)(4)(ii) requiere que, donde el monitoreo de exposición se lleve a cabo debido a derrame, escape, rotura o disfunción de equipo, el patrono debe realizar la limpieza de CM y realizar reparaciones y luego monitorear los niveles de CM. Los cambios a que se hace referencia en estas disposiciones deben incluir cambios deliberados, tal como un cambio de proceso o producción, o cambios inesperados, tal como una fuga, rotura o descomposición. En el caso de esto último, el patrono debe realizar monitoreo después de tomar cualquier acción inmediata requerida para limpiar o reparar el equipo o la fuente de exposición. OSHA reconoce que tales ocurrencias pueden resultar en exposiciones muy altas. Varios participantes en la reglamentación [Ex. 19-31, 19-57, Tr. 2035, 10/14/92], declararon que remonitorear no es necesario después de un derrame o escape, ya que el CM tiene alta presión de vapor, no habría CM residual visible ni oportunidad de exposición significativa. Sin embargo, OSHA cree que tal remonitoreo es un modo apropiado de verificar si se ha instituido métodos correctivos apropiados y la magnitud de la exposición del empleado ha cambiado significativamente como resultado del escape o derrame.

A los empleados ha de notificarse por escrito de los resultados del monitoreo de exposición bajo el párrafo (d)(5). Esto ha de hacerse dentro de 15 días laborables del tiempo en que el patrono reciba los resultados y puede hacerse ya sea individualmente o mediante correo. Cuando los resultados muestren que el PEL TWA de ocho horas o el STEL han sido excedidos, el patrono debe notificar a los empleados de las medidas correctivas que estén siendo tomadas y la agenda para completar la acción. Esta disposición es efectivamente idéntica a la disposición correspondiente en la regla propuesta.

Un comentarista [Ex. 19-49], argumentó que 15 días laborables no es tiempo suficiente para desarrollar acciones correctivas, especialmente donde haya envueltos controles de ingeniería. OSHA cree que este comentario malinterpreta el requisito, el cual meramente establece que a los patronos se requiere que "describa la acción correctiva tomada * * * y la agenda para completar esta acción." La Agencia cree que 15 días laborables es tiempo adecuado para que el patrono haga un avalúo preliminar que incluya los pasos inmediatos tomados para reducir la exposición de los empleados, tal como la utilización de respiradores purificadores de aire y el plan del patrono para implantar controles y/o prácticas de trabajo permanentes. Este requisito es necesario para garantizar a los empleados que el patrono está haciendo los esfuerzos para proveerles de un ambiente seguro y salubre, de acuerdo con la sección 8(c)(3) de la Ley OSH. OSHA esperaría que los patronos actualicen la notificación cuando se haga planes de controles permanentes.

Los empleados o sus representantes designados son provistos por el párrafo (d)(6) de la oportunidad de observar cualquier monitoreo de la exposición de los empleados ACM requerido. Esta disposición está requerida por la sección 8(c)(3) de la Ley (29 U.S.C. 657 (c)(3)). Fue relocalizado en el párrafo (d)(6) de la regla final del párrafo (l) propuesto para consolidar todos los requisitos del monitoreo de exposición en un sólo lugar. El observador, ya sea un empleado o un representante designado, debe ser provisto (sin costo al observador), de cualquier ropa o equipo de protección personal que se requiere usar por los empleados que trabajen en el área que esté siendo monitoreada y debe cumplir adicionalmente con todos los otros procedimientos de seguridad y salud aplicable. Estas disposiciones de la regla final son idénticas a las de la regla propuesta.

Según señalado anteriormente, OSHA recibió un número de comentarios sobre las disposiciones de monitoreo propuesta en la NPRM. Por ejemplo, Occidental Chemical Corporation pidió que OSHA considere usar lo que ellos llamaron "avalúo de exposición" en vez de monitoreo, testificando [Tr. 2012 al 2013, 10/14/92] como sigue:

En vez de solo mirar al monitoreo que está en medio del proceso, el avalúo de exposición mira a la caracterización básica: ¿Qué es la caracterización de la fuerza de trabajo? ¿Qué es la caracterización del lugar de trabajo? ¿Qué es la caracterización de los contaminantes en el lugar de trabajo? Todo esto se sopesa junto; es una recopilación de información.

El próximo paso entonces, es interpretar esa información y determinar cuáles son los niveles de exposición, en qué categoría encajarían * * *. Si, a este punto y esto es solo un ejercicio basado sobre esa información se concluye que los niveles de exposición son inaceptables, se actúa. Se puede concluir que se tiene datos insuficientes y que se desearía monitorear. O puede concluirse que los datos son aceptables; en este caso se actuaría y cambiaría algo y volvería a pasar por el proceso. O en el caso que sean aceptables [las exposiciones de los empleados] * * * Se documentaría que es aceptable y luego reevaluaría con alguna frecuencia regular, digamos anualmente o algo parecido.

En respuesta a este comentario OSHA señaló que no hay nada en la norma que evite que los patronos conduzcan avalúos de exposición. Ciertamente, el hecho de que la norma final permita a los patronos usar datos objetivos y datos de exposición recientes [dentro del pasado año], son ambos ejemplos de las clases de evaluación hechas por los higienistas industriales que llevan a cabo avalúos de exposición. Un patrono incapaz de justificarse para las exclusiones de monitoreo inicial ofrecidos por la norma lógicamente darían el segundo paso en el proceso de avalúos de exposición: el

monitoreo directo de la exposición de los empleados a CM. Así, la regla final, lejos de interferir con el avalúo de la exposición, actualmente refleja este proceso y alienta a los patronos a dedicarse a tales avalúos.

Párrafo (e) Áreas reglamentadas

El párrafo (e)(1) requiere a los patronos establecer áreas reglamentadas siempre que la exposición de un empleado a concentraciones aerosuspendidas de CM excedan o pueda razonablemente esperarse que excedan a al PEL TWA de ocho horas, o al STEL. Este cambio cambió ligeramente de la propuesta para aclarar que OSHA está preocupada por las exposiciones de los empleados que pueda razonablemente anticiparse que excedan a uno de los PELs, en vez de exposiciones excesivas que "puedan" ocurrir. Las áreas reglamentadas pueden ser temporeras o permanentes, dependiendo de las características del lugar de trabajo dado. Tales áreas están requeridas por la norma para reducir las exposiciones de los empleados y para alertar a los empleados a que esas áreas en el lugar de trabajo que presentan el mayor peligro de exposiciones a CM.

El párrafo (e)(2) limita el acceso a las áreas reglamentadas a las personas autorizadas (un término que está definido en las definiciones del párrafo (b)). Esta disposición aplica a cuando el PEL TWA o el STEL sean excedidos. OSHA cree que el establecimiento de un área reglamentada ayudará a asegurar que los empleados estén al tanto de las áreas en el lugar de trabajo donde hay niveles de CM sobre el PEL TWA de ocho horas o el STEL. OSHA cree que las áreas reglamentadas son un medio efectivo de limitar los riesgos de altas exposiciones a sustancias que se sospecha que sean carcinogénicas a los humanos a tan pocos empleados como sea posible.

Los comentarios de Bristol-Myers Squibb [Ex. 19-14, sugieren que OSHA elimine el concepto de área reglamentada de la norma y lo sustituya por "clasificación de trabajo reglamentada" para trabajos que excedan al PEL y procedimientos que excedan al STEL. La razón del comentarista fue que puesto que las concentraciones aerosuspendidas son medidas mediante monitoreo personal y por clasificación, no tiene sentido definir un "área" de exposición. OSHA no está de acuerdo, por varias razones. Primero, en muchos lugares de trabajo, las áreas específicas, tales como estaciones de monitoreo de control de calidad, tanques de mezclado, estaciones de aserrado, cabinas de rociado, etc. se conoce que están asociados con altos niveles de CM sobre bases rutinarias y demarcar esas áreas protege a los empleados alertándolos al potencial para estas exposiciones en estas localizaciones. Segundo, es práctica de higiene industrial estándar usar monitoreo de área para identificar las áreas de exposiciones excepcionalmente altas, de modo que los empleados no autorizados puedan estar protegidos de la sobreexposición. Finalmente, OSHA no cree que el enfoque sugerido por Bristol-Myers tenga el mismo potencial para alertar a los empleados a la presencia de altas concentraciones aerosuspendidas que el de un área demarcada y por lo tanto, cree que el cambio sugerido no proveería protección equivalente de la sobreexposición.

El Laborer's Safety and Health Fund of North America [Tr. 1378-79, 9/23/92], testificó que en construcción, debiera establecerse un área reglamentada siempre que se use CM. Aunque hay muchos usos de CM en sitios de construcción que pudieran establecer un área reglamentada, también

hay disponibles controles de ingeniería (por ejemplo, ventilación portátil), los cuales pueden reducir las exposiciones de los empleados de modo que un área reglamentada sería innecesaria. OSHA cree que a los patronos no debiera requerirse establecer áreas reglamentadas a menos que los niveles de exposición potencial lo ameriten. La Agencia también cree que el patrono está en la mejor posición para determinar si las exposiciones de una aplicación de CM particular ameritará el establecimiento de un área reglamentada en un sitio de trabajo particular. El Advisory Committee on Construction Safety and Health también sugirió que el establecimiento de áreas reglamentadas pudiera sustituir algunos de los requisitos de monitoreo [Ex. 21-69]. Según discutido previamente, sin embargo, OSHA cree que los patronos y los empleados se benefician de saber cuáles sean las exposiciones a CM en un lugar de trabajo dado o en una asignación de trabajo específica. OSHA, por lo tanto, no ha revisado el requisito de la regla final para áreas reglamentadas en localizaciones donde las exposiciones excedan o pueda razonablemente esperarse que excedan a alguno o a ambos de los PELs.

La propuesta hubiera requerido que los patronos suplieran a los empleados que entraran a las áreas reglamentadas de la protección y garantiza su uso en tales áreas todo el tiempo. Varios comentaristas [Exs. 19-25, 19-31 y 19-49], argumentaron que el uso de respirador en tales áreas debiera estar requerido sólo si las exposiciones ocupacionales en tales áreas excede al PEL TWA de ocho horas o al STEL, o pudiera razonablemente esperarse que excediera a uno o a ambos de estos límites. OSHA está de acuerdo con estos comentaristas y ha revisado la regla final de conformidad. El párrafo (e)(3) establece que los patronos deben suplir un respirador a cada persona que entre a un área reglamentada, pero deberá requerir a todo empleado afectado usar el respirador sólo si las exposiciones a CM tienen la probabilidad de exceder al PEL TWA de ocho horas o al STEL. Así, no a todos los trabajadores en las áreas reglamentadas se les requerirá usar respiradores en las áreas reglamentadas en todo tiempo.

Por ejemplo, bajo la regla final, al patrono se le requeriría demarcar el área alrededor de la estación de trabajo del operador de aserrado en una planta de soplado de espuma como un área reglamentada en el tiempo en que el "pan" de espuma estuviera saliendo del túnel de corte. El patrono demarcaría el área porque reconoce, basado sobre los resultados de monitoreo para el operador, que esta estación de trabajo es una donde el PEL TWA de ocho horas es regularmente excedido durante las operaciones de soplado. Debido a la naturaleza intermitente de muchas operaciones de soplado de espuma, sin embargo, sólo sería necesario que el operador (u otros trabajadores que asistieran al operador), usara respirador cuando en la actualidad se estuviera soplando espuma. Este ejemplo asume que las operaciones de soplado de espuma son intermitentes y que las exposiciones de corte excedería a los PELs sólo durante el soplado de espuma, aunque este pudiera no ser el caso en todas las plantas ni en todo tiempo. En facilidades donde se sople espuma continuamente y el operador de aserrado esté estacionado al extremo del túnel durante el turno completo, con probabilidad se requeriría que se usara protección respiratoria en el área reglamentada en todo tiempo, porque las exposiciones excederían rutinariamente al PEL en el área.

Bajo el párrafo (e)(4) que ha sido añadido a la regla final, el patrono deberá garantizar que, dentro del área reglamentada, los empleados no se dediquen a actividades que no sean del trabajo, que pudieran aumentar la exposición dérmica u oral a CM. Esta disposición indica que tales actividades que no son de trabajo, tales como comer, beber, fumar, tomar medicamentos, aplicarse lociones o cosméticos o almacenar tales productos en áreas reglamentadas está prohibido. El párrafo propuesto (e)(4) ha sido promulgado como el párrafo (e)(6) de la regla final, según discutido a continuación.

Además, bajo el párrafo (e)(5), que ha sido añadido a la regla final, el patrono deberá asegurar que los empleados que estén usando respiradores no se ocupen en actividades (tales como tomar medicamentos o mascar goma o tabaco), que interfieran con el sello o la ejecución del respirador. El párrafo propuesto (e)(5) ha sido promulgado como (e)(7) en la regla final, según discutido a continuación.

Los párrafos (e)(4) y (e)(5) están basados sobre la respuesta al NPRM Issue 41 (56 FR 57043), lo que indicó que OSHA estaba considerando una disposición para prohibir actividades tales como comer, beber, fumar, etc. en áreas reglamentadas y pidió comentarios sobre este tema. Esta prohibición fue apoyada por algunos participantes en la reglamentación, porque los empleados tienen que estar al tanto en todo tiempo de que están trabajando en un área de alta exposición y debido a preocupaciones de salud. Entre otras cosas, ya que los respiradores en general (aunque no siempre), se requiere que sean usados en las áreas reglamentadas dedicarse a las actividades prohibidas mientras usan respirador pudiera interferir con el sello, colocación o ejecución del respirador. Más aún, en el caso de CM, fumar mientras se está expuesto a altas concentraciones de CM (tales como las prevalentes en las áreas reglamentadas), es particularmente peligroso porque el CM es metabolizado a CO en el cuerpo y lleva a carboxihemoglobinemia, una condición potencialmente amenazante a la vida para algunos individuos, e.g. aquellos con enfermedad cardíaca silenciosa o sintomática. Otras normas de salud de OSHA (e.g., asbesto, cadmio, óxido de etileno) han incluido prohibiciones similares y OSHA ha concluido, basado sobre las razones discutidas anteriormente y la experiencia de la Agencia con otras normas, que incluir estas disposiciones en la regla final de CM es apropiado.

OSHA ha ampliado el lenguaje y lo ha separado en dos disposiciones (párrafo (e)(4) y (e)(5) para diferenciar los tipos de actividades que generalmente no estarían permitidas en un área reglamentada y aquellas que pudieran interferir con el uso efectivo de la protección respiratoria. Esto es consistente con la intención de OSHA en esta regla de permitir el establecimiento de áreas reglamentadas, pero requerir el uso de respirador sólo cuando es probable que se exceda al PEL TWA de ocho horas o al STEL.

El párrafo (e)(6), que esencialmente permanece sin cambios de la disposición propuesta, requiere a los patronos demarcar sus áreas reglamentadas, pero no especifica cómo haya de hacerse esto siempre que los empleados estén al tanto de la localización del área y el acceso a ella sea así minimizado. Los factores que la Agencia cree que son apropiados para ser consideradas por los patronos al determinar cómo demarcar sus áreas incluyen la configuración del área, si el área reglamentada es permanente, la concentración aerosuspendida de CM presente en el área, el número

de empleados en áreas adyacentes y el período de tiempo que se espera que el área se espera que tenga niveles de exposición sobre el PEL o el STEL. Permitir que los patronos elijan cómo identificar y limitar el acceso a las áreas reglamentadas es consistente con la creencia de OSHA de que los patronos están en la mejor posición de hacer tales determinaciones, basado sobre las condiciones específicas de sus lugares de trabajo. Este enfoque orientado a la ejecución da a los patronos la flexibilidad de cumplimiento sin comprometer la salud de los empleados.

El párrafo (e)(7), propuesto como párrafo (e)(5), requiere a los patronos en sitios de trabajo multipatrono que establezcan un área reglamentada para comunicar información a otros patronos potencialmente afectados en el sitio de trabajo sobre la localización y las restricciones de acceso pertinentes al área reglamentada. OSHA cree que tal comunicación reducirá la probabilidad de que personas no autorizadas entren al área o que los trabajadores no envueltos en operaciones relacionadas con CM estén expuestos inadvertidamente. Aquellos patronos cuyos empleados estén expuestos a CM en concentraciones sobre cualquiera o ambos de los PELs, deben coordinar sus operaciones con otros patronos cuyos empleados pudieran sufrir exposición excesiva debido a la proximidad a un área reglamentada donde esté siendo usado CM. El cumplimiento con esta disposición garantizará que sólo aquellos empleados en sitios de trabajo multipatrono que estén apropiadamente autorizados, adiestrados y equipados entren a las áreas reglamentadas. Esta disposición también reconoce el conocimiento de OSHA de que, aunque los sitios de trabajo multipatrono son comunes en la construcción, también se hallan en aumento en otros sectores de la industria.

Párrafo (f) Métodos de cumplimiento

El párrafo (f) discute los medios mediante los cuales los patronos hayan de reducir las exposiciones de los empleados a o bajo el PEL de promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA), o el STEL. Bajo el párrafo (f)(1), a los patronos se requiere instituir y mantener la efectividad de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir la exposición de los empleados a o bajo el PEL o el STEL, excepto a la extensión que el patrono pueda demostrar que tales controles no son factibles. Donde estas medidas no puedan reducir la concentración de CM aerosuspendido a o bajo el PEL TWA de ocho horas, al patrono, no obstante, se requiere implantarlos para alcanzar el nivel más bajo factible. Al patrono se requiere suplementar esos controles con respiradores donde sea necesario para garantizar que los empleados no estén expuestos a CM a niveles sobre el PEL TWA de ocho horas o el STEL de 15 minutos. La sección 1910.134(a)(1) de la norma de protección respiratoria requiere que se use respiradores donde los controles de ingeniería efectivos no sean factibles.

Un comentarista [Ex. 19-57] indicó que debiera dejarse al juicio profesional determinar si los controles de ingeniería o respiradores son el mejor método para proteger a los empleados. OSHA no está de acuerdo con estos comentarios porque no reconoce la jerarquía de higiene industrial de los controles, lo que coloca a los controles de sobre los controles administrativos o equipo de protección personal como métodos para proteger a los empleados de exposiciones peligrosas. La jerarquía de controles ha sido práctica de higiene industrial establecida desde los años '50 y está

basada sobre el hecho de que los controles de ingeniería son el método más efectivo de proteger a los empleados, porque remueve el riesgo del lugar de trabajo. En contraste, los respiradores meramente evitan que los empleados respiren el contaminante-permanece en el aire del lugar de trabajo. El uso efectivo del respirador también requiere supervisión constante, adiestramiento extenso de los empleados y pruebas de ajuste y cuidado y mantenimiento regular (con frecuencia diario), del respirador. Consecuentemente, los respiradores sólo deben usarse como un medio de alcanzar los PELs donde los controles de ingeniería factibles no estén disponibles (tal como algunas operaciones de limpieza de recipientes no estacionarias), o no son suficientes para controlar las exposiciones a los niveles requeridos. Todas las normas específicas de substancia de OSHA han reconocido y requerido a los patronos observar la jerarquía de controles y la experiencia de ejecución de OSHA con estos normas ha reforzado la importancia de este concepto a la protección de la salud de los empleados.

En el Análisis económico final, OSHA ha descrito las tecnologías de control factibles para toda industria afectada por la norma final de CM. Muchos patronos ya han implantado tales controles en sus lugares de trabajo y en la actualidad están alcanzando los niveles de CM requerido por la regla final. Ejemplos de tales estrategias de control factibles incluyen dilución y ventilación de educación local, espirales de enfriamiento, bombas magnéticas y calibradores flotantes magnéticos, lanzas educidas para llenar tambores y equipo de muestreo de control de calidad alineado.

OSHA reconoce que puede haber unas cuantas operaciones donde el uso de controles de ingeniería y prácticas de trabajo para controlar la exposición a CM no son factibles porque las exposiciones son altamente intermitentes en naturaleza y limitadas en duración. En particular, OSHA está al tanto de que el uso de controles de ingeniería y prácticas de trabajo para cumplir con los PELs es infactible para algunas operaciones de reparación y mantenimiento y durante situaciones de emergencia. Donde sea infactible reducir los niveles de CM en el lugar de trabajo a bajo los PELs mediante controles de ingeniería y prácticas de trabajo, al patrono se requiere proteger a los empleados del exceso de exposición proveyendo y requiriendo el uso apropiado de equipo de protección personal, en este caso, respiradores de aire suplido.

Según discutido en el NPRM (56 FR 57120-21), OSHA pidió comentarios sobre si a los patronos debiera permitirse depender más del uso de respiradores para proteger a los empleados expuestos a CM. La International Brotherhood of Painters and Allied Trades [Ex. 19-23] comentó que "con excepción de las emergencias que requieran el uso de un respirador SCBA, los controles de ingeniería y prácticas de trabajo deben ser el único medio de cumplimiento."

Además, IUE [Tr. 530, 9/18/92] testificó como sigue:

Los requisitos para controlar esas exposiciones usando controles de ingeniería son particularmente importantes debido a la falta de respiradores de cartuchos químicos para cloruro de metileno. Por esa razón, rechazamos la pregunta presentada por OSHA en relación a las disposiciones para permitir mayor uso de respiradores que vino de los procedimientos anteriores sobre las revisiones al 1910.1000.

También, NIOSH [Tr. 884, 9/21/92], testificó como sigue:

NIOSH apoya la política existente de OSHA sobre los métodos de cumplimiento, esa es la jerarquía de controles para controlar las exposiciones agentes peligrosos. En general, esta política establece que cuando quiera que sea factible, los controles de ingeniería y prácticas de trabajo deben ser usadas para evitar la exposición y el equipo de protección personal, incluyendo la protección respiratoria, debe ser usado sólo cuando los controles de ingeniería no sean factibles.

Según discutido anteriormente, OSHA está de acuerdo con estos comentarios. La Agencia considera el uso de los respiradores ser menos un enfoque menos satisfactorio al control de exposición porque los respiradores proveen protección adecuada sólo si los patronos garantizan, sobre bases constantes, que están apropiadamente ajustados y usados. También, a diferencia de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo, el respirador protege del riesgo sólo a los empleados que los usen, en vez de reducir o eliminar el riesgo del lugar de trabajo por entero. Más aún, los respiradores son incómodos y molestos de usar e interfiere con la comunicación en el lugar de trabajo, que con frecuencia puede ser crítica en mantener la seguridad y salud. Según mencionado anteriormente, OSHA ha alcanzado conclusiones similares para otras normas promulgadas para proteger a los empleados de la exposición a sustancias tóxicas. El párrafo (g) de la norma final discute los requisitos de protección respiratoria.

El NPRM también propuso requisitos para un programa de cumplimiento escrito que hubiera requerido a los patronos detallar sus planes para implantar controles de ingeniería y otros controles. Sin embargo, OSHA ha decidido eliminar estas disposiciones de la regla fina de CM para reducir la cantidad de trámites que se requeriría completar a los patronos. La Paperwork Reduction Act of 1995 (PRA 95) (Ley de reducción de trámites de 1995), (44 U.S.C. 3501 *et seq.*), requiere que las agencias minimicen las cargas de trámites sobre el público. La preparación de planes de cumplimiento escritos estaría clasificada como trámite bajo la nueva Ley. OSHA cree que la falta de un plan de cumplimiento escrito no reducirá substancialmente la efectividad de la norma; la Agencia solicita comentario sobre este punto. Uno de los beneficios primarios de un plan escrito es que alienta los patronos a considerar las acciones remediales pronto después de promulgarse la norma. Para CM, sin embargo, esto puede no ser un asunto a considerar debido a las medidas de control necesarias no son complejas y excepto por patronos muy pequeños, el período para cumplimiento seguido por la norma es relativamente corto. No obstante, OSHA cree que muchos patronos desarrollarán voluntariamente estos planes porque facilitan que los patronos y los empleados monitoreen el progreso hacia el cumplimiento. OSHA estará considerando incluir los planes cumplimiento en sus normas sobre las bases de caso por caso en futuras reglamentaciones cuando sean apropiados. La Agencia cree que los patronos se benefician de tener un plan para cumplir con las fechas de comienzo y ha incluido ejemplos de cómo esto pudiera hacerse en el Apéndice B. Hubo muy pocos comentarios sobre los requisitos del plan de cumplimiento escrito, distintos de uno que establezca que un plan escrito es razonable, pero una revisión y actualización anual, no [Ex. 19-26].

El párrafo (f)(2), propuesto como párrafo (f)(1)(iv), excluye el uso de una agenda de rotación de empleados como medio de cumplimiento con los PELs. La rotación de empleados reduce la extensión de la exposición a los empleados individuales pero aumenta el número de empleados expuestos. OSHA está reglamentando el CM como un carcinógeno ocupacional y la Agencia, por lo tanto, prohíbe las prácticas que coloquen a más empleados en riesgo. No se ha demostrado umbral alguno para la acción carcinogénica del CM y por lo tanto, es política de salud pública prudente limitar el número de trabajadores expuestos. Además, ya que la relación dosis-respuesta para CM es convexa, la exposición a la concentración equivalente ppm-hora difundida durante ocho horas (cuando se usa rotación como método de control de exposición de empleados para duraciones más cortas).

El párrafo (f)(3) requiere a los patronos tratar la detección de escapes y derrames en el lugar de trabajo. Los patronos deben implantar procedimientos para detectar escapes y contener derrames, así como seguir métodos apropiados para disponer de materiales contaminados y reparación y limpieza de derrames y escapes. Estos requisitos fueron discutidos en el párrafo propuesto (f)(1)(iii), pero en la regla final han sido separados y aclarados para enfatizar su importancia. El Apéndice A provee ejemplos de procedimientos que cumplirían con estos requisitos. El CM líquido tiene una alta presión de vapor (350 mm Hg a 20 C). De conformidad, los escapes y derrames de productos que contengan CM pudieran generar altos niveles de CM aerosuspendido. El programa de detección de escapes y derrames reduce la posibilidad de sobreexposición de los trabajadores a CM.

Bristol Myers Squibb (BMS) [Ex. 19-14] y Dow [Ex. 19-31] apoyaron el requisito orientado a la ejecución de OSHA para un programa para detectar escapes y derrames. Por ejemplo, BMS declaró:

Hay muchas maneras en las cuales esto puede hacerse (e.g., monitoreo de niveles de tanque, recorridos a través de áreas donde pueda ocurrir fugas). En algunos casos, puede hacerse monitoreo continuo para detectar escapes, sin embargo, esto no siempre es factible. El equipo de monitoreo puede ser muy difícil y dispendioso de mantener y puede no proveer la sensibilidad necesaria para la detección temprana. Nosotros recomendamos que OSHA deje esta sección como está y no especifique el sistema o equipo que deba usarse para el programa de detección.

El párrafo propuesto (h) requería a los patronos desarrollar planes de emergencia, implantar esos planes cuando fuera necesario, equipar a los empleados que corrijan las situaciones de emergencia con PPE apropiado y alertar y evacuar a los empleados potencialmente afectados por las emergencias, según necesario. Al revisar la regla propuesta, OSHA concluyó que los requisitos propuestos duplicaban disposiciones de la norma de Operaciones de desperdicios peligrosos y respuestas de emergencia (HAZWOPER) (Section 1910.120). La Agencia por lo tanto, ha eliminado el requisito separado para CM de un plan de emergencia y ha añadido una nota en el párrafo (f)(3)(ii) de la regla final que refiere a los patronos a la norma HAZWOPER para los requisitos aplicables.

Párrafo (g) Protección respiratoria

El párrafo (g) de la regla final discute los requisitos para protección respiratoria que se permite usar para cumplir con la norma de CM. El párrafo (g)(1) requiere que el patrono provea respiradores sin costo a todo empleado afectado y garantizar que todo empleado afectado use un respirador bajo las siguientes condiciones:

(1) Siempre que la exposición del empleado a CM exceda o pueda razonablemente esperarse que exceda al PEL TWA de ocho horas o al STEL;

(2) Durante el intervalo de tiempo necesario para instalar e implantar los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles;

(3) En unas cuantas operaciones de trabajo, tales como operaciones de mantenimiento y reparación, para las cuales el patrono demuestre que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo no son factibles;

(4) Donde los controles de ingeniería y las prácticas de trabajo no sean suficientes para reducir las exposiciones a o bajo los PELs; o

(5) En emergencias.

Estas limitaciones sobre el uso requerido de los respiradores son consistentes con la posición que OSHA ha sostenido por mucho tiempo sobre la jerarquía de los controles en el lugar de trabajo, según reflejado en los requisitos de protección respiratoria en otras normas de salud de OSHA (e.g., asbesto, § 1910.1047; benceno, § 1910.1028; cadmio, § 1910.1027) y con la buena práctica de higiene industrial. Ello refleja la determinación de OSHA de que los respiradores son inherentemente menos confiables en proveer protección a los empleados que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo.

Sin embargo, para reflejar los cambios hechos a la disposición de área reglamentada (párrafo (e)(1)), los requisitos de protección respiratoria difieren algo de los propuestos en el párrafo propuesto (g). En el NPRM, OSHA propuso requerir que los patronos provean respiradores en las siguientes circunstancias: (1) Durante el intervalo de tiempo necesario para instalar o implantar los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles; (2) en operaciones de trabajo, tales como actividades de mantenimiento y reparación, limpieza de recipientes u otras actividades para las cuales los controles de ingeniería y prácticas de trabajo se demuestre que no son factibles y donde las exposiciones sean intermitentes en naturaleza y limitadas en duración; (3) en situaciones de trabajo donde los controles de ingeniería no sean suficientes para reducir la exposición a o bajo los PELs y (4) en emergencias. En la regla final, otra situación donde el uso de respirador es apropiado está reconocida: cuando quiera que la exposición de un empleado a CM exceda a cualquiera o ambos de los PELs.

La Building and Construction Trades Department, AFL-CIO, testificó [Tr. 816-17, 9/21/92] que el párrafo propuesto (g)(1)(ii) pudiera ser interpretado por los contratistas de construcción "como una exención del requisito de adoptar una estrategia de control que coloque a los controles de ingeniería y prácticas de trabajo sobre el del PPE." En respuesta, OSHA ha revisado el párrafo (g)(1)(ii) de la regla final para aclarar su intención. OSHA reconoce que pudiera ser infactible controlar la exposición a CM con controles de ingeniería y prácticas de trabajo durante ciertas operaciones de mantenimiento y reparación, aunque OSHA también está al tanto de la educación local portátil, "trompas de elefante" y otros medios proveer ventilación a, y remover el aire contaminado de, recipientes de proceso y otros espacios de trabajo difíciles de alcanzar y muy usados en construcción y en otras partes. La Agencia también reconoce que puede haber otras actividades relacionadas con CM donde un patrono pudiera establecer la infactibilidad de los controles, particularmente donde la exposición de los empleados sea altamente intermitente o de corta duración. De conformidad, OSHA ha revisado el párrafo (g)(1)(ii) según descrito anteriormente. Este cambio también discute comentarios hechos por la Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) [Ex. 19-25; Tr. 1430, 9/23/92], que establecía que es infactible para los patronos proteger a los empleados durante el descargado manual de centrífugas operadas en tandas y el cargado manual de las secadoras de exposición a CM con controles de ingeniería y prácticas de trabajo. PMA sugirió que OSHA revise el párrafo propuesto (g)(1)(ii) para incluir aquellas actividades de carga y descarga en la lista de operaciones permitidas para proteger a los empleados afectados mediante el uso de respiradores de aire suplido. Sin embargo, OSHA incluyó ejemplos en la propuesta sólo para proveer un indicio general de las situaciones donde la Agencia aceptaría el uso de respiradores purificadores de aire en lugar de controles de ingeniería y prácticas de trabajo. OSHA cree que los ejemplos sugeridos por PMA enfocaban muy estrechamente sobre la inclusión en tal lista. No sería posible para OSHA enumerar en la regla final todas las operaciones específicas de lugar de trabajo donde los controles de ingeniería y prácticas de trabajo no son factibles. Por lo tanto, de acuerdo con la práctica largamente observada de OSHA, los patronos que aduzcan que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo no son factibles deben establecer la infactibilidad sobre una base objetiva.

Otros comentaristas mostraron preocupación sobre requerir el uso de respirador durante situaciones de escape de emergencia, señalando el tiempo envuelto en ponerse un respirador en una emergencia. Dow Chemical Company declaró: "Dow cree que los requisitos de protección respiratoria para escape de emergencia son excesivos. Para el corto período de tiempo que toma escapar a una emisión de CM, considerando los efectos agudos menores del material, es excesivo requerir, como mínimo, una máscara de gases con cartuchos de vapores orgánicos" [Ex. 19-86].

Similarmente, comparando el escapar inmediatamente a primero hallar un respirador y luego escapar durante una situación de emergencia, Occidental Chemical testificó [Tr. 2041, 10/14/92]:

El cloruro de metileno no es incapacitante, así que la meta es escapar tan pronto sea posible, no tratar de hallar un dispositivo-y puede no estar cerca, puede estar más lejos-y luego ponerlo, lo que pudiera tomar un minuto o algo así, 30 segundos o un minuto, y luego decidir sobre escapar. Todo este proceso se vuelve mucho más largo. Así que no estoy abogando porque no tengamos respiradores de escape, sólo que el proceso debe ser, escapar debe ser la prioridad número uno.

OSHA está de acuerdo en que el escape es la primera prioridad para los empleados expuestos a CM en una situación de emergencia. Más aún, la Agencia ha determinado, en general, que la pronta disponibilidad de respiradores de escape es esencial para garantizar que los empleados puedan escapar seguramente. A este fin, los planes de emergencia deben proveer para el acceso rápido a los respiradores de escape donde exista el potencial para situaciones de exposición de emergencia identificado por el patrono. Además, los empleados deben estar adiestrados para ponerse los respiradores apropiada y rápidamente y a reconocer cualesquiera situaciones previsibles donde perder tiempo en obtener y ponerse los respiradores reduciría significativamente su capacidad para escapar a una situación de emergencia sin usar respiradores. OSHA reconoce que el escape inmediato no es siempre posible, así que los respiradores son necesarios para proteger a esos empleados mientras aún estén en el área de exposición.

El párrafo (g)(2), propuesto como párrafo (i)(1)(ii), requiere a los patronos determinar que cualquier empleado a quien esta norma requiera usar un respirador de aire suplido en el modo de presión negativa o un respirador a presión negativa para propósitos de escape esté médicamente apto para usar tal respirador. Esta disposición ha sido cambiada de la propuesta para reconocer que la aptitud médica para los usuarios de respirador bajo esta norma es apropiada sólo para los respiradores a presión negativa o aquellos operados en ese modo. Este cambio ayudará a los patronos a dirigir sus recursos de vigilancia médica efectivamente. Además, a tenor con la mayor flexibilidad provista por esta norma para los patronos al seleccionar un profesional del cuidado de la salud apropiado, el párrafo (g)(2) usa el lenguaje de la regla final: "Médico u otro profesional de la salud licenciado" en lugar del uso exclusivo de la propuesta de "médico."

El párrafo (g)(3), propuestos como párrafo (g)(2), requiere a los patronos seleccionar los respiradores suplidores de atmósfera apropiados de entre los listados en la Tabla 2 (Tabla 1 en la regla propuesta), que establece los requisitos mínimos para la protección respiratoria y permanece sin cambios de la propuesta. Los patronos pueden usar respiradores aprobados para más altos niveles de protección en concentraciones más bajas de CM. A los patronos se requiere seleccionar respiradores suplidores de atmósfera que hayan sido aprobados por NIOSH bajo las disposiciones del 42 CFR Parte 84. También, los patronos deben seleccionar cartuchos de vapor que hayan sido aprobados por NIOSH cuando provean máscaras de gas con cartuchos de vapores orgánicos para usarse en escape de emergencia. La regla final difiere del párrafo propuesto (g)(2) en que no requiere a los patronos dar a los empleados que no puedan usar respiradores de aire suplido a presión negativa o que no puedan usar presión negativa (cartuchos de vapores orgánicos), durante un escape de emergencia la opción de usar un respirador con menos resistencia a la respiración. OSHA cree que los respiradores requeridos por la regla final no forzarán el sistema respiratorio del empleado durante tal uso.

El Issue 30 (56 FR 57042) preguntaba si la tabla de selección de respirador propuesta (Tabla 1 en la propuesta) reglamentaba apropiadamente los respiradores de selección. Varios comentaristas sugirieron cambios. Por ejemplo, Abbott Laboratories [Ex. 19-26] sugirió que OSHA permitiera el uso de capuchas o capacetes de flujo de aire continuo para exposiciones hasta 5,000 ppm en vez de 625 ppm de CM. De la otra mano, el Laborers' Health and Safety Fund of North America [Ex. 19-36] sugirió que OSHA requiera a los patronos proveer SCBAs a presión positiva o respiradores

de línea de aire de careta completa a presión positiva con escape auxiliar para todas las exposiciones sobre 25 ppm, en vez de permitir alguna flexibilidad, a tenor con las recomendaciones de NIOSH para protección respiratoria contra carcinógenos. El Advisory Committee on Construction Safety and Health [Ex. 21-69], recomendó que los respiradores, al ser usados, sean respiradores a demanda de presión, de aire suplido con aparato respirador autocontenido, debido a la rápida entrada del CM a los cartuchos o canastos y la falta de indicadores de fin de vida de servicio.

OSHA está en la actualidad en proceso de desarrollar una norma final para revisar sus disposiciones generales de protección respiratoria en el 29 CFR 1910.134. Hasta que se complete la reglamentación, la Agencia continuará confiando en los Assigned Protection Factors (APF) de NIOSH para determinar los tipos de respiradores requeridos para protección contra concentraciones aerosuspendidas de CM. El APF para capuchas/capacetes de flujo continuo es 25 en NIOSH Respiratory Decision Logic. La máxima concentración de uso especificada para respirador está generalmente determinada multiplicando el límite de exposición, en este caso 25 ppm, por el factor de protección, que es 25; por lo tanto, estas capuchas/capacetes pudieran usarse sólo hasta 625 ppm de CM. Usando la misma lógica de decisión, OSHA cree que la protección adecuada puede ser provista por los respiradores descritos en la Tabla 2 cuando sean usados bajo las condiciones de exposición apropiadas.

Algunos comentaristas cuestionaron la confiabilidad de los respiradores suplidos de atmósfera. Por ejemplo, en la industria de decapado de muebles, los comentaristas señalaron que el CM pudiera causar daño a las mangas, el lente de plástico y las juntas de la careta de los respiradores de línea de aire, resultando en protección inadecuada. [Ex. 19-11; Tr. 348-9, 9/17/92; Tr. 2146-7, 10/14/92; Tr. 2505-2506, 10/15/92]. Además, Occidental Chemical Corporation [Tr. 2115, 10/14/92], señaló que ninguno de los manufactureros contactados tenían mangas resistentes a la corrosión inducida por CM. La Agencia reconoce que el CM puede dañar los componentes de respirador, si se deja el CM en ellos por períodos de tiempo extendidos. Sin embargo, el § 1910.134 (f) actual ya requiere a los patronos inspeccionar los respiradores frecuentemente y mantener los respiradores en su efectividad original. Adicionalmente, el CM no daña los componentes de goma que están disponibles. Más importantemente, si no están disponibles los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles, los respiradores de aire suplido apropiadamente utilizados son la única manera de proteger la salud del empleado de riesgo significativo.

El Issue 30 también pedía información sobre las circunstancias bajo las cuales puedan usarse los respiradores purificadores de aire. El Dr. Morton Corn de John Hopkins University testificó " * * * con el estado actual de conocimiento y las entrada que indiqué [permitiendo las máscaras de gas con cartuchos orgánicos para escape de emergencia solamente], es una restricción prudente a este tiempo."

Varios comentaristas estuvieron en desacuerdo con el Dr. Corn y comentaron que había algunas situaciones en las cuales los respiradores purificadores de aire puedan ser apropiados además de las situaciones de emergencia y recomendaron que OSHA expanda la disposición para permitir el uso de respiradores purificadores de aire (filtro). Por ejemplo, Occidental Chemical testificó [Tr. 2113-4, 10/14/92] como sigue:

Los trabajadores de transportación que hacen entregas en camiones pueden tener exposiciones intermitentes a cloruro de metileno dentro del camión y si se establece el PEL tan bajo y en esa situación de emergencia * * * no se puede tener controles de ingeniería en algunos tipos de camiones, especialmente si han sido alquilados. Debiera permitirse el uso de respiradores en ese caso; es un tipo de exposición muy corta, entra, saca el tambor y luego regresa al camión. Ahora puede ser posible programar operaciones en ciertas industrias donde se exceda al PEL por cortos períodos de tiempo. Los respiradores de filtro de cartucho pueden ser usados para proteger a los trabajadores durante cortos períodos de tiempo, sin el uso de respiradores de aire suplido estorbosos. Desde luego, hay que hacer cambios en las áreas reglamentadas en las reglas también si se va a permitir el uso de respiradores donde tenga exposiciones intermitentes sobre el PEL.

Un corto tiempo de entrada no significa que el respirador sea inútil. Si usa los cálculos de NIOSH a 200 partes por millón que pudiera ser característico de decapado de pintura, debiera tenerse 118 minutos de tiempo antes de la entrada; y eso puede ser suficiente en operaciones de decapado de pintura.

Similarmente, Bristol-Myers Squibb declaró que los respiradores purificadores de aire pueden ser apropiados en ciertas circunstancias [Ex.19-14];

Basado sobre la información científica ahora en el expediente, BMS pidió que OSHA considere permitir los respiradores purificadores de aire de cartucho químico para tipos específicos de actividades [concentraciones más bajas de CM, duraciones más cortas].

Puede usarse cartuchos de vapores orgánicos para proteger a los empleados contra las exposiciones a CM donde el uso de respiradores de aire suplido pudiera no ser factible debido a costos o procesos (e.g. áreas múltiples trabajando). Sólo debiera usarse respiradores de aire suplido para operaciones que envuelvan la necesidad de uso extendido (e.g. mayor de varias horas).

La Eastman Kodak Company [Ex. 102] también pidió que OSHA permita los respiradores purificadores de aire "en circunstancias donde su efectividad pueda ser adecuadamente demostrada, los controles de ingeniería no sean factibles y los respiradores de aire suplido no fueran prácticos o fueran potencialmente inseguros. OSHA también debiera permitir el uso de respiradores de media careta" [Tr. 1196-7, 9/22/92]. Además, Kodak describió situaciones específicas donde creyó que el uso de purificadores de aire es apropiado.

El uso de respiradores de aire suplido debe ser un componente de las estrategias de control de exposición para la Roll Coating Division y el Dope Department. Más aún, la evidencia demuestra que los respiradores purificadores de aire tipo canasto o cartucho pueden ser usados apropiadamente en muchas operaciones, tales como ciertas tareas de mantenimiento de grasas. El uso de respiradores purificadores de aire es apropiado donde: (1) Los respiradores purificadores de aire u otros controles no son prácticos o son potencialmente inseguros, (2) se conduce monitoreo personal de los empleados regularmente, (3) los extremos y condiciones de exposición potencial están bien

caracterizadas, y (4) los cartuchos usados son probados después del uso para verificar la ausencia de entrada inaceptable. Es esencial que OSHA permita el uso de respiradores purificadores de aire bajo estas circunstancias, de modo que Kodak pueda controlar las exposiciones de los empleados cuando los controles de ingeniería y prácticas de trabajo y los respiradores de aire suplido no son factibles, efectivos o sean potencialmente inseguros.

OSHA consideró incluir una disposición en la regla final para permitir excepciones para el uso de respiradores purificadores de aire en circunstancias limitadas donde se implante un estrecho control del programa de respiradores. Sin embargo, la Agencia ha rechazado esta alternativa por varias razones. Primero, el expediente fuertemente apoya la inadecuación de tales respiradores para la protección de los empleados. Consecuentemente, el uso de respiradores purificadores de aire sólo debe ser considerado cuando el uso de respiradores de aire suplido presente desventajas mayores. Segundo, un programa para usar respiradores purificadores de aire tendría que ser muy detallado y estar adaptado al lugar de trabajo específico. Sería difícil, si no imposible, listar todos los factores y criterios relevantes para tal programa en el texto reglamentario, que deben ser necesariamente inapropiados para aplicarse a muchos lugares de trabajo. (A continuación OSHA discute los procedimientos de variante de la Agencia, los cuales los patronos que deseen usar respiradores purificadores de aire pueden usar para solicitar una variante.)

Aunque puede haber circunstancias donde el uso de respiradores de filtro pueda parecer preferible al uso de respiradores de atmósfera suplida, OSHA ha concluido, como asunto general, que los respiradores purificadores de aire no proveen suficiente protección consistente y confiable para los empleados expuestos a CM. En apoyo de esta conclusión, NIOSH testificó como sigue [Tr. 887-89, 9/21/92]:

A petición de OSHA, NIOSH ha completado un estudio de profundidad de las características de entrada del CM para cartuchos y canastos de vapores orgánicos para respirador bajo una variedad de condiciones de prueba. Este trabajo se emprendió para determinar el tiempo de entrada del CM para los cartuchos y canastos de vapor orgánico. Se estudió varias concentraciones de reto de CM, variando de 50 ppm a 1,000 ppm. Según los cartuchos y canastos fueron probados a índices de flujo equivalentes de 64 Lpm a través del respirador y a ambas humedades relativas de 50% y 80% (RHS). Los tiempos de entrada fueron determinados para cartuchos y canastos individuales, así como cartuchos apilados. Los resultados de este estudio muestran rápida entrada del CM para cartuchos de vapores orgánicos, aún para bajas concentraciones de CM (e.g., entrada 5 ppm a aproximadamente 30 minutos para concentración de reto de 50 ppm y 80% RH). El apéndice D es un informe detallado de este estudio. A concentraciones de reto de 125 ppm, entrada de 5 ppm y 80% RH, una marca de cartuchos mostró tiempos de entrada de aproximadamente 40 minutos. La misma marca de canasto tipo barbilla, que contiene aproximadamente 2 ½ a 3 veces más sorbente que dos cartuchos (i.e., dos cartuchos por respirador), mostraron tiempos de entrada de aproximadamente 100 minutos al ser probados bajo las mismas condiciones. La misma marca de canasto montado al frente o detrás, que contiene aproximadamente 10 veces más sorbente que dos

cartuchos, mostró tiempos de entrada de aproximadamente 600 minutos. Basado sobre los resultados de este estudio, NIOSH apoya la propuesta de OSHA de requerir el uso de respiradores de aire suplido en lugar de respiradores purificadores de aire. Sin embargo, debido al potencial de carcinogenicidad del CM, NIOSH continúa recomendando sólo los respiradores a presión positiva más protectores según señalado anteriormente.

El estudio de NIOSH indicó que el CM penetra rápidamente los cartuchos de vapor orgánico (en una fracción de un turno de trabajo característico), contrario a la aseveración de Occidental Chemical y los otros comentaristas mencionados anteriormente. Los canastos más grandes, que contienen mayores cantidades de absorbente, duran más, pero aún son efectivos para menos de un turno de trabajo (excepto por canastos muy grandes). Otro problema con los cartuchos y canastos de vapores orgánicos es que el CM migra a través del sorbente, aún cuando el respirador no esté siendo usado. Esto disminuye adicionalmente el tiempo de entrada y eleva la posibilidad de que el empleado sea expuesto a concentraciones significativas de CM. También la humedad disminuye la cantidad de CM recogida en el sorbente.

Otro problema con los respiradores purificadores de aire en el caso de CM son las pobres propiedades de advertencia de esta sustancia, lo que significa que los trabajadores no podrán oler o sentir la presencia del CM cuando ocurre la entrada. OSHA cree que los empleados que usen respiradores purificadores de aire pudieran fácilmente tener una sensación de seguridad falsa y ser atraídos a creer que están siendo protegidos del CM cuando ya ha entrado a través del sorbente. De conformidad, OSHA ha concluido que sería inapropiado permitir el uso en gran escala de los respiradores purificadores de aire debido al rápido tiempo de entrada del CM y sus efectos carcinogénicos a la salud.

Los patronos que crean que el uso de respiradores de filtro es apropiado para sus operaciones pueden solicitar una variante permanente de los requisitos del párrafo (g)(3) de esta sección, conforme a la autoridad concedida por § 6(d) de la Occupational Safety and Health Act y los procedimientos establecidos en el 29 CFR parte 1905. En particular, un solicitante pudiera necesitar establecer que el uso de respiradores de filtro en un lugar de trabajo específico proveería a los empleados de protección equivalente a la que pudiera ser provista a través del cumplimiento con el párrafo (g)(3) de la regla final. Según discutido a continuación, el programa de respiradores, procedimientos y datos necesarios para apoyar el uso de tales respiradores bajo una variante, son extensos.

Una solicitud de variante exitosa para una excepción que permitiera respiradores purificadores de aire tendría que tratar una cantidad de características que los patronos tales como Eastman-Kodak [Ex. 102], indiquen que hayan emprendido con relación al uso de tal equipo. Por ejemplo, el monitoreo de exposición extenso tendría que hacerse para caracterizar precisamente la exposición de los empleados a niveles de CM. Más aún, el tiempo de entrada para CM cuando se usa en las concentraciones aerosuspendidas en el lugar de trabajo tendrían que ser conocidas y los cartuchos tendrían que ser cambiados antes de que los empleados sean inaceptablemente expuestos. El programa tendría que ser cuidadosamente monitoreado por un individuo con experiencia, tal como un higienista industrial certificado o su equivalente. Finalmente, los respiradores tendrían que ser

probados para su ajuste apropiado para cada empleado afectado. Por todas las razones establecidas anteriormente, OSHA ha determinado que los intereses de la protección de los empleados serán mejor servidos requiriendo a todos los patronos, excepto a aquellos cuyo programa respiratorio, procedimientos y datos de exposición puedan apoyar una petición de variante, para proveer a sus empleados de los respiradores mostrados en la Tabla 2.

El párrafo (g)(4), que es idéntico al (g)(3) propuesto, requiere a los patronos implantar un programa de protección respiratoria de acuerdo con el 29 CFR 1910.134 siempre que el uso de respirador esté requerido por esta norma. El programa de protección respiratoria debe incluir los requisitos básicos para la selección, ajuste, uso, adiestramiento de empleados, limpieza y mantenimiento apropiados de los respiradores. Para que los patronos garanticen que los empleados usen protección respiratoria apropiadamente, OSHA ha hallado que los empleados necesitan comprender los límites del respirador y los riesgos contra los cuales está proveyendo protección para apreciar por qué deban seguirse los requisitos.

El párrafo (g)(5) (efectivamente idéntico al párrafo propuesto (g)(4)), requiere que los patronos permitan a los empleados que usen respiradores abandonar el área reglamentada para reajustar la careta del respirador a sus caras para el ajuste apropiado. Además, los patronos deben permitir a los empleados que usen respiradores abandonar el área reglamentada para lavarse la cara según sea necesario para evitar la irritación de la piel asociada con el uso del respirador. Estos requisitos alientan al uso apropiado de los respiradores autorizando a los empleados a tomar acciones específicas para garantizar el funcionamiento efectivo de los respiradores y reducen la probabilidad de que los empleados experimenten efectos secundarios adversos debidos al uso de respiradores.

El párrafo (g)(6), que es esencialmente el mismo que el párrafo propuesto correspondiente, discute situaciones donde los patronos provean máscaras de gas con cartuchos de vapor orgánico con el propósito de escape de emergencia. Si se usa máscaras de gas, los canastos deben ser sustituidos antes de que las máscaras de gas sean devueltas al servicio. Este requisito es necesario porque las exposiciones actuales a CM durante las emergencias generalmente no son conocidas, de modo que la vida de servicio esperada de los canastos no puede ser determinada. Además, la migración del CM dentro del canasto después de una exposición de emergencia reduce adicionalmente la vida útil restante, presentando riesgos de exposición para los usuarios subsiguientes.

El párrafo (g)(7) discute el ajuste de respirador y es esencialmente idéntico a la disposición correspondiente de la propuesta. Requiere a los patronos asegurar que todo respirador facilitado esté apropiadamente ajustado y tenga el menor escape de careta posible.

Bajo el párrafo (g)(7)(ii), el patrono debe llevar a cabo pruebas de ajuste cualitativo o cuantitativo inicialmente y al menos anualmente a partir de entonces para cada empleado que use un respirador a presión negativa, incluyendo a aquellos empleados para los cuales se provea respiradores de escape de emergencia de este tipo. Se ha añadido una nota a esta disposición para indicar claramente que los únicos respiradores de aire suplido a los cuales aplicaría esta disposición son SCBAs operados en el modo de presión negativa y los respiradores de aire suplido de careta completa operados en el

modo de presión negativa. Las pruebas de ajuste cuantitativo se basan sobre datos objetivos generados mediante mediciones de escape al sello de la careta, en contraste a la prueba de ajuste cualitativo, que se basa sobre observaciones subjetivas hechas por el usuario del respirador. Muchos comentaristas expresaron preferencia por las pruebas de ajuste cuantitativo sobre cualitativo. Por ejemplo, Newport News Shipbuilding (NNS) [Ex. 19-37, página 2], declaró: "La prueba de ajuste cuantitativo es el método de selección. En NNS usamos las pruebas de ajuste cuantitativo exclusivamente, ya que este método es más definitivo que las pruebas de ajuste cualitativo y provee un expediente de la prueba de ajuste." El Shipbuilders Council of America [Ex 19-56, p.11] asumió la misma posición.

Varios comentaristas señalaron la importancia de la selección apropiada y la prueba de ajuste de los respiradores [Exs. 19-12, página 3; 19-31, pp. 15-17; 19-71, p.4] El Dr. David Newcombe del Departamento de ciencias ambientales y de la salud de la Universidad de John Hopkins testificó como sigue:

Creo que es [las pruebas de ajuste cuantitativo], un parámetro muy importante porque, primero que nada, la protección respiratoria, cuando está requerida, toma una cantidad de tiempo razonable para asegurar que el individuo haya sido apropiadamente ajustado, de modo que la máscara se ajuste si es la pieza que va a ser usada y es protectora contra la substancia contra la que hay que protegerse y además, creo que es importante señalar que alguna gente puede tener deformidades que causen un pobre ajuste y por lo tanto, no protege y por eso yo pienso que tendría que hacerse un avalúo cuidadoso del tipo de protección respiratoria que vaya a usar, su ajuste a un individuo también [Tr. 800, 9/18/92].

En la mayoría de los casos, OSHA ha determinado que los respiradores a presión positiva son los respiradores de elección para exposición a CM, especialmente los modelos de ajuste suelto tales como capuchas o capacetes; para estos respiradores, generalmente las pruebas de ajuste no son necesarias. Sin embargo, para aquellas situaciones donde se use respiradores a presión negativa, la prueba de ajuste es necesaria. La prueba de ajuste cualitativa o cuantitativa permite al patrono probar varios respiradores en el patrono hasta que se identifique y seleccione el ajuste apropiado para el empleado.

Párrafo (h) Ropa de trabajo y equipo protectores

El párrafo (h) requiere que, donde sea necesario, los patronos provean y garanticen el uso de ropa y equipo protectores. Los requisitos para ropa y equipo protectores fueron separados del párrafo propuesto (g) (protección respiratoria y equipo de protección personal), y movidos al párrafo (h) para facilitar el cumplimiento. El párrafo propuesto (g)(6) fue efectivamente idéntico a este párrafo.

La ropa protectora usada durante la exposición a CM, tal como guantes o delantales, debe ser resistente a CM. La Building and Construction Trades Department, AFL-CIO [Tr. 832, 9/21/92], sugirió que OSHA codifique las recomendaciones de NIOSH para materiales de ropa protectora apropiada para el uso con CM. El CM es un constituyente de muchos productos diferentes que una

codificación de guía en relación a la ropa protectora apropiada, sería inflexible e improbable que estuviera completa; Más aún, la formulación y reformulación continua de los productos de CM garantizan virtualmente la obsolescencia temprana de cualesquiera guías para ropa protectora.

Por lo tanto, OSHA cree que es apropiado que el párrafo (h) establezca criterios generales y para que la Agencia adopte las recomendaciones de NIOSH en un apéndice no mandatorio, de modo que los patronos tengan guía más detallada y de modo que OSHA pueda actualizar esa guía sin que se vuelva obsoleta. Según discutido anteriormente, este enfoque orientado a la ejecución refleja la creencia de OSHA de que los patronos están en posición de seleccionar las medidas de protección adaptadas específicamente a las necesidades de sus lugares de trabajo.

El párrafo (h) requiere a que los patronos provean toda la ropa y equipo protectores necesarios sin costo al empleado y lavar, reparar, sustituir y disponer con seguridad de esa ropa y equipo. La regla final está orientada a la ejecución, de modo que el patrono tenga la flexibilidad de proveer sólo el equipo y la ropa de protección necesarios para proteger a los empleados en cada operación de trabajo particular de la exposición a CM. Los requisitos genéricos para PPE en las normas de industria general, construcción y astilleros también aplican a PPE para CM; excepto donde aplique una disposición específica de la norma de CM.

Párrafo (i) Facilidades de higiene

El párrafo (i) de la regla final establece los requisitos para facilidades de higiene en establecimientos donde sea razonablemente previsible que los ojos o la piel de los empleados puedan entrar en contacto con soluciones que contengan 0.1 % de CM o más. Aunque tales disposiciones no eran parte de la regla propuesta, OSHA pidió comentario sobre la adecuacidad de incluir tales requisitos en el Issue 38 (56 FR 57122). Específicamente, la Agencia pidió comentario sobre la adecuacidad de incluir requisitos para duchas de empapado rápido y lavado de ojos en la regla final. OSHA describe las duchas de empapado rápido como: " * * * duchas que puedan empapar al empleado con agua entubada aplicada con fuerza," y facilidades de lavado de ojos como dispositivos que: "puedan inundar los ojos repetidamente con gran cantidad de agua." En respuesta a los comentarios descritos a continuación, la Agencia ha decidido que no es necesario especificar en la regla final cuándo estén requeridas las facilidades de ducha y lavado de ojos para proteger a los empleados de contacto de la piel y los ojos con CM, porque los patronos están en la mejor disposición de determinar si el CM usado en sus establecimientos cumple con el límite de 0.1% establecido en esta disposición y si el contacto de la piel y ojos con CM puede ser razonablemente previsible.

El párrafo (i)(1) requiere a los patronos proveer facilidades de lavado apropiadas para remover CM si fuera razonablemente previsible que las piel de los empleados pudiera tener contacto con una solución que contenga 0.1% o más de CM a través de salpicaduras o derrames. El CM puede ser absorbido al cuerpo a través de contacto con la piel (absorción percutánea), lo que añadiría a la dosis que los empleados reciben vía inhalación y aumentaría así el riesgo de cáncer y otros efectos adverso a la salud. Sin embargo, es importante que los patronos provean para la remoción del CM de la piel de los empleados rápidamente, aunque el empapado inmediato no está usualmente requerido. Este

requisito ha sido establecido en lenguaje orientado a la ejecución en la regla final para determinar qué tipo facilidades de lavado sean necesarias y a qué distancia de los empleados afectados. Esta disposición reconoce así que los patronos en algunas facilidades, tales como talleres de decapado de pintura donde se usa una espesa gelatina de CM que puede quemar la piel al contacto, los patronos necesitan colocar las facilidades de lavado en más cercana proximidad a los empleados afectados, que en el caso donde se use soluciones menos peligrosas de CM. OSHA cree que este requisito de la regla final alcanza el balance justo entre la protección de los empleados y la flexibilidad a los patronos garantizando que las facilidades de lavado para la piel estén disponibles y apropiadamente colocados en los lugares de trabajo donde tal contacto fuera probable.

El CM salpicado a los ojos causará irritación si no es prontamente lavado, y la inundación inmediata está, por lo tanto, requerida. El párrafo (i)(2) requiere a los patronos proveer facilidades de lavado apropiadas dentro del área de trabajo apropiada para uso de emergencia si fuera razonablemente previsible que los ojos de un empleado tengan contacto con soluciones que contengan 0.1% o más de CM a través de salpicaduras o derrames.

Los requisitos existentes de OSHA en § 1910.141 y § 1926.51 establecen disposiciones genéricas para las facilidades de higiene pero no enfocan sobre situaciones específicas de CM. Los § 1910.151(c) y § 1926.50(g) actuales requieren a los patronos proveer facilidades apropiadas para el empapado rápido o inundación del cuerpo y ojos dentro del área de trabajo inmediata para uso de emergencia inmediato, cuando el cuerpo y los ojos puedan estar expuestos a materiales corrosivos lesionantes. Sin embargo, debido a que el CM no está clasificado como un material corrosivo, estos requisitos actuales no aplicarían. Así, los requisitos orientados a la ejecución proveerán guía a los patronos sobre las facilidades y distancias de acceso apropiadas para las condiciones en sus lugares de trabajo. Además, el Apéndice A provee ejemplos de facilidades de lavado y de lavado de ojos que satisfarían este requisito.

La respuesta al Issue 38 enfatiza la necesidad de facilidades de ducha y de lavado de ojos [Exs. 19-37, 19-56; Tr. 2644-2645, 10/16/92; Tr. 1942-1943, 9/24/92]. Por ejemplo, PRMA testificó [Tr. 348, 9/17/92] que las salpicaduras de CM ocurren "casi todos los días" en los lugares de trabajo de decapado.

Los comentaristas también trataron los efectos a la salud asociados con tales exposiciones accidentales. La Amalgamated Clothing and Textile Workers Union testificó [Tr. 1825, 9/24/92]:

Abogaría por incluirlo [las disposiciones para duchas y lavado de ojos]. El cloruro de metileno tiene efectos sobre la piel. Cualquiera que haya decapado pintura puede decirle cómo es cuando cae en la piel o los ojos. Así que es muy importante poder irrigar prontamente el área afectada.

Un medio de proveer protección contra de la exposición prolongada de la piel o los ojos a CM de accidentes es requerir específicamente duchas y lavabos de ojos de empapado rápido. El NPRM buscó comentarios sobre si la regla final debiera o no requerir a los patronos proveer facilidades de ducha y lavado de ojos de empapado rápido. Muchos comentaristas recomendaron que la regla final

contenga tales disposiciones [Exs. 19-15; 19-36; Tr. 532, 9/18/92; Tr. 1380, 9/23/92; Tr. 2352-53, 10/15/92]. Por ejemplo, PRMA [Ex. 19-11] favoreció un requisito de facilidades de lavado de ojos/empapado rápido, declarando como sigue:

Una estación de lavado de ojos es un dispositivo de seguridad que debiera estar requerido en cualquier ambiente de trabajo donde haya la posibilidad de salpicarse químicos a los ojos. Las duchas de empapado rápido también son un dispositivo de seguridad que debiera ser equipo estándar en toda facilidad. Los removedores de pintura de CM son uno de unos cuantos removedores de pintura que son fácilmente enjuagados de los ojos.

Dow Chemical Company comentó [Ex. 19-31]:

Las facilidades de lavado son siempre una buena idea al trabajar con cualquier material, sin embargo, no es siempre necesario tener duchas de empapado rápido, etc. Incidentalmente, las duchas de empapado rápido no echan agua "aplicada con fuerza." Funcionan con un sistema inundante que echa grandes cantidades de agua para lavar el material, no desalojarlo a la fuerza. Instalar duchas y fuentes de lavado de ojos en todos los lugares de trabajo puede no ser económicamente factible. Hay otros sistemas tales como mangas de agua, lavabos portátiles, etc., que trabajan efectivamente para CM. El CM es un material que, en algunos casos, puede ser doloroso si se mantiene contra la piel por un período de tiempo, pero no es amenazante a los ojos, la piel o la vida. Por lo tanto, una ducha inmediata no está requerida.

OSHA está de acuerdo en que las facilidades de empapado rápido y lavado de ojos son medios efectivos de tratar a los empleados que hayan sido accidentalmente expuestos a CM mediante derrames o salpicaduras. Sin embargo, la Agencia está de acuerdo con Dow Chemical en que las duchas de empapado rápido no son el único medio para garantizar el tratamiento de primera ayuda apropiado para exposición a CM debida a salpicaduras o derrames accidentales y cree que otros tipos de facilidades de lavado también pueden proveer tratamiento efectivo para exposición accidental.

En algunos casos, la disponibilidad de una manga unida a un suministro de agua potable capacitaría a los patronos a proveer tratamiento de primera ayuda efectivo. Esto pudiera ser un medio especialmente efectivo de protección en los sitios de trabajo de construcción. Varios comentaristas [Ex. 19-23, 19-38; Tr. 859, 9/21/92] estuvieron de acuerdo en que los patronos de construcción debieran tener agua potable en el sitio de trabajo, en caso de una exposición accidental. Por ejemplo, la Building and Construction Trades Department, AFL-CIO, testificó [Tr. 817, 9/21/92]:

La norma no discute la necesidad de facilidades de higiene disponibles. Ya que el cloruro de metileno puede dañar la piel y los ojos y el agua potable es con frecuencia limitada en los sitios de construcción, el requisito de áreas de agua potable debe estar claramente establecida en la norma. Los suministros de agua potable deben ser de volumen suficiente para proveer al menos 15 minutos de flujo continuo.

La Occupational Health Foundation testificó que la norma de CM debiera requerir que se provea facilidades de higiene dentro de una distancia razonable en los sitios de construcción [Tr. 858-859, 9/21/92]:

A diferencia de muchos otros sitios de trabajo donde al menos hay un lavabo cerca, en la construcción realmente se necesita mandar específicamente que esa disposición para asegurar que haya agua en alguna parte remota, ya sabe, dentro de una distancia razonable del sitio de trabajo.

El Issue 38 también pidió información sobre la extensión a la cual los empleados expuestos a CM ya estén provistos de facilidades de ducha de empapado rápido y lavado de ojos. Varios comentaristas describieron los lugares de trabajo colocados. La United Automobile, Aerospace and Agricultural Implement Workers of America (UAW) testificó [Tr. 1942-1943, 9/24/92] "hay muchos duchas y lavabos de ojos en áreas donde se tiene químicos abiertos o usan químicos." Además, la Occidental Chemical Corporation testificó [Tr. 2159, 10/14/92]:

... nosotros condujimos un estudio de nuestros clientes que no eran miembros de CMA y NACCD recientemente y les hicimos preguntas como esa. Tenemos información sobre ello. No necesariamente significa que llegamos a un gran porcentaje de nuestros clientes de cloruro de metileno, sin embargo.

...tenemos duchas y lavabos de ojos de seguridad en nuestras plantas, ciertamente. Tenemos... recomendaciones sobre ello y ciertamente seguimos las normas de ANSI sobre ello.

Newport News Shipbuilding (NNS) y el Shipbuilders Council for America ambos comentaron [Exs. 19-37 y 19-56] que los procedimientos en NNS ahora requieren unidades de lavado de ojos. Mayormente usamos unidades portátiles de cinco galones. La unidades de combinación con plomería sería mejor." La National Tank Truck Carriers, Inc. también indicó que sus facilidades ya están equipadas con duchas de emergencia [Tr. 1750-51, 9/24/92].

Con relación a la proximidad de los empleados a las duchas y lavabos de ojos de emergencia, los comentaristas y testimonio indicaron que, dependiendo de la operación de trabajo, las facilidades de ducha han sido instaladas tan cerca como ocho pies o tan lejos como 100 pies. Por ejemplo, J.M. Murray Center, testificó [Tr. 1047-48, 9/21/92] que ellos tienen lavabos de ojos y duchas que están de 10 a 12 pies de los empleados.

La Polyurethane Foam Association (PFA) testificó [Tr. 1630, 9/23/92] que la proximidad de las facilidades de ducha y lavabos de ojos depende de las planta y de la operación dentro de la planta, declarando como sigue:

Tenemos cloruro de metileno en áreas de almacenado al grueso y también tenemos una máquina de espuma. El alcance total desde estas cosas pudiera ser cualquier cosa entre ocho pies y a 60 pies. Y estoy adivinando sobre los 60 pies. Eso, nuevamente, es específico para aquellas plantas de las que soy responsable. Hay algunas 80 y tantas plantas ahí afuera y no puedo hablar de la disposición física particular en cada una de esas plantas.

PFA añadió además en su comentario posvista:

Los lavabos de ojos y duchas de empapado están disponibles en las áreas de producción. Estas están localizadas dentro de 10 a 15 pies de las estaciones de trabajo, tales como cerca de tanques de almacenado al grueso y la cabeza mezcladora, donde existe más alto riesgo de exposición de los empleados. Las facilidades de higiene pueden estar de 50 a 75 pies de otras áreas de trabajo [Ex. L-100A].

La Eastman Kodak Company testificó [Tr. 1259, 9/22/92] que el lavado de ojos de emergencia y las duchas de empapado rápido están disponibles en sus lugares de trabajo, y que tales estaciones están entre 50 y 100 pies de todas las áreas de trabajo donde pueda ocurrir la exposición a químicos.

Striptech International que abogó por el requisito de facilidades de duchas a presión y de lavado de ojos donde los trabajadores estén expuestos a CM [Ex. 19-15], también testificó que las facilidades de higiene no están fácilmente accesibles en la industria de decapado de aeronaves [Tr. 1834-35, 9/24/92]:

He oído a la gente preguntar sobre inundación en el lavabo de ojos. ¿Existe en los hangares de mantenimiento? Claro que sí, pero también tiene que ver donde normalmente están. Normalmente están en las paredes. Cuando una persona está sobre una aeronave, sobre la cola de una aeronave, pueden estar a nueve pisos sobre el suelo en el aire. Si les cae cloruro de metileno en los ojos, tienen que bajar los nueve pisos y quizá cruzar un hangar de 400 a 600 pies para llegar. Duchas inundantes, sí, toda la gente de aeronaves las tiene. ¿Están fácilmente accesibles? No.

Es importante para los patronos evaluar el riesgo potencial presentado por el uso particular de CM para proveer facilidades de lavado apropiadas dentro de una distancia razonable y facilidades de lavado de ojos dentro del alcance inmediato. Además, a los patronos se requiere proveer a los empleados que estén en riesgo de contacto de la piel y los ojos con CM de la ropa protectora apropiada y de protección para los ojos. Las unidades de lavado portátiles de ojos, que reducirían significativamente cualquier demora en la irrigación de los ojos, están disponibles y pueden localizarse dentro de distancias de fácil acceso de los empleados afectados. Según descrito anteriormente, el acceso a las facilidades de lavado debe ser rápido, pero el duchado inmediato no es generalmente necesario para tratar el riesgo de CM a la piel. Por lo tanto, un empleado que esté decapando un avión probablemente tendría llegar a las duchas localizadas a lo largo de las paredes del hangar para lavarse el CM de la piel. (Nota: Algunos compuestos decapadores de pintura sí contienen corrosivos y el acceso inmediato a las facilidades de empapado rápido es esencial en tales casos.) Basado sobre la revisión del expediente de reglamentación, la Agencia ha determinado que las disposiciones orientadas a la ejecución para las facilidades de higiene son razonablemente necesarias para suplementar los otros requisitos de la regla final y ha promulgado el párrafo (i) de conformidad.

Párrafo (j) Vigilancia médica

La sección 6(b)(7) de la Ley OSH requiere que, donde sea apropiado, las normas de salud ocupacional deben prescribir el tipo y la frecuencia de los exámenes médicos u otras pruebas a facilitar, a través del patrono o a costa del patrono, a los empleados expuestos para determinar si la salud de los empleados está siendo adversamente afectada por los riesgos del lugar de trabajo.

Un programa de vigilancia médica que cumpla con el párrafo (j) hace posible que el patrono:

- (1) Determine si un empleado tiene una condición de salud subyacente que lo coloque en riesgo aumentado debido a los efectos de la exposición a CM;
- (2) detectar, en tanto sea posible, condiciones clínicas ligeras o tempranas que surjan como resultado de la exposición a CM, de modo que puedan tomarse las medidas preventivas apropiadas;
- (3) identificar cualquier enfermedad ocupacional que ocurra como resultado de la exposición a CM; y
- (4) ayudar a evaluar las posibles tendencias de estas enfermedades.

El más serio efecto a la salud que pueda resultar de la exposición a CM es cáncer. Aunque un programa de vigilancia médica no puede detectar el cáncer inducido por CM en la etapa preneoplástica, OSHA anticipa que, como en el pasado, los métodos para la detección y tratamiento tempranos llevan a índices de supervivencia aumentados continuarán evolucionando. Más aún, la enfermedad cardiovascular, los efectos al sistema nervioso central y la irritación dérmica causados por la exposición a CM ya pueden ser detectados en etapas tempranas o ligeras mediante las disposiciones de vigilancia médica, tales como el historial médico y examen médico. El CM no se ha probado adecuadamente para el alcance completo de los posibles efectos a la salud que puedan resultar de la exposición, de modo que tampoco es posible al presente identificar todas las enfermedades que puedan estar asociadas con la exposición a CM. El nivel de protección específico de ofrecido al trabajador por la norma final no puede ser predicho con certidumbre, aunque el riesgo de exposición para aquellos efectos que hayan sido identificados sean significativo y el expediente muestre que la reducción de la exposición de los empleados reducirá significativamente el riesgo. Una meta importante del programa de vigilancia médica es proveer información relacionada a la adecuacidad de los PELs para CM mediante la documentación de la condición de salud de los empleados expuestos, particularmente en el área de carcinogenicidad.

Varios participantes en la reglamentación [Exs. 19-31, 19-83, Tr. 18020-3, 9/24/92] declararon que la disposición de vigilancia médica debiera ser eliminada de la regla final porque no detectaría la exposición de los empleados a niveles dañinos de CM. Además, los participantes contendieron [Ex. 19-83, Tr. 458, 9/17/92], que la disposición de vigilancia médica es demasiado gravosa. OSHA ha determinado que el programa de vigilancia médica requerido por la regla final es razonablemente necesario para la protección de los trabajadores. En particular la vigilancia médica beneficiará directamente a los trabajadores con enfermedad cardiovascular, efectos al sistema nervioso central e irritación dérmica. Estas condiciones pueden ser detectadas por el programa de vigilancia médica requerido por este párrafo de la regla final y la detección de tales condiciones puede, a su vez alertar a los patronos a las sobreexposiciones potenciales a CM en el lugar de trabajo y la necesidad de limitar las exposiciones a CM para ciertos empleados con enfermedad cardíaca subyacente u otras condiciones.

Además, aumentando la orientación a la ejecución de cada regla, OSHA ha minimizado los costos de la vigilancia médica mientras mantiene su efectividad. Por ejemplo, la regla final deja el contenido de la vigilancia de laboratorio para los empleados individuales a la discreción del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado. También, el requisito para examen médico ha sido adaptado a la edad de los empleados, de modo que los empleados más jóvenes de 45 generalmente reciben un examen solamente cada tres años, en vez de anualmente. El programa de vigilancia médica también ayudará en la evaluación de la incidencia de cáncer en el lugar de trabajo y las tendencias temporales en ello.

El párrafo (j)(1) especifica las circunstancias bajo las cuales los patronos deban proveer vigilancia médica disponible a todos los empleados que estén expuestos a CM en o sobre el nivel de acción por 30 días o más al año en cualquier año o sobre cualquiera de los PELs por al menos 10 días en cualquier año. Esta disposición es efectivamente idéntica a la disposición correspondiente de la regla propuesta. También, este requisito es consistente con el enfoque tomado por OSHA en la norma de benceno (29 CFR 1910.1028). OSHA reconoce que los efectos a la salud asociados con la exposición a CM son, en general, el resultado de exposiciones crónicas a CM. De conformidad, los empleados expuestos sólo por unos pocos días al año estarán en relativamente bajo riesgo de desarrollar enfermedad inducida por CM. Los umbrales de duración de exposición en la regla final capacitará así a los patronos a enfocar los valiosos recursos médicos sobre los empleados de alto riesgo.

Algunos comentaristas mostraron preocupación sobre el uso de los PELs y el nivel de acción como activadores para la vigilancia médica. La Building and Construction Trades Department, AFL-CIO [Tr. 817, 9/21/92] mostró preocupación porque esta disposición excluya la vigilancia médica para algunos empleados con exposición a CM que exceden a los PELs en menos de 10 días en un año dado pero que no obstante, pudieran estar en riesgo de efectos adversos a la salud. OSHA ha determinado que los empleados que hayan sido identificados por un médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado como estando en riesgo de enfermedad cardíaca u alguna otra condición de salud seria relacionada con CM y quienes estén expuestos a CM a niveles que excedan a los PELs en menos de 10 días en cualquier año, deben tener la opción de participar en un programa de vigilancia médica. De conformidad, se ha añadido el párrafo (j)(1)(ii) a la regla final. Esta disposición establece que debe proveerse vigilancia médica a cualquier empleado (1) que esté expuesto sobre el PEL TWA de ocho horas o el STEL por cualquier período de tiempo y (2) quienes hayan sido identificados por un médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado como que está en riesgo de enfermedad cardíaca o alguna otra condición de salud seria relacionada con CM y (3) que pidan la inclusión en el programa de vigilancia médica. Según señalado en la sección de efectos a la salud anteriormente, OSHA está preocupada porque cualquier exposición a CM sobre cualquiera de los PELs pudiera exacerbar los problemas cardíacos. Este párrafo hace posible que tales empleados de alto riesgo participen en un programa de vigilancia médica.

Bajo el párrafo (j)(1)(iii), la vigilancia médica apropiada se requiere que se facilite a los empleados expuestos en una emergencia no empece las concentraciones aerosuspendidas de CM normalmente presentes en el lugar de trabajo. Donde se mantenga cantidades muy grandes del material en

sistemas cerrados, la exposición de rutina puede ser muy baja. Sin embargo, la ruptura del envase puede resultar en exposiciones extremadamente altas a CM. Así, es apropiado para los patronos que hayan identificado las operaciones donde haya potencial de una emergencia que envuelva CM planificar, de modo que la vigilancia médica de emergencia esté disponible si fuera necesario. Esta disposición es efectivamente idéntica al párrafo propuesto (i)(1)(iii).

El párrafo propuesto (j)(1)(ii) habría requerido que el patrono hiciera al médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado si los empleados afectados están físicamente aptos para usar respiradores. OSHA ha colocado este requisito con las otras disposiciones sobre protección respiratoria en el párrafo (g) de esta regla final.

El párrafo (j)(2) requiere que los patronos ofrezcan exámenes sin costo a los empleados, en un tiempo y lugar razonable y sin pérdida de paga. OSHA cree que esta disposición es necesaria para alentar a los empleados a participar en el programa de vigilancia médica. El párrafo (j)(2) de la regla final, que es esencialmente idéntico al párrafo propuesto (j)(2), también es consistente con otras normas de salud de OSHA y con las disposiciones contenidas en la Ley OSH.

El párrafo (j)(3) requiere que todos los procedimientos técnicos sean realizados por o bajo la supervisión de un médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado, definido como "un individuo cuyo alcance de práctica legalmente permitido (i.e., licencia, registro o certificación), le permita proveer independientemente o delegarse la responsabilidad de proveer algunos o todos los servicios del cuidado de la salud requeridos por el párrafo (j) de la norma." La propuesta requería que todos los procedimientos médicos fueran realizados sólo por, o bajo la supervisión de un médico. Sólo un comentarista [Ex. 19-31], apoyó específicamente esta disposición.

OSHA ha considerado mucho este asunto de si, y cómo identificar los profesionales particulares que hayan de realizar la vigilancia médica requerida por sus normas de salud. La Agencia ha determinado que otros profesionales que estén licenciados bajo las leyes estatales provean los servicios de vigilancia médica también serían proveedores apropiados de tales servicios para propósitos de la norma de CM. La Agencia reconoce que el personal capaz de proveer la vigilancia médica requerida puede variar de estado a estado, dependiendo de las leyes de licenciatura del estado. Bajo la regla final, el patrono tiene la flexibilidad de retener los servicios de una variedad de profesionales del cuidado de la salud licenciados, reduciendo así potencialmente los costos, aumentando la flexibilidad y permitiendo a los patronos identificar aquellos profesionales, que pudieran no necesariamente ser médicos, del mayor peritaje en diagnosticar y tratar enfermedades ocupacionales. En futuras reglamentaciones, OSHA puede intentar, con la cooperación de las partes interesadas, especificar cuáles profesionales del cuidado de la salud licenciados son los más apropiados para realizar cada uno de los servicios de diagnóstico, terapéuticos, gerencia médica y otros servicios requeridos por las normas de la Agencia.

El párrafo (j)(4) de la norma final discute cuándo haya de proveerse los exámenes médicos y consultas.

Vigilancia inicial. Bajo el párrafo (j)(4) de la regla final, la vigilancia médica inicial debe ser provista antes de la asignación inicial del empleado al trabajo en un área donde estuvieran expuestos a CM o las fechas de comienzo descritas en el párrafo (n)(2)(iii) de la regla final de CM, lo que sea último. El patrono necesita no repetir vigilancia médica equivalente si ya ha sido provista dentro de los pasados 12 meses. El requisito de OSHA para examen de precolocación tiene la intención de determinar si un individuo está en riesgo aumentado de efectos adversos a la salud debido a exposición a CM. También establece una línea de base general para futura referencia. Las disposiciones del párrafo (j)(4) de la regla final son efectivamente idénticas a aquellas en el párrafo propuesto (j)(3), excepto que la regla propuesta no toma en cuenta la vigilancia médica provista antes de la fecha de vigencia de esta sección. En el preámbulo al NPRM (56 FR 57124), OSHA estableció que estaba considerando una disposición que diera a los patronos crédito por los exámenes provistos dentro de un año de la fecha de vigencia de la norma. La Agencia pidió comentario sobre la utilidad de tal disposición. Los comentaristas [Exs. 19-31, 19-55b, 19-83] apoyaron tal disposición. En particular, Dow Chemical [Ex. 19-31], declaró "si esto no se hace, esta sección será injusta con aquellos patronos que tengan programas de vigilancia médica funcionando." OSHA está de acuerdo con estos comentaristas y ha promulgado la regla final de conformidad.

Vigilancia médica periódica. El párrafo (j)(4)(ii) discute la vigilancia médica periódica. OSHA propuso requerir vigilancia médica anual para todos los empleados afectados. En la regla final, esto ha sido cambiado de modo que al patrono se requiera actualizar el historial médico y de trabajo para todo empleado afectado cada año pero debe proveer exámenes médicos en una agenda que varíe con la edad del empleado. Para los empleados afectados de 45 años o mayores, el examen físico debe ser conducido anualmente. Para empleados menores de 45 años de edad, el examen sólo necesita hacerse cada tres años.

OSHA diferenció estos grupos de empleados en un esfuerzo por dirigir los recursos de vigilancia efectivamente. La probabilidad de desarrollar enfermedad cardíaca (la cual puede ser exacerbada mediante la exposición a CM), aumenta según envejece el empleado. Los 45 años es una aproximación del punto en el cual los profesionales médicos tendrían preocupación en aumento por los efectos cardíacos. En otras palabras, es generalmente más probable que los empleados de 45 años y mayores experimenten los efectos cardíacos adversos de la exposición a CM. Los intervalos de tres años entre exámenes físicos para los trabajadores más jóvenes de 45 años parecieron el intervalo apropiado para balancear la conservación de los recursos médicos valiosos y la disposición de un programa de vigilancia médica que sea útil para detectar los efectos adversos a la salud del CM. La actualización anuales sobre el historial médico y de trabajo capacitará a los patronos u otros profesionales de cuidado de la salud licenciados, para identificar aquellos individuos para quienes los exámenes más frecuentes serían apropiados.

En menor extensión, esto pudiera ser verdad para la detección de cáncer inducido por CM también. Aunque el cáncer inducido por CM no puede en la actualidad ser detectado en la etapa preneoplásica, la detección temprana del cáncer generalmente aumenta el índice de sobrevivencia,

de modo que es importante incluir a los empleados expuestos a CM en un programa de vigilancia médica que pudiera detectar tumores. Puesto que cualesquiera cánceres causados por CM para larga duración, es razonable concentrar los recursos de vigilancia médica de los empleados mayores.

La meta principal de la vigilancia médica para trabajadores es detectar los efectos adversos a la salud en una etapa temprana y potencialmente reversible. Los intervalos elegidos basados sobre la edad de los empleados son consistentes con este propósito y con otras normas de salud de OSHA. La Agencia cree que estos requisitos de vigilancia periódica alcanzan un balance apropiado entre la necesidad de diagnosticar efectos a la salud, tales como cáncer, a una etapa temprana, aumentando así la efectividad de la intervención médica y la expectativa de que un número limitado de casos será identificado a través del programa de vigilancia. Este enfoque disminuye la carga de costo de la vigilancia alargando el período de tiempo entre exámenes para los empleados más jóvenes que tengan menos años de exposición y así un riesgo más bajo de efectos adversos a la salud.

Terminación de empleo o reasignación. El párrafo (j)(4)(iii) requiere al patrono proveer vigilancia médica cuando el empleado termina el empleo o es reasignado a un área donde la exposición esté consistentemente en o bajo el nivel de acción y el STEL. El examen de terminación no necesita ser conducido si la vigilancia médica ha sido realizada dentro de los pasados seis meses. Este requisito reduce la probabilidad de que el empleado que termine el empleo tenga una enfermedad activa pero no diagnosticada, relacionada a su exposición a CM. En el NPRM, OSHA había propuesto que el examen de terminación sea realizado a menos que la vigilancia médica haya sido conducida sobre el empleado dentro de los pasados tres meses. La Motor Vehicle Manufacturers Association [Ex. 19-42] pidió que el examen sólo deba requerirse si el empleado no ha tenido un examen médico dentro de seis meses de la terminación o reasignación, en vez de tres meses, según había sido propuesto. MVMA declaró que "seis meses es adecuado y consistente con otras normas con otras normas de salud de OSHA [(Cadmium, Sec. 1910.1027(l)(8))]. No vemos la contribución en reducir el riesgo de los empleados a una fecha tan temprana, especialmente ya que la exposición cloruro de metileno ha sido removida." Al reconsiderar este asunto, OSHA ha adoptado esta sugerencia en la regla final.

La Agencia pidió comentario público sobre si la vigilancia anual continuada debiera ser ofrecida a los empleados que hayan dejado el empleo, se hayan retirado o transferido a otras áreas dentro de las operaciones del patrono. Tal enfoque sería consistente con el requisito en la norma de benceno (29 CFR 1910.1028), la cual hace disponible la vigilancia médica a ciertos empleados que han sido expuestos a benceno durante su empleo con su patrono actual. Varios comentaristas [Exs. 19-31, 19-38, 19-42, 19-48, 19-55b, 19-58], declararon que no debiera haber vigilancia médica después de que el empleado abandone el trabajo en un área de exposición o para empleados previamente expuestos a CM. En particular, Dow Chemical [Ex. 19-31], declaró: "No creemos que el patrono deba ser responsable de la vigilancia médica continuada de empleados que abandonen las áreas de exposición a CM * * * . La vigilancia continuada no hace nada más que divertir los recursos médicos ocupacionales del trabajo más importante." Tomando una visión diferente, IUE [Tr. 533, 9/18/92], testificó que los retirados antes expuestos debieran estar incluidos en un programa de vigilancia médica. También añadieron que los retirados, los empleados antes expuestos a CM en trabajos anteriores y trabajadores relocalizados a áreas no expuestas debieran estar incluidos en el

programa de vigilancia médica. ACTWU estuvo de acuerdo, testificando [Tr. 1763-1764, 9/24/92], que los empleados que continúen trabajando para el mismo patrono después de terminar su exposición a CM debe tener derecho a participar en el programa de vigilancia médica.

OSHA ha decidido que sería inapropiado incluir a los retirados y a otros empleados anteriormente expuestos en el programa de vigilancia médica. Un valor principal de la vigilancia médica, es detectar la enfermedad cardíaca aguda y los efectos CNS asociados con la exposición a CM. Ni los trabajadores no ya expuestos a CM, ni los retirados estarían en demasiado riesgo de experimentar estos efectos.

Vigilancia adicional. El párrafo (j)(4)(iv) requiere a los patronos proveer vigilancia adicional cuando el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado recomiende que sea provisto. Esto puede ameritarse, por ejemplo, para empleados que tengan menos de 45 años de edad pero tengan una condición de salud que requiera vigilancia médica más frecuente de cada tres años. La inclusión de la disposición en la regla final garantizará que los empleados reciban el nivel más apropiado de vigilancia para su situación de salud particular. La disposición propuesta fue esencialmente idéntica.

El párrafo (j)(5) de la regla final, al igual que el párrafo (i)(4) de la propuesta, establece los requisitos para el contenido de los exámenes médicos. Esta disposición requiere un historial de trabajo y médico comprehensivo, un examen médico, vigilancia de laboratorio y cualquier información adicional que se determine ser necesaria por un médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado. El lenguaje en la regla propuesta, el cual era similar, ha sido revisado para claridad y para proveer guía sobre qué constituye vigilancia médica adecuada. Por ejemplo, la regla final discute el historial médico y de trabajo en mayor detalle que la propuesta porque, en algunos casos, tres años pueden transcurrir antes de que se provea un examen médico. De la otra mano, el contenido específico del examen de físico y la vigilancia de laboratorio ha sido dejado grandemente a la discreción del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado.

El párrafo (j)(5)(i) requiere que se obtenga un historial médico y de trabajo comprehensivo de cada empleado participante. Este párrafo requiere una evaluación médica que incluya un historial médico y de trabajo comprehensivo con énfasis especial sobre los síntomas neurológicos, condiciones de la piel, historial de enfermedad hematológica y hepática, señales y síntomas sugestivos de enfermedad cardíaca (angina, enfermedad de arteria coronaria), factores de riesgo para enfermedad cardíaca, exposiciones a CM y las prácticas de trabajo y equipo de protección personal usados para controlar las exposiciones. OSHA ha incluido un ejemplo de formato de historial médico y de trabajo que satisfaría este requisito en el Apéndice B no mandatorio de la norma. La disposición propuesta requería un historial médico y de trabajo comprehensivo con énfasis sobre los síntomas neurológicos, estado mental y salud cardíaca. El párrafo (j)(5) de la regla final ha sido revisado para indicar claramente lo que se requiere.

El componente del historial médico y de trabajo de la evaluación médica inicial asistirá al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado a identificar condiciones preexistentes que pudieran colocar al empleado en riesgo aumentado al ser expuesto a CM. También establece una línea de base de salud para futuro monitoreo. Las actualizaciones anuales subsiguientes identificarán los cambios en los síntomas neurológicos, condiciones de la piel o salud cardíaca y en combinación con análisis de laboratorio e información sobre historial de exposición, pueden proveer advertencia temprana sobre la toxicidad de CM. La información derivada de una evaluación médica ayuda al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado a distinguir entre los efectos relacionados con CM y los efectos no relacionados con la exposición a CM. Esta información es particularmente importante porque los efectos a la salud asociados con exposición a CM no son únicos a tal exposición. Por ejemplo, el requisito propuesto de evaluar el estado de salud mental ha sido eliminado de la regla final porque no se ha demostrado una correlación específica entre el estado de salud mental y la exposición a CM.

El párrafo (j)(5)(ii) requiere que la extensión y la naturaleza de los exámenes físicos requeridos sean determinados por el médico o profesional del cuidado de la salud licenciado, basado sobre el estado de salud del empleado y el análisis del historial médico y de trabajo para ese empleado. La norma también requiere que el examinador dé atención particular a los sistemas pulmonar, cardiovascular (incluyendo presión sanguínea y pulso), hígado, sistema nervioso y piel. OSHA ha determinado que, para indicar claramente que el médico o profesional del cuidado de la salud licenciado debe evaluar los impactos cardíacos potenciales del CM, el examen médico debe dar atención al sistema cardiovascular, presión sanguínea y pulso. Además, la Agencia ha decidido que, debido a que los efectos de irritación de la piel del CM, es necesario incluir evaluación de la piel en el examen médico.

Dos participantes en las vistas [Tr. 803, 9/18/92], testificaron que a los hombres sobre 40 años de edad debiera hacerse electrocardiogramas (ECGs), que debieran ser repetidos cada 1 a 3 años. OSHA no está requiriendo ECGs porque no hay evidencia en el expediente que asocie cambios específicos en los ECGs con las exposiciones a CM. Sin embargo, el médico o profesional del cuidado de la salud licenciado tiene la discreción de ordenar ECGs para cualquier empleado que considere apropiado.

El párrafo propuesto (i)(4)(iv) también requería al médico hacer una determinación de cualesquiera dificultades reproductoras del empleado. Vulcan Chemicals [Ex. 19-48] y Organization Resources Counselors (ORC) [Ex. 19-51], comentaron que la evidencia para la relación entre los efectos reproductores y la exposición a CM no ameritaba la inclusión de tal disposición en la regla final. OSHA está de acuerdo con estos comentaristas en que la evidencia que asocia la exposición a CM y los efectos reproductores es escasa. Por lo tanto, la Agencia no ha incluido los efectos reproductores en la lista de los efectos en los que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado deba enfocar. Sin embargo, la Agencia continuará monitoreando la literatura para determinar si la futura evidencia indica si la inclusión de esta disposición se amerita.

Dos comentaristas [Exs. 19-28, 19-42] declararon que el requisito de examen de los senos debiera ser eliminado de la regla final, porque los exámenes de los senos sería muy improbable que identificaran efectos relacionados con la exposición a CM. En la propuesta, OSHA puso atención sobre los senos debido a preocupaciones traídas por el número aumentado de tumores de mamas en el bioestudio de ratas. Al considerarse subsiguientemente, OSHA ha eliminado el requisito para exámenes de los senos. La Agencia señala que las ratas son particularmente sensibles a los tumores mamarios y no está claro que los humanos tengan riesgos similares de desarrollar cáncer del seno después de la exposición a CM. La Agencia sigue preocupada por el potencial para carcinogenicidad del CM evidenciado por los tumores mamarios de las ratas, sin embargo, ha confiado, en parte sobre los datos de tumores mamarios al identificar el CM como un riesgo de cáncer.

En el párrafo (j)(5)(iii), la vigilancia médica de los empleados ha de ser conducida según el médico examinador o profesional del cuidado de la salud licenciado determine necesario y apropiado basado sobre el estado de salud del empleado y el historial médico y de trabajo. Esta es una disposición más orientada a la ejecución que la disposición correspondiente de la regla propuesta. La propuesta habría requerido varias pruebas de laboratorio específicas, mientras que la regla final deja los requisitos de pruebas de laboratorio a la discreción del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado. El Apéndice B no mandatorio incluye guía en relación a los tipos de pruebas que pudieran ser apropiados.

Algunos comentaristas [Exs. 19-28, 19-42, 19-48, 19-49], declararon que los niveles de COHb, que han sido incluidos entre las pruebas en el NPRM, no son buena medida de la exposición tóxica a CM. En particular, MVMA [Ex. 19-42], declaró que es difícil determinar el nivel de COHb atribuible a la exposición a CM para los empleados que sean fumadores o que pudieran tener otras exposiciones a CO. Varios otros participantes [Exs. 19-25, 19-57, 19-83 and Tr. 1438, 9/23/92] sugirieron que las pruebas de COHb debieran hacerse sólo después de la exposición a CM, tal como después de una emergencia. La Laborers Health and Safety Fund [Tr. 1386, 9/23/92] testificó:

No estamos convencidos de que eso [el monitoreo de COHb], sea una medida precisa de exposición, dadas las otras fuentes de monóxido de carbono en los sitios de construcción, así como el asunto de los fumadores versus no fumadores.

Sin embargo, el Department of the Army [Ex. 19-55b] sugirió que los niveles de COHb son una medida más efectiva de costo de la capacidad de cargar oxígeno de la sangre, que un conteo de sangre completo. Similarmente, el California Department of Health Services [Ex. 19-17], pidió que las referencias a las pruebas de COHb sean movidos del apéndice al texto reglamentario.

Los niveles de COHb mayores de 3% pueden exacerbar los síntomas de angina, disminuir la tolerancia al ejercicio y aumenta los riesgos para infartos al miocardio (ataques cardíacos), en los individuos susceptibles. Las concentraciones de COHb también pueden ser usadas para estimar la exposición de los trabajadores a CM (tomando en consideración el comportamiento de fumador, el tiempo desde la exposición y otras fuentes de exposición a CO), para calibrar las mediciones de monitoreo personal de CM). Las determinaciones de COHb antes y después de turno, pueden ser

útiles en correlacionar las exposiciones recientes a CM con niveles de COHb. La Agencia no está requiriendo pruebas de COHb, sin embargo, porque los factores confusores, tales como fumar o la exposición a una fuente de CO, pueden reducir la utilidad de los resultados de las pruebas y además, la COHb no mide los efectos a la salud per se, sino que es una medida sustituta de la exposición a CM. Sin embargo, las pruebas de COHb pueden ser clínicamente importantes en la evaluación de un trabajador sintomático y por lo tanto, permanece una opción a seguir para el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado. El monitoreo de exposición (véase el párrafo (d) de la regla final), debe realizarse para cuantificar la exposición a CM.

En los comentarios recibidos subsiguiente a la publicación del ANPR para CM [Exs. 10-3, 10-10, 10-28], varios comentaristas de la industria indicaron que el análisis de orina, pruebas de función hepática y radiografías del pecho son comúnmente realizadas como parte de los programas de vigilancia médica de estas compañías. OSHA cree que el análisis de orina anual o las radiografías del pecho pudieran no ser relevantes a la detección de los efectos relacionados con CM. Las pruebas de función hepática también ha sido evaluado para la inclusión como requisito en las disposiciones de vigilancia médica. Según discutido anteriormente en la sección de Efectos a la salud, los estudios en animales y estudios humanos clínicos mostraron una asociación entre la exposición crónica a CM y algunos cambios en enzimas hepáticas, particularmente después de altas exposiciones o dosis de CM por periodos prolongados de tiempo. Los cambios en niveles de enzimas hepáticas no están especificados ni son únicos a la exposición a CM. Por lo tanto, la Agencia cree que debiera dejarse a la discreción del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado determinar si se amerita el análisis de laboratorio de las enzimas hepáticas.

Varios comentaristas [Exs. 19-11, 19-26, 19-42, 19-48, 19-55b] acordaron que el uso rutinario de todas las pruebas no sería apropiado ni necesario para la detección de efectos a la salud relacionados con CM. La Agencia también buscó comentarios sobre la inclusión de otras pruebas médicas en la regla final de CM. Dos comentaristas [Exs. 19-31, 19-48] declararon que un conteo de sangre completo no es necesario porque los resultados de esta prueba pueden no correlacionarse con la sobreexposición a CM. En particular, Dow Chemical Co. [Ex. 19-31] comentó que un conteo de sangre completo no es necesario porque el volumen de células sanguíneas y hallazgos de hemoglobina sería suficiente. OSHA ha reevaluado la utilidad de las pruebas propuestas y ha decidido que dejar la vigilancia de laboratorio a la discreción del médico o profesional del cuidado de la salud licenciado es más efectivo de costo que el enfoque tomado en la propuesta y no tendrá impacto sobre la salud de los trabajadores.

En el párrafo (j)(5)(iv), la regla final requiere que el programa de vigilancia médica del patrono incluya cualquier otra información o informes que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado determine necesario. Esto es para garantizar que haya un perfil médico completo disponible al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado, para tomar decisiones en relación a la salud de los empleados y el estado de salud. Esta disposición es esencialmente idéntica a la propuesta.

El párrafo (j)(6) de la regla final describe los requisitos de contenido de la vigilancia médica de emergencia. La regla propuesta no especificaba qué elementos deban estar incluidos en un examen de emergencia. La regla final aclara que la vigilancia médica de emergencia debiera incluir cualquier tratamiento de emergencia y descontaminación del empleado expuesto a un examen físico comprehensivo, un historial médico y de trabajo actualizado y vigilancia de laboratorio, si fuera necesario.

Dow Chemical Company [Ex. 19-31], comentó que los empleados expuestos a CM durante una emergencia no debieran ser automáticamente ser incluidos en el programa de vigilancia médica regular. En vez, este comentarista argumentó que sólo debe conducirse aquellos componentes de un examen médico que sea apropiado en una situación dada. OSHA cree que es importante que el patrono provea exámenes médicos y seguimiento apropiado a los empleados expuestos a CM durante una emergencia. Después de considerar el asunto y los comentarios traídos durante la reglamentación, la Agencia está de acuerdo con Dow en que los empleados expuestos a CM durante una emergencia no deben ser necesariamente enrolados en el programa de vigilancia médica continuada provisto a los empleados rutinariamente expuestos a CM. A ese fin, OSHA ha añadido lenguaje a la regla final que indica claramente la vigilancia médica de emergencia está requerida, OSHA cree que el párrafo (j)(6) de la regla final permite al patrono la flexibilidad apropiada, mientras que al mismo tiempo garantiza que esos empleados expuestos a CM durante una emergencia reciban vigilancia médica apropiada.

El párrafo (j)(7) requiere al patrono proveer servicios de vigilancia médica, además de aquellos especificados en los párrafos (j)(5) y (j)(6) de la regla final, cuando el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado determinen que sean necesarios. El cumplimiento con este requisito garantizará que la información necesaria para evaluar los efectos de la exposición a CM sobre los empleados esté disponible. Esta disposición es esencialmente la misma que el párrafo (j)(5).

El párrafo (j)(8) requiere que el patrono provea al médico o a otro profesional del cuidado de la salud licenciado de: (1) una copia de la norma, incluyendo los apéndices relevantes; (2) una descripción de los deberes pasados, actuales y futuros anticipados según se relacionen a la exposición del empleado a CM; (3) una descripción de los niveles de exposición pasados actuales o anticipados (incluyendo la frecuencia y los niveles de exposición que se anticipe que estén asociados con las emergencias), según aplicable; (4) una descripción de cualquier PPE que el empleado deba usar o use, tal como respiradores; y (5) información sobre cualesquiera exámenes médicos que de otro modo no estuvieran disponibles al médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado. OSHA ha determinado que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado necesitan la información de trasfondo antes listada para colocar la información derivada de la vigilancia médica en el contexto apropiado. Por ejemplo, un historial de exposición bien documentado asiste al médico o al profesional del cuidado de la salud licenciado a determinar si una condición de salud observada indique la necesidad de limitar la exposición ocupacional de un empleado a CM. Este párrafo es esencialmente el mismo que el párrafo propuesto (i)(6).

El párrafo (j)(9) de la regla final requiere a los patronos asegurar que el médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado provea al patrono y al empleado afectado de una opinión escrita que discuta: (1) la opinión del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado en relación a si el empleado tenga cualquier condición médica detectada como resultado de su exposición a CM; (2) cualesquiera limitaciones recomendadas sobre la exposición del empleado o el uso de ropa o equipo de protección personal o respiradores; (3) una declaración de que el empleado ha sido informado de la carcinogenicidad potencial del CM, los factores de riesgo para enfermedad cardíaca y el potencial para exacerbación de enfermedad cardíaca subyacente asociada con la exposición a CM; y (4) una declaración de que el empleado ha sido informado de los resultados del examen médico y cualesquiera condiciones médicas relacionadas con la exposición a CM que requieran explicación o tratamiento subsiguiente.

El médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado debe proveer copias de la opinión médica escrita al empleado y al patrono dentro de 15 días después de completarse la evaluación de los hallazgos médicos y de laboratorio, pero no más tarde de 30 días después del examen médico. Este requisito fue incluido para garantizar que el empleado y el patrono han sido informados de los resultados antes mencionados del examen médico en manera oportuna. Este requisito difiere ligeramente del párrafo propuesto (i)(7)(i). En vez del médico proveer una copia de la opinión médica escrita al patrono, quien luego provee una copia al empleado, la regla final requiere al médico o a otro profesional del cuidado de la salud licenciado que supla de una opinión médica escrita directamente a ambos el patrono y al empleado. Además, el tiempo permitido para proveer la opinión ha sido cambiado para reconocer que ese tiempo puede ser necesario para recibir y evaluar los hallazgos de laboratorio u otros hallazgos médicos. La Agencia cree que notificar al patrono y al empleado afectado de los resultados relacionados con CM de la vigilancia médica al mismo tiempo es un enfoque eficiente a la diseminación de esta información a las partes apropiadas. Proveer copias de la misma opinión escrita al patrono y al empleado garantiza que el patrono esté al tanto de cualesquiera factores que puedan influenciar las asignaciones de trabajo o la elección de equipo de protección personal.

OSHA ha añadido un requisito a la regla final de que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado informe al empleado de la carcinogenicidad y los efectos cardíacos del CM para reforzar la información sobre efectos serios a la salud del CM que fuera transmitida durante el adiestramiento. La Agencia cree que este refuerzo ayudará a garantizar que los empleados estén al tanto de los efectos potenciales del CM y tomen precauciones apropiadas al usar sustancias tóxicas.

OSHA recibió varios comentarios sobre los diferentes aspectos del párrafo (j)(9). Por ejemplo, UAW [Tr. 1884, 9/24/92], testificó que la opinión escrita transmitida al patrono por médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado sólo debiera establecer las limitaciones sobre las exposiciones del empleado o el uso de equipo respiratorio u otro equipo de protección personal y no debe incluir las razones médicas u otras razones detrás de las limitaciones recomendadas.

OSHA está de acuerdo con UAW en que es importante proteger la privacidad de los empleados enrolados en los programas de vigilancia médica. Consecuentemente, las normas de salud de OSHA han incluido tradicionalmente una declaración al efecto de que no debe incluirse hallazgo o diagnóstico alguno en la opinión escrita del médico que no esté relacionado con la exposición ocupacional. Este requisito tiene la intención de proteger la privacidad del empleado y de alentarlos a participar en el programa de vigilancia médica. La restricción sobre lo que pueda ser revelado en la opinión escrita apareció en la regla final como el párrafo (j)(9)(ii), y tiene la intención de aplicar a toda la información provista en la opinión escrita del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado, incluyendo las limitaciones recomendadas relacionadas.

La MVMA [Ex. 19-42] y ORC [Ex. 19-57], declararon que el requisito propuesto de 15 días para proveer al patrono de una copia de la opinión escrita debiera ser 15 días a partir del recibo del médico o profesional del cuidado de la salud licenciado de los resultados de prueba, en vez de 15 días a partir de la fecha del examen. La Agencia está de acuerdo y según descrito anteriormente, ha cambiado el requisito, de modo que la opinión escrita debe ser provista dentro de 15 días de completarse la evaluación de los hallazgos médicos, pero no más de 30 días después del examen. OSHA cree que esto alcanza un balance apropiado entre permitir tiempo suficiente para evaluar cualquier hallazgo de laboratorio mientras aún provee la información al patrono y al empleado de manera oportuna.

Newport News Shipbuilding [Ex. 19-37] y el Shipbuilders' Council of America [Ex. 19-56], declararon que la opinión escrita debiera requerir sólo que los empleados sean notificados de resultados de prueba anormales, no de los resultados normales. En respuesta a estos comentarios, OSHA señala que una disposición tal requeriría que muchos médicos y otros profesionales de la salud licenciados cambiaran su práctica actual porque les requeriría específicamente eliminar los resultados normales de los impresos de laboratorio y otros hallazgos. Tales informes despliegan rutinariamente todos los resultados, ambos normales y anormales para un individuo dado. Además, OSHA cree que los empleados se benefician de conocer cuáles de sus parámetros sanguíneos y otros resultados de prueba son normales y cuáles anormales. OSHA no cree que requerir al personal médico aumentar la cantidad de papeleo que ellos realizan sea buen uso de los recursos médicos y por lo tanto, no ha revisado la regla final para responder a estos comentarios.

Bajo el párrafo (j)(9)(ii) de la regla final, el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado debe excluir los hallazgos o diagnósticos que no estén relacionados a la exposición a CM de la opinión escrita provista al patrono. Según discutido anteriormente, OSHA ha incluido esta disposición en la regla final para asegurar a los empleados que participen en la vigilancia médica de que no serán penalizados ni avergonzados porque el patrono obtenga información sobre ellos que no sea directamente pertinente a la exposición a CM. Las disposiciones anteriores son idénticas a las del párrafo propuesto (j)(7)(ii). Se ha añadido una nota a la regla final que establece que la opinión escrita desarrollada para cumplir con la norma de CM también puede contener información

relacionada a otras normas de OSHA. Por ejemplo, un patrono cuyos empleados estén enrolados en vigilancia médica debido a su exposición a benceno, formaldehído y CM pudieran recibir una sola opinión escrita consolidada que discuta los hallazgos relacionados con las tres sustancias. Esta disposición orientada a la ejecución pudiera resultar en cargas de trámite reducidas para los patronos.

El NPRM Issue 3 solicitó insumo en relación a si la Agencia debiera añadir una disposición para Protección de Remoción Médica (MRP). La protección de remoción médica alienta a la participación de los empleados (y por lo tanto, aumenta la efectividad de) el programa de vigilancia médica garantizando que informar síntomas o condiciones de salud al médico o profesional del cuidado de la salud no resultará en la pérdida del trabajo o paga. Varios participantes en la reglamentación expresaron apoyo por la inclusión de MRP en la regla final [Exs. 19-23, 19-38, Tr. 1787, 9/24/92; Tr. 1802, 9/24/92; Tr. 1869, 9/24/92; and Tr. 1883, 9/24/92]. Por ejemplo, la Amalgamated Clothing and Textile Workers (ACTWU) [Tr. 1793, 9/24/92] testificó que OSHA debiera requerir MRP basado sobre el juicio clínico, según OSHA concedió en la regla final para formaldehído (29 CFR 1910.1048). Ellos también declararon que creen que es crítico tener una disposición de protección de remoción médica en la norma de CM para garantizar la participación de los empleados. El Sr. Frumin de ACTWU testificó como sigue [Tr. 1792-1793, 9/24/92]:

Como digo, los problemas que los patronos, médicos y OSHA confrontan al tratar de garantizar la integridad de los programas de vigilancia médica no están limitados a una sustancia particular. Tratan la percepción general-estos problemas surgen de la percepción general de los trabajadores, que está muy difundida a través de la industria, de que si se someten a un examen médico y no es confidencial y los patronos pudieran obtener los resultados de los hallazgos médicos, que los problemas de salud pudieran resultar en una acción negativa.

Tiene un programa de vigilancia médica basado sobre síntomas, al menos para los efectos no carcinogénicos. Y si se supone que los trabajadores informen los tipos de síntomas, por ejemplo, el Dr. Soden estaba buscando, cortedad de respiración, cosas de esta naturaleza-y están preocupados porque ese informe pudiera envolver alguna acción negativa contra ellos; ya sea su seguridad de trabajo o su paga. Ya sabe, estarán renuentes a participar en vigilancia médica y toda la estructura del programa será socavada. Así que de hecho, estos efectos a la salud están basados sobre síntomas, en vez de, digamos, basado sobre pruebas de laboratorio solamente, hace más importante incluir la protección de remoción médica y revisión de múltiples médicos en la regla final.

Dos comentaristas [Exs. 19-23, 19-38], sugirieron que la MRP debiera estar basada sobre niveles de COHb. Sin embargo, el Dr. Mirer de UAW [Tr. 1940, 9/24/92] estuvo en desacuerdo con esta idea y concurrió con los comentarios del Sr. Frumin de que la protección de remoción médica debiera estar basada sobre los síntomas y la discreción profesional. El declaró:

* * * la guía para los médicos, una vez el médico decida que este empleado está en riesgo aumentado, si continúan en esta exposición y quiero removerlo del trabajo, esa es la activación. En este momento, lo dejaría así. La carboxihemoglobina aumentada es más un índice de exposición que un efecto clínico adverso, así que no tengo guía particular. Si el doctor quiere sacar a la persona del trabajo, en eso estoy ahora.

El continuó:

* * * el otro beneficio de proteger la divulgación de los síntomas es que va a identificar las fuentes de exposición, porque una de las maneras de determinar exposición es mediante la presentación de síntomas. Así que el beneficio de hacer que divulguen síntomas es que llevará a más baja exposición.

No puedo pensar en mucho más nada que pudiera necesitar para salir de MRP que la participación mejorada, aunque al menos nuestra experiencia en plomo es que la MRP ha sido al fuerza impulsora en reducir las exposiciones independientes de ello.

OSHA consideró el asunto traído durante la reglamentación de CM y en general está de acuerdo con estos representantes de los trabajadores de que la MRP aumenta la participación de los empleados en la vigilancia médica. OSHA sigue preocupada sobre varios asuntos, sin embargo. La Agencia reconoce que los empleados pueden vacilar en participar en la vigilancia médica si tienen razón de esperar que los resultados puedan afectarlos adversamente económicamente. Sin embargo, OSHA ha determinado que no hay guía sustentiva que pudiera dar al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado para indicar cuándo pudiera ser apropiado remover a un empleado temporariamente del lugar de trabajo o cuál pudiera ser la activación apropiada para regresar al trabajo. De conformidad, OSHA ha decidido promulgar la regla final para CM sin incluir las disposiciones de MRP. La Agencia continuará monitoreando el cumplimiento de vigilancia médica y las disposiciones de PPE de esta norma y la experiencia en las industrias sujetas a las normas con disposiciones de protección de remoción médica para determinar si se amerita alguna acción subsiguiente.

Párrafo (k) Comunicación de riesgos

Los requisitos para comunicación de riesgos han sido cambiados del párrafo propuesto (j) (Comunicación de riesgos a los empleados) y promulgado en el párrafo (k) de la regla final. El párrafo que discute la comunicación de riesgos en la regla final de CM es consistente con los requisitos de la Norma de Comunicación de Riesgos de OSHA (HCS). La HCS requiere que todos los fabricantes e importadores de químicos para evaluar para evaluar los riesgos de los químicos que producen o importan. También requiere que todos los patronos provean información concerniente a los riesgos de tales químicos a sus empleados. La transmisión de la información de riesgos a los empleados debe conseguirse a través de medios tales como etiquetado de envases y otras formas de advertencia, hojas de información de seguridad de materiales y adiestramiento de los empleados.

Ya que la HCS "tiene la intención de tratar comprehensivamente el asunto de evaluar el riesgo potencial de los químicos y comunicar información concerniente a los riesgos y las medidas de protección apropiadas a los empleados" (52 FR 31877), OSHA está incluyendo el párrafo (k) en la regla final sólo para referenciar los requisitos de HCS de etiquetado y hojas de información de seguridad de materiales y para indicar específicamente los efectos a la salud del CM para transmitir a los empleados afectados sobre los riesgos a la salud a los cuales estén potencialmente expuestos. Los efectos a la salud discutidos por la regla final de CM son cáncer, efectos cardíacos (incluyendo

la elevación de la carboxihemoglobina), efectos al sistema nervioso central e irritación de la piel y los ojos. También puede haber otros efectos a la salud o riesgos físicos asociados con CM que cumplan con las definiciones de cubierta bajo la HCS. Estos deben ser tratados apropiadamente en la etiqueta y las MSDS también.

Los patronos que ya hayan cumplido con los viejos requisitos de cumplir con la HCS, no tendrán deberes adicionales con relación a las etiquetas y las MSDS bajo al regla final de CM. Esto es consistente con las sugerencias de algunos comentaristas de que no debe mandarse requisitos adicionales a los listados en la HCS [Exs. 19-25, 19-31, 19-42]. OSHA está de acuerdo en que la HCS discute el asunto comprehensivamente y los requisitos adicionales no son necesarios para proteger a los empleados expuestos a CM específicamente. Como resultado, la Agencia ha eliminado el requisito propuesto para letreros de advertencia. Tales letreros no están requeridos bajo la HCS, aunque pueden ser útiles en algunas situaciones y los patronos pueden elegir usarlos. Organization Resources Counselors [Ex. 19-57], comentaron que los letreros requeridos debieran decir "advertencia" y no "peligro", según propuesto y sugirió consistencia con las normas de benceno y óxido de etileno. Debe señalarse que los términos "advertencia" y "peligro" tienen significado específico en el contexto de etiquetas y hay criterios para su aplicación bajo la normas de consenso voluntarias tales como la norma ANSI Z129.1 para etiquetado de precaución. El comentario de ORC es de otro modo importante a este punto ya que el requisito relevante ha sido eliminado.

Párrafo (l) Información y adiestramiento del empleado

Los requisitos de información y adiestramiento de empleados que eran parte del párrafo propuesto (j) (Comunicación de riesgos de CM a los empleados), han sido separados de los requisitos de comunicación de riesgos para etiquetas y hojas de información descritos anteriormente y promulgados como párrafo (l) en la regla final de CM. Algunas de las disposiciones de adiestramiento que fueron propuestas duplicaban los requisitos de HCS. Estos han sido removidos y se ha añadido una referencia a la información y adiestramiento bajo la HCS para simplemente recordar a los patronos de las viejas obligaciones bajo esa regla para asegurar que los patronos sean advertidos de los riesgos de los químicos en sus lugares de trabajo, así como las medidas de protección apropiadas. Los requisitos de información y adiestramiento en la regla final de CM se basan sobre estos requisitos con información adicional específica a CM que ayudarán a los empleados a comprender los riesgos de la exposición y los medios para evitar que ocurran efectos adversos a la salud en sus lugares de trabajo particulares.

Debe señalarse que los requisitos de información y adiestramiento en la regla final han sido separados entre ellos en vez de ser tratados en conjunto, porque tratan de modos de transmitir la información. La "transmisión" de información es simplemente que- debe usarse un proceso pasivo de facilitar la información para que los empleados elijan usarlo. En algunos casos, esto pudiera hacerse por escrito o alguna otra manera simple de transmisión de información. "Adiestramiento", de la otra mano, no es un proceso pasivo. La información provista a los empleados en adiestramientos quiere que lo comprendan y lo usen subsiguiente en la ejecución de sus deberes en el lugar de trabajo. Hay muchas diferentes maneras de alcanzar el adiestramiento efectivamente,

pero no puede ser una simple transferencia de la información tal como facilitar a alguien un documento escrito. Las guías de adiestramiento voluntario de OSHA, las cuales se hallan en OSHA Publication No.2252, están disponibles para proveer a los patronos de guía adicional al establecer e implantar un programa de adiestramiento de empleados apropiado. Un programa de adiestramiento efectivo es un componente crítico de cualquier programa de seguridad y salud en el lugar de trabajo. Los trabajadores que estén completamente informados y dedicados a las medidas de protección establecidas por el patrono jugarán un papel significativo en la prevención de los efectos adversos a la salud. El adiestramiento inefectivo no servirá al propósito de hacer a los trabajadores completamente participantes en el programa y la probabilidad de un programa exitoso para seguridad y salud en ausencia de una fuerza de trabajo efectivamente adiestrada es remota.

El párrafo (1)(1) requiere a los patronos proveer a todos los empleados que estén potencialmente expuestos a CM de información y adiestramiento sobre CM antes o al tiempo de la asignación inicial a un trabajo que envuelva exposición a CM. Así, los empleados tendrán la información que necesitan para protegerse antes de estar actualmente sometidos a la exposición. La regla final indica además en el párrafo (1)(2) que los patronos deberán garantizar que la información y adiestramiento sea presentada en una manera que sea comprensible a los empleados y que los empleados hayan recibido la información y adiestramiento requeridos bajo la HCS.

El párrafo (1)(3) discute la información a ser provista a los empleados afectados. Esto incluye los requisitos de la norma final de CM y la información disponible en sus apéndices, así como cómo el empleado pueda tener acceso u obtener una copia de ello en el lugar de trabajo. Esto asegurará que los empleados expuestos a CM estén al tanto de que se ha establecido requisitos específicos para protegerlos de los efectos adversos a la salud y darles la oportunidad de revisar esos requisitos por sí mismos, si así lo desean. Siempre que las exposiciones de los empleados excedan o pueda razonablemente esperarse que excedan al nivel de acción, al patrono se requiere informar a los empleados de la localización del CM en el lugar de trabajo, qué operaciones pueden estar afectadas, señalando particularmente dónde en el lugar de trabajo pueda haber exposiciones sobre los límites permisibles de exposición.

El párrafo (1)(4) requiere que todo patrono adiestre a todos los empleados afectado según requerido bajo la Norma de Comunicación de riesgos (29 CFR 1910.1200, 29 CFR 1915.1200 o 29 CFR 1926.59, según apropiado). Esta disposición simplemente les recuerda a los patronos su obligación de adiestrar a los empleados en relación a los riesgos del CM bajo la Norma de Comunicación de riesgos.

La regla final no provee un período de tiempo específico para actualizar el adiestramiento, mientras que la norma propuesta incluía requisitos para readiestramiento anual. En vez, la regla final indica en el párrafo (1)(5) que el patrono deberá readiestrar a todo empleado según sea necesario para garantizar que los empleados expuestos sobre el nivel de acción o el STEL mantienen una buena comprensión de los principios del uso y manejo seguro del CM en el lugar de trabajo. Los patronos pueden evaluar si este entendimiento está generalmente presente en los empleados expuestos en varios modos, tal como observando sus acciones en el lugar de trabajo. Esto puede ser un indicio

de que se requiere adiestramiento adicional. Esta disposición de la regla final es un requisito orientado a la ejecución que permite a cada patrono determinar cuánto o con cuanta frecuencia se necesita adiestramiento.

El párrafo (l)(6) requiere que el patrono haga adiestramiento adicional cuando se cambie o modifique el lugar de trabajo en manera tal que los empleados estén sometidos a mayores exposiciones y esas exposiciones excedan al nivel de acción y esos empleados necesiten información y adiestramiento para comprender cómo implantar las modificaciones o adiestramiento exitosamente. Esta disposición no estaba en la propuesta, pero la Agencia la considera necesaria para proteger adicionalmente a los empleados de los riesgos del CM, cuando ocurren cambios significativos en el lugar de trabajo.

El párrafo (l)(7) requiere al patrono cuyos empleados estén expuestos a CM en sitios de trabajo multipatrono, para notificar a los otros patronos con operaciones de trabajo en el sitio en relación al uso de materiales que contengan CM, los riesgos asociados con el uso de esos materiales y las medidas de control implantadas para proteger a los empleados afectados de la exposición a CM, de acuerdo con los requisitos de la Norma de Comunicación de riesgos (HCS). La HCS discute el compartir la información en los sitios multipatrono y ya que esta norma final cubre construcción, donde la mayoría de los sitios son multipatrono, esta disposición fue añadida para recordar a tales patronos de estos requisitos. OSHA también está al tanto de que un número en aumento de sitios de trabajo de manufactura envuelven a más de un patrono.

En el párrafo (l)(8) de la regla final, OSHA ha indicado que el Secretario Auxiliar o el Director pueden tener acceso a todos los materiales relacionados con la información y adiestramiento de los empleados. Esto pudiera hacerse conjuntamente con una inspección para verificar el cumplimiento con la regla o en el caso de una evaluación de riesgo a la salud de NIOSH. La revisión de los materiales disponibles en relación a la información y adiestramiento ayudará a evaluar si el programa ha sido apropiadamente conducido, así como evaluar qué pudiera mejorarse si los empleados no parecen estar efectivamente adiestrados.

Las disposiciones de información y adiestramiento de esta norma están orientadas a la ejecución porque los empleados están expuestos a CM en una amplia variedad de circunstancias y el mejor método de transmitir los datos necesarios puede variar de sitio a sitio. La norma lista las categorías de información a ser transmitida a los empleados pero no especifica las maneras en que haya de ser transmitida.

Algunos comentaristas [Tr. 531-32, 9/18/92; Tr. 545-49, 9/18/92; Tr. 828-32, 9/21/92; Tr. 1380, 13-85, 1384-85, 9/23/92], sugirieron que OSHA haga las disposiciones de adiestramiento propuestas más específicas, tales como incluyendo requisitos de longitud de adiestramiento, cualificaciones del instructor o requisitos para adiestramiento interactivo. Adicionalmente, los participantes en la vista y los comentaristas sugirieron que OSHA requiera a los patronos monitorear la efectividad del

adiestramiento [Ex. 19-38, Tr. 531-32, 9/18/92]. Estos participantes sugirieron que las disposiciones se hicieran, también para el adiestramiento de los trabajadores en lenguajes distintos del inglés y para adiestramiento de los trabajadores limitadamente letrados [Ex. 19-38, Tr. 531-32, 9/18/92; Tr. 831-32, 9/21/92].

La International Brotherhood of Painters and Allied Trades, AFL-CIO, testificó [Tr. 830-831, 9/21/92]:

Instamos a OSHA a promulgar una norma que requiera que los trabajadores reciban un mínimo de de 16 horas de adiestramiento. Tal adiestramiento incluiría como mínimo información sobre los riesgos de cloruro de metileno y cómo daña al cuerpo. Los controles de ingeniería que puedan ser implantados en el campo deben estar descritos y ser demostrados. Le sometemos información sobre uno de tales controles al expediente. El adiestramiento debe incluir también información sobre las prácticas de trabajo asociadas con asignaciones de trabajo específicas, métodos mediante los cuales los trabajadores puedan protegerse, los límites del uso de respiradores, los procedimientos apropiados para trabajo en espacios confinados, derechos de los empleados bajo la norma, el propósito de la vigilancia médica y otros elementos de adiestramiento según enumerados en la Sección (j)(4).

OSHA no está de acuerdo en que especificar un marco de tiempo para adiestramiento garantice que sea completo, apropiado o efectivo. La cantidad de adiestramiento requerido dependerá en gran extensión de las condiciones de uso en un lugar de trabajo dado. También estará relacionado a la extensión del adiestramiento sobre CM que ya haya sido hecho por el patrono bajo la HCS. Por lo tanto, las disposiciones de la regla final permanecen orientadas a la ejecución con relación al tiempo necesario para transmitir la información y adiestramiento.

Con relación al asunto del alfabetismo y lenguaje, estos permanecen una consideración significativa en el diseño apropiado e implantación de cualquier programa de adiestramiento. Debido a que trabajar seguramente con CM es una preocupación tan significativa, el patrono debe hacer todo esfuerzo para garantizar que el adiestramiento sea presentado en tal manera que los trabajadores puedan comprender y actuar sobre la información.

OSHA espera que los patronos garanticen que la información y adiestramiento sean efectivos. Cualquier buen programa de adiestramiento debe incluir un componente de evaluación para ayudar a asegurar su efectividad. Las guías de adiestramiento voluntarias previamente recomendadas pueden proveer guía adicional a este respecto.

OSHA recibió comentarios que indican que la norma de CM debe simplemente referirse a la HCS en vez de tener requisitos separados [Exs. 19-25, 19-49]. Aunque la Agencia está de acuerdo con estos comentarios en referencia a los requisitos de etiqueta y MSDS, no parece que este sea el enfoque apropiado al adiestramiento. Aunque la HCS discute el adiestramiento sobre los riesgos de un químico y las medidas de precaución adecuadas, hay otros ítems de adiestramiento que son específicos a los requisitos de la norma de CM y las determinaciones hechas en esta reglamentación en relación a CM. Como tal, es importante asegurar que el adiestramiento ya requerido por HCS sea suplementado con información y adiestramiento específico a CM.

Párrafo (m) Archivo de expedientes

El párrafo (m) de la regla final discute los requisitos para que los patronos creen y mantengan expedientes de su cumplimiento con algunas de las disposiciones de esta sección. La sección 8(c)(1) de la Ley OSH autoriza a la Agencia a promulgar reglamentaciones que requieran a los patronos mantener los expedientes necesarios y apropiados en relación a las actividades para permitir la ejecución de la Ley o desarrollar información en relación a las causas y prevención de los accidentes y enfermedades ocupacionales. La Sección 8(c)(3) de la Ley específicamente discute la promulgación de la reglamentación que requiere a los patronos mantener expedientes precisos de las exposiciones de los empleados a materiales potencialmente tóxicos o agentes físicos dañinos que se requiera que sean monitoreados o medidos bajo la sección 6."

El párrafo (m)(1) requiere que los patronos que confíen sobre datos objetivos para caracterizar las exposiciones potenciales a CM, en vez de conducir el monitoreo inicial bajo el párrafo (d) de esta sección mantengan expedientes que muestren la información y metodología usadas en alcanzar sus conclusiones de que las exposiciones están en o bajo el nivel de acción y no se requiere monitoreo adicional. El expediente debe incluir el material que contenga CM evaluado; la fuente de los datos objetivos; el protocolo de prueba y los resultados o análisis de la prueba; una descripción de las operaciones exentas; y cómo los datos apoyan la exención y otros datos relevantes.

Ya que el uso de datos objetivos exige al patrono de conducir monitoreo, así como establece que no necesita cumplirse con la mayoría de las disposiciones con relación al bajo nivel de las exposiciones potencial, es crítico que esta determinación sea cuidadosamente documentada. El cumplimiento con el requisito de mantener un expediente de datos objetivos protege a los patronos en fechas posteriores de la contención de que el monitoreo periódico fuera omitida. El expediente también estará disponible a los empleados, de modo que puedan examinar la determinación tomada por el patrono. Al patrono se requiere mantener el expediente por la duración de la confianza del patrono en los datos objetivos. Esta disposición es efectivamente idéntica al párrafo propuesto (k)(1).

El párrafo (m)(2) requiere que los patronos establezcan y mantengan un expediente preciso de todas las medidas tomadas para monitorear la exposición de los empleados a CM. Para patronos con 20 o más empleados, el expediente debe incluir al menos: la fecha de las mediciones para cada muestra tomada; la operación que envuelva exposición a CM que esté siendo monitoreada; métodos de muestreo y analíticos usados y evidencia de su precisión; número y resultados de muestras tomadas; tipo de equipo de protección personal, tal como dispositivos respiratorios usados (si alguno), y clasificación de trabajo y exposición de todos los empleados que se consideren representados por tal monitoreo, indicando cuáles empleados fueron actualmente monitoreados. Para patronos con menos de 20 empleados, el expediente debe incluir, como mínimo: la fecha de la medición para cada muestra; el número, duración y resultados de las muestras tomadas; y el nombre número de seguro social, clasificación de trabajo y exposición de todos los empleados que se consideren representados por tal monitoreo, indicando cuáles empleados fueron actualmente monitoreados. OSHA cree que es necesario mantener estos expedientes, de modo que los patronos, empleados y OSHA puedan determinar la extensión a la cual la exposición a CM ha sido identificada y subsiguientemente

controlada. Con el tiempo, los expedientes de exposición pueden ayudar a determinar si son necesarias medidas adicionales para la protección de los empleados. OSHA ha reducido la cantidad de información requerida para pequeños negocios en reconocimiento de la variedad más limitada de operaciones y niveles de operación ahí. Esto debe facilitar la carga de archivo de expedientes del patrono sin comprometer la seguridad y salud de los empleados en estos tipos de facilidades.

Dos comentaristas [Exs. 19-25, 19-49] sugirieron que tal documentación debe estar requerida sólo para cada persona monitoreada (párrafo (d)(1) dispone para el monitoreo representativo). Sin embargo, OSHA cree que es necesario que se mantenga expedientes para todo empleado monitoreado, de modo que los empleados individuales puedan acceder la información que caracterice sus propias exposiciones a CM. Si los expedientes fueran mantenidos sólo para aquellos actualmente monitoreados, sería irrazonablemente difícil para un empleado identificar la medición de exposición que se tiene la intención de que represente su experiencia. De conformidad, OSHA no ha hecho el cambio sugerido.

El párrafo (m)(3) requiere que el patrono mantenga expedientes médicos precisos para todo empleado sujeto a vigilancia médica. La información a ser incluida en el expediente discute la identificación del empleado, las opiniones escritas del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado; y documentación de cualesquiera del empleado que se hallen estar relacionadas a la exposición a CM. El mantenimiento de los expedientes médicos del empleado es necesario para propósitos de evaluación de la salud del empleado, así como para el seguimiento apropiado.

El párrafo propuesto (k)(3)(ii)(D) requería que se incluyera una copia de la información provista al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado en el expediente del empleado. Dow Chemical Company [Ex. 19-31], pidió que, debido a que las compañías mayores tienen facilidades médicas de la compañía, debe hacerse alguna disposición de modo que los expedientes no tengan que ser mantenidos en expedientes de departamento médico y duplicados en el expediente personal de todo empleado potencialmente expuestos a CM. La información requerida bajo párrafo (j)(8) de esta sección incluye una copia de esta sección, incluyendo sus apéndices, una descripción de los deberes que envuelven exposición a CM, niveles de exposición, equipo de protección personal e información de vigilancia médica previa. Ya que esta información está disponible al empleado por otros medios, OSHA cree que los requisitos bajo el párrafo propuesto (k)(3)(ii)(D) eran innecesariamente cargosos y OSHA, por lo tanto, ha eliminado este párrafo de la regla final. OSHA también ha eliminado los requisitos propuestos de mantener los expedientes de las pruebas de ajuste los empleados como innecesariamente cargosos. Dow también sugirió que se permitiera un número de identificación de empleado en lugar del número de seguro social [Ex. 19-31]. OSHA no está de acuerdo con esta sugerencia. Los números de seguro social tienen un uso mucho más amplio y están correlacionados con la identidad del empleado en otros tipos de expedientes. Estos números son una diferencia más útil entre los empleados, ya que cada número es única al individuo por vitalicio y no cambia según el empleado cambia de patrono.

El párrafo (m)(4) de la regla final especifica que el acceso a los expedientes médicos y de exposición por los empleados, representantes designados, NIOSH y OSHA deberá ser provisto de acuerdo con el 29 CFR 1910.1020. OSHA promulgó el 29 CFR 1910.1020 como una regla genérica para acceso a los expedientes médicos y de exposición de los empleados el 23 de mayo de 1980 (45 FR 35212). Aplica a los expedientes creados bajo las normas específicas de OSHA y a los expedientes que sean voluntariamente creados por los patronos. OSHA retiene el acceso sin restricciones a los expedientes médicos y de exposición, pero su acceso a los expedientes personalmente identificables está sujeto a las reglas de la Agencia de prácticas y procedimientos concernientes al acceso de OSHA a los expedientes médicos de los empleados, los cuales han sido publicados en el 29 CFR 1913.10.

Los períodos de tiempo requeridos para retención de expedientes de exposición y médicos es 30 años y el período de empleo mas 30 años, respectivamente. Estos requisitos de retención son consistentes con los de la norma de acceso de expedientes de OSHA y con las secciones pertinentes de la Ley de Control de Substancias Tóxicas. Es necesario mantener los expedientes por períodos extendidos de tiempo debido al largo período de latencia comúnmente observados para la inducción del cáncer causado por las exposiciones a carcinógenos. El cáncer con frecuencia no puede ser detectado hasta 20 o más años después del comienzo de la exposición. El período extendido de retención de expedientes es, por lo tanto, necesario por dos propósitos. Primero, la posesión de pasadas y presentes datos de exposición y expedientes médicos propicia el diagnóstico de las dolencias de los trabajadores. Además, la retención de los expedientes por períodos extendidos hace posible la revisión en fecha futura, de la efectividad y adecuacidad de la norma.

El párrafo (m)(5) requiere a los patronos cumplir con los requisitos del 29 CFR 1910.1020(h). Esta disposición requiere al patrono notificar al Director de NIOSH por escrito, al menos 90 días antes de disponer de los expedientes y transferir estos expedientes a NIOSH, a menos que NIOSH indique lo contrario. Al patrono se requiere cumplir con cualesquiera otros requisitos aplicables establecidos en la norma de retención de expedientes.

Párrafo (n) Fechas

Este párrafo establece la fecha de vigencia para la regla final y las fechas de comienzo para las varias disposiciones de la norma. Las fechas de comienzo concede a los patronos tiempo adicional para cumplir con algunas de las disposiciones de la norma que requieren mayor esfuerzo en alcanzar. Se espera que tal trabajo comience para la fecha de vigencia y sean completadas tan pronto sea posible, pero en ningún caso más tarde del límite de cumplimiento establecido por la fecha de vigencia. Todas las otras obligaciones impuestas por la norma entran en vigor en al fecha de vigencia a menos que se indique de otra manera.

El párrafo (n)(1) de la regla final dispone que esta norma entre en vigor el 10 de abril de 1997. Esta fecha es 90 días a partir de la fecha de publicación en el **Federal Register**. El párrafo propuesto (m)(1) disponía que la regla final entrara en vigor 60 días después de la publicación en el **Federal Register**. OSHA estableció en el preámbulo a la regla propuesta [56 FR 57128], que la fecha de vigencia propuesta, junto con las fechas de comienzo, también permitiría tiempo suficiente para que los patronos alcancen el cumplimiento con los requisitos substantivos de la regla propuesta.

Aunque ningún comentarista discutió directamente el período de 60 días propuesto en el párrafo (m)(1), varios comentaristas discutieron la razón de las fechas de comienzo en el párrafo (m)(2). Esos comentarios, discutidos a continuación, indicaron que algunos patronos necesitarían más tiempo para cumplir que lo que la regla propuesta les hubiera concedido.

La Agencia establece la fecha de vigencia para permitir suficiente tiempo para que los patronos obtengan la norma, la lean y comprendan sus requisitos y emprendan la planificación y preparación requeridos para el cumplimiento. La sección 6(b)(4) de la Ley OSH dispone que la fecha de vigencia de una norma de OSHA puede ser demorada hasta 90 días a partir de la fecha de publicación en el **Federal Register**. Dadas las preocupaciones expresadas por los comentaristas, el interés de OSHA es hacer que los patronos implanten los esfuerzos de cumplimiento efectivos y el efecto mínimo de la demora adicional de 30 días, la Agencia ha decidido que es apropiado establecer la fecha de vigencia a los 90 días de la publicación, en vez de a los 60 días.

El párrafo (n)(2) de la regla final establece las fechas de comienzo con las disposiciones de la norma de CM. Las fechas de comienzo están basadas sobre la información en el expediente sobre el desarrollo de la tecnología con relación a los tipos de disposiciones que los patronos se espera que implanten, tales como las medidas de control disponibles, su complejidad y el tiempo que sea razonablemente necesario para completar su instalación e implantación. En el caso de CM, los tipos de disposiciones incluidos en la regla, tales como requisitos que requieran controles convencionales, son idénticos a los elementos incluidos en todas las normas de salud de OSHA.

Los párrafos propuestos (m)(2)(i), (ii) y (iii) requerían que el monitoreo inicial fuera completado por todos los patronos dentro de 120 días de la fecha de vigencia de la norma de CM, los controles de ingeniería dentro de un año de la fecha de vigencia y todos los otros requisitos dentro de 180 días de la fecha de vigencia. Según descrito a continuación, OSHA recibió numerosos comentarios sobre la adecuación de las fechas de comienzo, especialmente para pequeños negocios. Dado el gran número de pequeños patronos cubiertos por los requisitos y los problemas especiales de muchos patronos al identificar e implantar medidas de control apropiadas, OSHA ha decidido fasear el cumplimiento con los requisitos de la norma. La agenda para cumplimiento con las disposiciones de la norma están descritas a continuación.

OSHA recibió un número de comentarios sobre los períodos propuestos para el cumplimiento con los requisitos de control. En 1992, Kodak [Exs. 19-18 y 19-102], describió circunstancias en su facilidad de producción de base de película que evitaría el cumplimiento con los PELs mediante controles de ingeniería antes de mediados de 1955. Kodak declaró: "es esencial que OSHA responda

a estas consideraciones al promulgar la regla final. OSHA debiera permitir tiempo adecuado para que Kodak implante los controles de ingeniería factibles en una agenda ordenada y mínimamente alterante. Considerando las fechas y las fechas de comienzo en esta reglamentación, OSHA ha determinado que las partes afectadas tendrán suficiente tiempo para cumplir con la norma.

También se recibió peticiones similares de períodos de tiempo más largo para cumplimiento de una variedad de otros comentaristas [Exs. 19-55, 19-57, 19-67, 19-72, 19-75, 115-28, 115-33, 115-37, Tr. 1422, 1427-29, 9/23/92, Tr. 2103, 10/14/92, Tr. 2291-92, Tr. 2291-92, 10/15/92]. Sin embargo, el Análisis económico final de OSHA para esta reglamentación indica que las medidas de control fácilmente accesibles pueden usarse para controlar la exposición a CM en muchas operaciones donde hay CM presente. En general, el cumplimiento no requerirá el desarrollo de tecnología de control nueva o novedosa. De conformidad, OSHA cree que períodos de tiempo más prolongados para el cumplimiento no son necesarios para todas las industrias afectadas. Sin embargo, según discutido a continuación, los pequeños negocios (por ejemplo, a aquellos con menos de 20 empleados y los fabricantes de espuma de poliuretano con 20 a 90 empleados), se les ha concedido tiempo adicional para cumplir.

Según discutido anteriormente en la Sección VIII, varios comentaristas [Exs. 19-14, 19-25, 19-28 y 19-29], declararon que los controles de ingeniería para alcanzar el cumplimiento no están disponibles. Estos comentaristas declararon además que el desarrollo e implantación de los cambios de proceso y los controles de ingeniería necesarios para alcanzar el cumplimiento tomaría cuatro años a partir de la fecha de vigencia, no el año único propuesto. Por ejemplo, la Pharmaceutical Manufacturers Association y Abbott Laboratories [Exs. 19-25 y 19-29] declararon como sigue:

Si la agencia hubiera de reglamentar que el nivel de exposición a CM fuera reducido a 25 ppm por un TWA de ocho horas y un STEL de 125 ppm, se concedería un mínimo de un año a partir de la fecha de vigencia para la identificación de los controles de ingeniería. Debe concederse un mínimo de tres años a partir de la fecha de vigencia para el cumplimiento con el párrafo (f)(1) de la regla propuesta.

Esos comentaristas y HSIA [Ex. 19-45], también indicaron que la aprobación de la FDA es necesaria en la industria farmacéutica para cualquier alteración de los procesos de manufactura, sustitución por CM y pidió que OSHA considere los requisitos reglamentarios de la FDA al establecer las fechas de comienzo. En particular, Abbott Laboratories describió que le tomó tres años obtener la aprobación de FDA para la sustitución de soluciones hidroalcohólicas o acuosas para CM en operaciones de revestimiento de tabletas "al presente, completar las pruebas requeridas y obtener la aprobación de FDA para producir un sólo producto puede tomar de tres meses a tres años, dependiendo de la extensión del cambio."

Abbott también comentó como sigue [Ex. 19-29]:

Según establecido previamente, los controles de ingeniería factibles no existen al presente para el equipo de separación centrífuga y secado farmacéutico al grueso. La implantación de controles de ingeniería requeriría, por lo tanto, el uso de diferentes procesos o un método de producción diferente. Los cambios de ese grado requieren que Abbott Laboratories complete trabajo de desarrollo en un proceso alternativo y/o identificar nuevo equipo de producción;

levantar un nuevo edificio para alojar el equipo; comprar, recibir e instalar el nuevo equipo; adiestrar a los empleados y validar el proceso. Esto no puede conseguirse en un año.

OSHA está al tanto de que los fabricantes farmacéuticos deben cumplir con otros requisitos reglamentarios, incluyendo los establecidos por la FDA. La Agencia ha considerado cómo los patronos afectados, en general, necesitan coordinar sus esfuerzos de cumplimiento con OSHA con sus otras actividades de cumplimiento reglamentario, que esta reglamentación no requiere la implantación de tecnologías de control particularmente complicadas o novedosas y que los marcos de tiempo de cumplimiento están a la par con los de otras normas de OSHA. OSHA visualiza la coordinación del cumplimiento con otras actividades de cumplimiento reglamentario como un esfuerzo continuado del patrono, no sólo como una respuesta ad hoc a una acción particular de OSHA (tal como la revisión de un PEL). Por ejemplo, un fabricante farmacéutico necesitaría considerar las implicaciones para el cumplimiento con OSHA de los cambios de proceso emprendidos debido a requisitos de la FDA o por otras razones, ya sea que esos cambios hayan de hacerse durante el período de comienzo de la norma de CM o subsiguientemente.

De conformidad, la Agencia ha determinado que los comentaristas no han establecido la necesidad de la extensión pedida de las fechas de comienzo. OSHA cree que el período propuesto de un año en el cual la implantación de los controles será, en general, adecuado y por lo tanto, no ha hecho el cambio sugerido. Sin embargo, según discutido en otra parte, OSHA ha adaptado la agenda de cumplimiento al tamaño del establecimiento y anticipado el impacto de la norma sobre esos negocios.

Dow [Ex. 19-31] también expresó preocupación porque muchos patronos serían incapaces de cumplir con las fechas de comienzo, enfocando sobre el tiempo y los recursos que se requerirían para conducir el monitoreo inicial. Además, Dow declaró como sigue: "OSHA debiera requerir que se completen ciertas actividades dentro del tiempo establecido y si las acciones no puedan ser completadas, el patrono debe tener un plan escrito y acciones correspondientes que muestren un esfuerzo de buena fe para cumplir con los requisitos." OSHA está de acuerdo en que puede haber circunstancias donde, a pesar de los esfuerzos de buena fe, los patronos no puedan alcanzar el cumplimiento dentro de los períodos de tiempo especificados por el párrafo (n)(2). OSHA está de acuerdo, además, en que desarrollar un plan escrito y tomar otras acciones en "buena fe" hacia el cumplimiento serían medidas apropiadas para mitigar cualesquiera circunstancias de incumplimiento con la reglamentación. Ciertamente, el procedimiento sugerido se parece mucho al proceso de variante temporera ya establecido por OSHA.

Bajo la sección 6(b)(6) de la Ley OSH, un empleado puede obtener una variante temporera del cumplimiento con una norma de OSHA, si muestra que no puede alcanzar el cumplimiento para la fecha de vigencia; está tomando todas las medidas disponibles para salvaguardar a sus empleados de los riesgos pertinentes; y tiene un programa efectivo para avenirse a cumplimiento con la norma. Las reglamentaciones de implantación para el proceso de variante temporera aparecen en 29 CFR parte 1905. Los patronos que experimenten dificultades en cumplir con las fechas de comienzo deben comunicarse con OSHA y solicitar una variante temporera.

HSIA [Ex. 19-45] recomendó que OSHA "provea una agenda de cumplimiento similar a la provista en la actualización genérica del PEL * * * [la cual] en algunas circunstancias permiten a los patronos hasta el 31 de diciembre de 1993 para cumplir (un total de cuatro años y 10 meses)." Además de mencionar el largo proceso de aprobación de FDA, HSIA señaló que "los usuarios de DCM, particularmente muchas de las compañías más pequeñas, hallarán el cumplimiento tecnológica y económicamente difícil, cuando menos."

Según establecido anteriormente, OSHA cree que esa clase de agenda de cumplimiento extendido establecido a través de la actualización genérica del PEL es innecesaria para la norma de CM. Basado sobre la revisión del expediente de reglamentación, la Agencia ha alcanzado la conclusión general de que los patronos podrán alcanzar el cumplimiento dentro de los límites de tiempo establecidos en el párrafo (n).

Sin embargo, OSHA está preocupada porque algunas pequeñas facilidades afectadas por esta reglamentación, tal como muchas de esas en la industria del terminado de muebles y la industria de manufactura de espuma de poliuretano, pueden tener dificultades en determinar las medidas de control apropiadas a usarse y también pueden no ser capaces de absorber los costos de cumplimiento, particularmente aquellos asociados con la implantación de los controles de ingeniería dentro del marco de tiempo propuesto. La Agencia ha estimado (ver la Sección VIII, Sumario del análisis económico final), que permite una agenda de cumplimiento variable, basado sobre el tamaño del establecimiento, hará posible que las firmas en todos los sectores impactados absorban muchos de los costos de cumplimiento, sin poner en peligro la salud económica.

Basado sobre estas consideraciones, OSHA ha determinado que la siguiente agenda de implantación es razonable y apropiada para negocios de todos los tamaños:

Tamaño de establecimiento	Debe cumplirse con las disposiciones de monitoreo inicial dentro de	Implantación de los controles de ingeniería debe estar completada dentro de	Debe cumplirse con todas las otras disposiciones
Menos de 20 empleados	300 días de la fecha de vigencia	3 años de la fecha de vigencia	1 año de la fecha de vigencia
Manufactureros de espuma de poliuretano con de 20 a 99 empleados	210 días de la fecha de vigencia	2 años de la fecha de vigencia	270 días de la fecha de vigencia
Todos los otros patronos	120 días de la fecha de vigencia	1 año de la fecha de vigencia	180 días de la fecha de vigencia

La Agencia está promulgando el párrafo (n) de conformidad.

La agenda para las fechas de comienzo intermedias (210 d, 270 d y 2 años), para los manufactureros de espuma de poliuretano con 20 a 99 empleados estuvo limitada a este grupo de aplicación porque este grupo tiene el más alto potencial de impacto económico excepto por los grupos de decapado de pintura y construcción. En ambos de estos grupos, la mayoría de las firmas tienen menos de 20 empleados y así no se le permitiría tiempo adicional para cumplir con las fechas de comienzo de la regla final. En contraste, en el grupo de manufactura de espuma flexible de poliuretano, aún las firmas con menos de 100 empleados necesitarán instalar varios tipos de controles de ingeniería y

tienen probabilidad de tener grandes gastos de capital para cumplir con los requisitos de la reglamentación. Esta extensión de las fechas límite de cumplimiento permitirá a las firmas que necesiten controles de ingeniería extensos el tiempo para planificar adecuadamente e implantar su sistema de controles. Esta modificación también ayudará a asegurar la protección adecuada para los trabajadores.

Párrafo (o) Apéndices

El párrafo final de la norma establece simplemente que los apéndices que siguen no tienen la intención de crear cualesquiera obligaciones adicionales además de las especificadas en la norma. Básicamente son documentos guías no mandatorios para suplementar y complementar los requisitos reglamentarios en la norma y para proveer información adicional sobre CM y su manejo seguro y el uso para los empleados expuestos, patronos y profesionales del cuidado de la salud.

OSHA recibió unos cuantos comentarios en relación al texto de los apéndices según propuestos. Estos discutieron la necesidad de información adicional [Ex. 57, Tr. 832, 9/21/92, Tr. 1380 y 1384-85, 9/23/92], o si la información debiera aparecer en un apéndice o en el texto reglamentario mismo (véase, e.g., Tr. 2435-36 y 2448-49, 10/15/92]. OSHA ha revisado y actualizado el texto en los apéndices para tratar estos comentarios y garantizar que sean consistente con el nuevo texto reglamentario en la norma final.

También, el Apéndice C no mandatorio, que discute las pruebas de ajuste de respirador, no ha sido incluido en la regla final porque OSHA ha determinado que muy pocos de los respiradores usados para cumplir con esta norma requerirán pruebas de ajuste. Además, la revisión de OSHA de la norma genérica de respiradores (29 CFR 1910.134), contendrá un apéndice actualizado que discuta las pruebas de ajuste para todos los respiradores.

XI. Autoridad y firma

Este documento fue preparado bajo la dirección de Joseph A. Dear, Assistant Secretary of Labor for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Labor, 200 Constitution Avenue, NW., Washington DC 20210.

Conforme a las secciones 4, 6(b), 8(c) y 8(g) de la Occupational Safety and Health Act (29 U.S.C. 653, 655, 657), sección 107 de la Contract Work Hours and Safety Standards Act (Construction Safety Act) (40 U.S.C. 333); Longshoring and Harbor Workers' Compensation Act (33 U.S.C. 941); Secretary of Labor's Order No. 1-90 (55 FR 9033); y 29 CFR part 1911; 29 CFR partes 1910, 1915 y 1926 son enmendadas según se establece a continuación.

Lista de temas en el 29 CFR Parte 1910, 1915 y 1926

Químicos, cáncer, avalúo de riesgos a la salud, cloruro de metileno, Seguridad y salud ocupacional.

Firmado en Washington, D.C., este 31ero día de diciembre de 1996.

Joseph A. Dear
Secretario Auxiliar del Trabajo

XII. Texto reglamentario de la norma final

Las partes 1910, 1925 y 1926 del Título 29 del Code of Federal Regulations están enmendadas como sigue:

Parte 1910-[Enmendada]

Subparte B-[Enmendada]

1. La autoridad de citación para la subparte B de la parte 1910 continúa para leer como sigue:

Autoridad: Secs. 4, 6 y 8 de la Occupational Safety and Health Act, 29 U.S.C. 653, 655, 657; Walsh-Healey Act, 29 U.S.C.35 *et seq*; Service Contract Act of 1965, 41 U.S.C. 351 *et seq*; Contract Work Hours and Safety Standards Act (Construction Safety Act), 40 U.S.C. 333; Sec. 41 Longshore and Harbor Worker's Compensation Act, 33 U.S.C. 941; National Foundation on Arts and Humanities, 20 U.S.C. 951 *et seq*.; Secretary of Labor's Order No. 12-71 (36 FR 8754); 8-76 (41 FR 25059); 9-83 (48 35736); 1-90 (55 FR 9033); y 29 CFR parte 1911.

2. Añadiendo un nuevo párrafo (m) al § 1910.19 para que lea como sigue:

§ 1910.19 Disposiciones especiales para contaminantes de aire.

* * * * *

(m) *Cloruro de metileno (CM)*: La sección 1910.1052 deberá aplicar a la exposición de todo empleado a CM en todo empleo y lugar de empleo cubierto por § 1910.16 en lugar de cualquier norma diferente sobre exposición a CM que de otro modo sería aplicable en virtud de esa sección cuando no está presente en envases sellados, intactos.

Subparte Z-[Enmendada]

3. La autoridad de citación para la subparte Z del 29 CFR parte 1910. continúa para leer, en parte, como sigue:

Autoridad: Secs. 6 y 8 de la Occupational Safety and Health Act, 29 U.S.C. 655, 657; Secretary of Labor's Orders 12-71 (36 FR 8754), 8-76 (42 FR 25059), 9-83 (48 FR 35736) o 1-90 (55 FR 9033), según aplicable y 29 CFR 1911.

* * * * *

§ 1910.1000 [Enmendada]

4. Mediante la remoción de toda la entrada para Cloruro de metileno (Z37.23-1969), en la Tabla Z-2 de la § 1910.1000 y añadiendo la entrada siguiente en su lugar en la columna de substancia: "Cloruro de metileno: véase § 1910.1052".

5. Añadiendo una nueva § 1910.1052 para que lea como sigue:

§ 1910.1052 Cloruro de Metileno.

Esta norma de salud ocupacional establece requisitos para que los patronos controlen la exposición ocupacional a cloruro de metileno (CM). Los empleados expuestos a CM están en riesgos aumentado de desarrollar cáncer, efectos adversos al corazón, sistema nervioso central e hígado e irritación a la piel y ojos. La exposición puede ocurrir mediante inhalación, absorción a través de la piel, o a través de contacto con la piel. El CM es un solvente que es usado en muchos tipos diferentes de actividad, tal como decapada de pintura, manufactura de espuma de poliuretano, y limpieza y desengrasado. Bajos los requisitos del párrafo (d) de esta sección, todo patrono cubierto debe hacer una determinación inicial de la exposición de cada empleado a CM. Si el patrono determina que los empleados están expuestos bajo el nivel de acción, las únicas otras disposiciones de esta sección que aplican son que debe hacerse un expediente de la determinación, los empleados deben recibir información y adiestramiento bajo el párrafo (1) de esta sección y, donde sea apropiado, los empleados deben estar protegidos de contacto con CM líquido bajo el párrafo (h) de esta sección. Las disposiciones de la norma de CM son como sigue:

(a) Alcance y aplicación. Esta sección aplica a todas las exposiciones ocupacionales a cloruro de metileno (CM), Chemical Abstracts Service Registry Number 75-09-2, en industria general, construcción y empleo en astilleros.

(b) Definiciones. Para propósitos de esta sección, las siguientes definiciones deberán aplicar:

Nivel de acción significa una concentración de CM aerosuspendida de 12.5 partes por millón (ppm), calculado como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA).

Secretario Auxiliar significa el Secretario del Trabajo para Seguridad y Salud Ocupacional, Departamento del Trabajo de EEUU, o su designado.

Persona autorizada significa cualquier persona específicamente autorizada por el patrono y a quien sus deberes de trabajo requieran estar presente en áreas reglamentadas, o cualquier persona que entre a tales áreas como representante designado de los empleados con el propósito de ejercer el derecho de observar los procedimientos de monitoreo y medición bajo el párrafo (d) de esta sección, o cualquier otra persona autorizada por la Ley OSH o reglamentos emitidos bajo la Ley.

Director significa el Director de National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Health and Human Services, o su designado.

Emergencia significa cualquier ocurrencia, tal como, pero no limitada a, fallas de equipo, rotura de envases, o fallas en el equipo de control, que resulte, o tenga probabilidad de resultar en el escape descontrolado de CM. Si un escape incidental de CM puede ser contralado por los empleados, tal como personal de mantenimiento al tiempo del escape, y de acuerdo con las disposiciones de escape/derrame requeridas por el párrafo (f) de esta sección, no se considera una emergencia según definido por esta norma.

Exposición de empleados significa la exposición a CM aerosuspendida que ocurra o pudiera ocurrir si los empleados no usaran protección respiratoria.

Cloruro de metileno (CM) significa un compuesto orgánico con la fórmula química, CH_2Cl_2 . Su Chemical Abstracts Service Registry Number es 75-09-2. Su peso molecular es 84.9/mol.e

Médico u otro profesional del cuidado de la salud es un individuo cuyo alcance legalmente permitido de la práctica (i.e., licencia, registro, o certificación), le permite proveer independientemente, o delegársele la responsabilidad de proveer algunos o todos los cuidados de servicios de salud requeridos por el párrafo (j) de esta sección.

Área reglamentada significa un área, demarcada por el patrono, donde la exposición del empleado a concentraciones suspendidas de CM excedan a su TWA PEL de ocho horas o el STEL.

Síntoma significa efectos al sistema nervioso central tal como jaquecas, desorientación, mareo, fatiga, y alcance de atención disminuido; efectos a la piel tales como resequedad, eritema, piel cuarteada, o quemaduras de la piel; efectos cardíacos tales como dolor del pecho o cortedad de respiración.

Esta sección significa norma de cloruro de metileno.

(C) *Límites permisibles de exposición (PELs)*. (1) PEL promedio de tiempo ponderado (TWA) de ocho horas. El patrono deberá asegurarse de que ningún empleado esté expuesto a una concentración aerosuspendida de CM en exceso de veinticinco partes de CM por millones de partes de aire (25 ppm), como un TWA de ocho horas.

(2) Límite de exposición a corto término (STEL). El patrono deberá asegurarse de que ningún empleado esté a una concentración aerosuspendida de CM en exceso de 125 partes de CM por millón de partes de aire (125 ppm), según determinado durante un período de muestreo de quince minutos.

(d) *Monitoreo de exposición.* (1) Caracterización de la exposición de los empleados. (i) Donde haya presente CM en el lugar de trabajo, el patrono deberá determinar la exposición de cada empleado, ya sea:

(A) Tomando una muestra personal de aire de la zona de respiración de la exposición a cada empleado; o

(B) Tomando muestras personales de aire de la zona de respiración que sea representativa de la exposición de cada empleado.

(ii) *Muestras representativas.* El patrono puede considerar las muestras de aire de zona de respiración de cada empleado como representativa de las exposiciones de los empleados, cuando se tomen como sigue:

(A) *TWA PEL de ocho horas.* El patrono ha tomado una o más muestras personales de aire de la zona de respiración de al menos un empleado en cada clasificación de trabajo en un área de trabajo durante cada turno de trabajo, y se espera que el empleado muestreado tenga la exposición de CM más alta.

(B) *Límites de exposición a corto término.* El patrono ha tomado una o más muestras personales de aire de la zona de respiración que indica las exposiciones más altas probables de 15 minutos durante tales operaciones para al menos un empleado en cada clasificación de trabajo en el área de trabajo durante cada turno de trabajo y el empleado muestreado se espera que tenga la exposición a CM más alta.

(C) *Excepción.* Las muestras personales de aire de zona de respiración tomadas durante un turno de trabajo pueden usarse para representar las exposiciones de los empleados en los otros turnos de trabajo donde el patrono pueda documentar que las tareas realizadas y condiciones de lugar de trabajo sean similares a través de los turnos.

(iii) *Precisión de monitoreo.* El patrono deberá asegurarse de que todos los métodos usados para realizar monitoreo de exposición produzcan resultados que sean precisos a un nivel de confiabilidad de 95% y estén:

(A) Dentro de $\pm 25\%$ para concentraciones aerosuspendidas de CM sobre PEL TWA de ocho horas o STEL; o

(B) Dentro de $\pm 35\%$ para concentraciones aerosuspendidas de CM en o sobre el nivel de acción o bajo el PEL TWA de ocho horas.

(2) *Determinación inicial.* Todo patrono cuyos empleados estén expuestos a CM deberán realizar monitoreo de exposición inicial para determinar la exposición de cada empleado expuesto, excepto bajo las siguientes condiciones:

(i) Donde datos objetivos demuestren que el CM no puede ser liberado al lugar de trabajo en concentraciones aerosuspendidas en, o sobre el STEL. Los datos objetivos deberán representar las exposiciones más altas a CM con probabilidad de ocurrir bajo condiciones previsibles de procesado, uso o manejo. El patrono deberá documentar las exención de datos objetivos según especificados en el párrafo (m) de esta sección;

(ii) Donde el patrono haya realizado monitoreo de exposición durante los 12 meses previos al 12 de abril de 1997 y el monitoreo de exposición cumpla con todos los otros requisitos de esta sección, y fuera conducido bajo condiciones substancialmente equivalentes a las condiciones existentes; o

(iii) Donde los empleados estén expuestos a CM menos de 30 días al año (e.g. en un sitio de construcción), y el patrono tenga mediciones por instrumentos de lectura directa que den resultados inmediatos (tal como un tubo detector), y que provea suficiente información en relación a las exposiciones de los empleados para determinar qué medidas de control sean necesarias para reducir las exposiciones a niveles aceptables.

(3) *Monitoreo periódico.* Donde la determinación inicial demuestre exposiciones de empleados en o sobre el nivel de acción, o sobre el STEL, el patrono deberá establecer un programa de monitoreo de exposición para el monitoreo periódico de la exposición de los empleados a CM de acuerdo con la Tabla 1:

Tabla 1.—Seis escenarios de determinación de exposición inicial y sus frecuencias de exposición asociadas

Escenario de exposición	Actividad de monitoreo requerida
Bajo el nivel de acción y en o bajo el STEL.....	No se requiere monitoreo de TWA o STEL
Bajo el nivel de acción y sobre el STEL.....	No se requiere monitoreo de TWA de 8 horas, monitorear las exposiciones STEL cada tres meses
En o sobre el nivel de acción, en o bajo el TWA, y en o bajo el STEL .	Monitorear las exposiciones TWA de 8 horas cada 6 meses
En o sobre el nivel de acción, en o bajo el TWA y sobre el STEL.....	Monitorear las exposiciones TWA cada 6 meses y monitorear las exposiciones STEL cada 3 meses
Sobre el TWA y en o bajo el STEL.....	Monitorear las exposiciones TWA cada 3 meses
Sobre el TWA y sobre el STEL.....	Monitorear las exposiciones TWA y las exposiciones STEL cada 3 meses

[Nota al párrafo (d)(3): El patrono puede disminuir la frecuencia de monitoreo de exposición a cada seis meses cuando al menos dos mediciones consecutivas tomadas con una diferencia de al menos siete días muestre que las exposiciones están en o bajo PEL TWA de ocho horas. El patrono puede discontinuar el monitoreo del TWA de ocho horas para empleados donde al menos dos mediciones consecutivas tomadas con siete días de diferencia estén bajo el nivel de acción. El patrono puede discontinuar el monitoreo periódico del STEL para empleados donde al menos dos mediciones consecutivas tomadas con al menos siete días de diferencia estén en o bajo el STEL].

(4) *Monitoreo adicional.* (i) El patrono deberá realizar monitoreo de exposición cuando un cambio en las condiciones del lugar de trabajo indique que la exposición de los empleados pudiera haber aumentado. Ejemplos de situaciones que puedan requerir monitoreo adicional incluyen cambios en producción, proceso, equipo de control o prácticas de trabajo, o un escape, rotura, u otra avería.

(ii) Donde el monitoreo de exposición sea realizado debido a un derrame, escape, rotura o avería de equipo, el patrono deberá limpiar el CM y realizar las reparaciones apropiadas antes de monitorear.

(5) *Notificación a los empleados de los resultados del monitoreo.* (i) El patrono deberá dentro de 15 días laborables después del recibo de los resultados de cualquier monitoreo realizado bajo esta sección, notificar a los empleados afectados de estos resultados por escrito, ya sea individualmente o desplegando los resultados en una localización apropiada que sea accesible a los empleados afectados.

(ii) Siempre que los resultados de monitoreo indiquen que la exposición de los empleados está sobre el PEL TWA de ocho horas o el STEL, el patrono deberá describir en la notificación escrita la acción correctiva que esté siendo tomada para reducir la exposición de los empleados a, o bajo el PEL TWA de ocho horas o el STEL y la agenda para completar esta acción.

(6) *Observación de monitoreo.* (i) *Observación de los empleados.* El patrono deberá proveer a los empleados o a sus representantes designados la oportunidad de observar cualquier monitoreo de la exposición de los empleados a CM conducido de acuerdo con esta sección.

(ii) *Procedimientos de observación.* Cuando la observación del monitoreo de la exposición de los empleados a CM requiera la entrada a un área donde el uso de ropa o equipo de protección esté requerido, el patrono deberá proveer, sin costo a los observadores, y a los observadores deberá requerirse usar, tal ropa y equipo y deberá cumplir con todos los otros procedimientos de seguridad y salud aplicables.

(e) *Áreas reglamentadas.* (1) El patrono deberá establecer un área reglamentada dondequiera que la exposición de los empleados a concentraciones aerosuspendidas de CM exceda, o pueda razonablemente esperarse que exceda al PEL TWA de ocho horas o al STEL.

(2) El patrono deberá suplir un respirador, seleccionada de acuerdo con el párrafo (h)(3) de esta sección, a toda persona que entre al área reglamentada y deberá requerir a todo empleado afectado que use el respirador siempre que las exposiciones a CM tengan la probabilidad de exceder al PEL TWA de ocho horas o STEL.

[Nota al párrafo (e)(3): Un patrono que haya implantado todos los controles de ingeniería, prácticas de trabajo y administrativos factibles (según requerido en el párrafo (f) de esta sección), y que haya establecido un área reglamentada (según requerido por el párrafo (e)(1) de esta sección) donde las exposiciones a CM pueda confiablemente predecirse que excedan al PEL TWA de ocho horas o STEL sólo en ciertos días (por ejemplo, debido al trabajo o agenda de proceso) necesitaría hacer que los empleados afectados usen respirador sólo en esos días].

(4) El patrono deberá asegurar que, dentro de un área reglamentada, los empleados no se dediquen a actividades que no sean trabajo que puedan aumentar la exposición dérmica u oral a CM.

(5) El patrono deberá asegurarse de que mientras los empleados estén usando respiradores, no se dediquen a actividades (tales como tomar medicamentos o mascar chicle o tabaco), que interfieran con el sello o ejecución del respirador.

(6) El patrono deberá demarcar las áreas reglamentadas del resto del lugar de trabajo en cualquier manera que establezca adecuadamente y alerte a los empleados de los límites del área y minimice el número de empleados autorizados expuestos a CM dentro del área reglamentada.

(7) Un patrono con un sitio de trabajo multipatrono que establezca un área reglamentada deberá comunicar las restricciones de acceso y localizaciones de estas áreas a todos los otros patronos con operaciones de trabajo en este sitio de trabajo.

(f) *Métodos de cumplimiento.* (1) *Controles de ingeniería y prácticas de trabajo.* El patrono deberá instituir y mantener la efectividad de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir la exposición de los empleados a, a bajo los PELs, excepto a la extensión en que el patrono pueda demostrar que tales controles no son factibles. Dondequiera que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles que puedan instituirse no sean suficientes para reducir las exposiciones de los empleados a o bajo el TWA (PEL de 8 horas o el STEL, el patrono debe utilizarlos para reducir la exposición de los empleados al nivel más bajo alcanzable por estos controles y deberá suplementarlos mediante el uso de protección respiratoria que cumpla con los requisitos del párrafo (g) de esta sección.

(2) *Prohibición de rotación.* El patrono no deberá implantar una agenda de rotación de empleados como medio de cumplimiento con los PELs.

(3) *Detección y escapes y derrames.* (i) El patrono deberá implantar procedimientos para detectar escapes de CM al lugar de trabajo. En áreas de trabajo donde pueda ocurrir derrames, el patrono deberá hacer provisiones para contener cualesquiera derrames y disponer con seguridad e cualquier material de desperdicio contaminado con CM.

(ii) El patrono deberá asegurarse de que todos los incidentes de escape sean limpiados prontamente por empleados que usen el equipo de protección personal apropiado y que estén adiestrados en los métodos de limpieza apropiados. [Notas al párrafo (f)(3)(ii): Véase el Apéndice A de esta sección para ejemplos de procedimientos que satisfagan este requisito. Los patronos cubiertos por esta norma también pueden estar sujetos a las disposiciones de desperdicios peligrosos y respuesta de emergencia contenidos en 29 CFR 1920.120(q)].

(g) *Protección respiratoria.* (1) Requisitos generales. El patrono deberá proveer un respirador que cumpla con el requisito de este párrafo, sin costo a los empleados afectados, y asegurarse de que todo empleado afectado use tales respirador donde sea apropiado. Deberá usarse respiradores en la siguientes circunstancias:

(i) Siempre que la exposición de un empleado a CM exceda o pueda razonablemente esperarse que exceda al PEL TWA de ocho horas o el STEL (Como cuando un empleado esté usando CM en un área reglamentada):

(ii) Durante el intervalo de tiempo necesario para instalar o implantar los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles;

(iii) En unas pocas operaciones de trabajo, tales como algunas operaciones de mantenimiento y actividades de reparación, para las cuales el patrono demuestre que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo no son factibles;

(iv) Donde los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles sean insuficientes para reducir las exposiciones a, o bajo los PELs; o

(v) En emergencias.

(2) *Evaluación médica.* Antes de hacer que un empleado use un respirador de aire suplido en el modo de presión negativa, o una máscara de gas con canastos (filtros) para vapores orgánicos para escape de emergencia, el patrono deberá hacer que un médico o profesional del cuidado de la salud licenciado verifique la capacidad de todo empleado afectado para usar tal protección respiratoria. El médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado deberá proveer su hallazgos a los empleados afectados y al patrono en una opinión escrita.

(3) *Selección respiratoria.* Los respiradores suplidores de atmósfera adecuados, según especificados en la Tabla 2 deberán ser seleccionados de aquellos aprobados por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), bajo las disposiciones de 42 FR Part 84, "Dispositivos

de Protección Respiratoria". Donde los patronos elijan proveer máscaras de gas con filtros para vapores orgánicos para uso en escapes de emergencia, los filtros de vapores orgánicos deberán tener la aprobación de NIOSH.

Tabla 2.—Requisitos mínimos para protección respiratoria para CM aerosuspendida.

Concentración aerosuspendida de Cloruro de Metileno (ppm) o condición de uso	Respirador mínimo requerido ¹
Hasta 625 ppm (25 x PEL).....	(1) Respirador, capucha o capacet de aire suplido de flujo continuo.
Hasta 1250 ppm (50 x 8-TWA PEL).....	(1) Respirador de aire suplido de careta completa operada al modo de presión negativa (demanda). (2) Aparato respirador autocontenido de careta completa (SCBA), operado al modo de presión negativa (demanda).
Hasta 5000 ppm (200 x 8-TWA PEL).....	(1) Respirador de aire suplido de flujo continuo, careta completa. (2) Respirador de aire suplido demanda de presión, careta completa. (3) SCBA de careta completa a presión positiva.
Concentración desconocida o sobre 5000 ppm (mayor de 200 x 8-TWA PEL).	(1) SCBA de careta completa a presión positiva. (2) Respirador de aire suplido a demanda de presión de careta completa con un auxiliar autocontenido de aire suplido
Combatir incendios	SCBA careta completa, presión positiva.
Escape de emergencia	(1) Cualquier SCBA de flujo continuo o demanda de presión (2) Máscara para gas con canastos de vapores orgánicos

¹Los respiradores asignados para concentraciones aerosuspendidas más altas pueden usarse en concentraciones más bajas.

(4) *Programa de respirador.* Donde se requiera protección respiratoria por esta sección, el patrono deberá instituir un programa de respiradores de acuerdo con 29 CFR 1910.134.

(5) *Permiso para abandonar el área.* El patrono deberá permitir a los empleados usar respiradores abandonar el área reglamentada para reajustarse la careta a la cara para obtener del respirador según sea necesario para evitar la irritación de la piel asociada al uso de respirador.

(6) *Respiradores de filtro.* Los patronos que provean máscaras de gas con canastos de vapores orgánicos para el propósito de escape de emergencia deberá sustituir esos canastos después de cualquier uso de emergencia antes de que las máscaras para gas sean devueltas al servicio.

(7) *Pruebas de ajuste de respirador.* (i) El patrono deberá asegurarse de que todo respirador asignado al empleado sea ajustado apropiadamente y exhiba el menor escape posible de la careta entre las caretas probadas.

(ii) El patrono deberá realizar pruebas ajuste cualitativas o cuantitativas al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces para todo empleado que use un respirador de presión negativa, incluyendo aquellos empleados para los cuales se provea respiradores de escape de emergencia.

[Nota al párrafo (g)(7)(ii): Los únicos respiradores de aire suplido a los cuales estas disposiciones aplicarían es SCBA en el modo de presión negativa. Las guías de cumplimiento de pequeños negocios contendrán ejemplos de protocolos para pruebas de ajuste cualitativo y cuantitativo].

(h) *Ropa de trabajo y Equipo de protección.* (1) Donde sea necesario para evitar la irritación de la piel y los ojos inducida por CM, el patrono deberá proveer ropa y equipo de protección limpios que sean resistentes a CM, sin costo al empleado, y deberá asegurarse de que todo empleado afectado los use. La protección para los ojos y la cara deberán cumplir con los requisitos del 29 CFR 1910.133 o 29 CFR 1915.153, según sea aplicable.

(2) El patrono deberá limpiar, lavar, reparar y sustituir toda la ropa y equipo de protección requerido por este párrafo, según sea necesario para mantener su efectividad.

(3) El patrono deberá ser responsable de la disposición segura de tales ropas y equipo [Nota al párrafo (h)(4): Véase el apéndice A para ejemplos de procedimientos de disposición que satisfagan este requisito].

(i) *Facilidades de higiene.* (1) Si es razonablemente previsible que la piel de los empleados entre en contacto con soluciones que contengan 0.1% o más de CM (por ejemplo, a través de salpicaduras, derrames o prácticas de trabajo inapropiadas), el patrono deberá proveer facilidades de lavado convenientemente localizadas, capaces de remover el CM, y deberá asegurarse de que los empleados afectados usen estas facilidades según necesario.

(2) Si es razonablemente previsible que los ojos de un empleado puedan hacer contacto con soluciones que contengan 0.1% o más de CM (por ejemplo, a través de salpicaduras, derrames o prácticas de trabajo inapropiadas), el patrono deberá proveer facilidades de lavado de ojos apropiadas dentro del área de trabajo inmediata para uso de emergencia, y deberá asegurarse de que los empleados afectados usen esas facilidades cuando sea necesario.

(j) *Vigilancia médica.* (1) Empleados afectados. El patrono deberá facilitar la vigilancia médica a los empleados que estén o puedan estar expuestos a CM como sigue:

(i) En o sobre el nivel de acción en 30 días al año o más, o sobre el PEL TWA de ocho horas, o el STEL en 10 días o más al año;

(ii) Sobre el PEL TWA de ocho horas o STEL por cualquier período de tiempo donde un empleado haya sido identificado por un médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado como que está en riesgo de enfermedad cardíaca o alguna otra condición seria relacionada con MI y tales empleados pidan la inclusión en el programa de vigilancia médica;

(iii) Durante una emergencia.

(2) *Costos.* El patrono deberá proveer toda la vigilancia médica requerida sin costos a los empleados afectados, sin pérdida de paga, y a un tiempo y lugar razonables.

(3) *Personal médico.* El patrono deberá asegurarse de que todos los procedimientos de vigilancia médica sean realizados por un médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado, según definido por el párrafo (b) de esta sección.

(4) *Frecuencia de la vigilancia médica.* El patrono deberá facilitar la vigilancia médica a todos los empleados afectados como sigue:

(i) *Vigilancia inicial.* El patrono deberá proveer vigilancia médica inicial bajo la agenda dispuesta por el párrafo (n)(2)(iii) de esta sección, o antes del tiempo de la asignación inicial del empleado, lo que sea último. El patrono no necesita proveer la vigilancia médica inicial si los expedientes médicos muestran que el empleado afectado ha sido provisto de vigilancia médica que cumpla con los requisitos de esta sección dentro de los 12 meses antes del 10 de abril de 1997.

(ii) *Vigilancia médica periódica.* El patrono deberá actualizar el historial médico y de trabajo para todo empleado afectado anualmente. El patrono deberá proveer exámenes físicos periódicos, incluyendo vigilancia de laboratorio apropiada, como sigue:

(A) Para empleados de 45 años o más, dentro de los 12 meses de la vigilancia inicial o cualquier vigilancia médica subsiguientes; y

(B) Para empleados más jóvenes de 45 años de edad, dentro de los 36 meses de la vigilancia inicial, o cualquier vigilancia médica subsiguiente.

(iii) *Terminación de empleo o reasignación.* Cuando un empleado abandone el lugar de trabajo del patrono o sea reasignado a un área donde la exposición a CM esté consistente en o sobre el nivel de acción y STEL, la vigilancia médica deberá facilitarse si hubieran pasado seis meses o más desde la última vigilancia médica.

(iv) *Vigilancia adicional.* El patrono debe proveer vigilancia médica adicional en frecuencias de las listadas anteriormente al ser recomendadas en la opinión médica escrita. (Por ejemplo, el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado puede determinar que se amerita un examen en menos de 36 meses para empleados más jóvenes de 45 de edad basado sobre la evaluación de los resultados del historial médico y de trabajo anual).

(5) *Contenido de la vigilancia médica.* (i) *Historial médico y de trabajo.* El historial de trabajo y médico comprehensivo deberá enfatizar los síntomas neurológicos, condiciones de la piel, historial de enfermedad hematológica o hepática, señales y síntomas sugestivos de enfermedad cardíaca (angina, enfermedad arterial coronaria), factores de enfermedad cardíaca, exposiciones a CM y

prácticas de trabajo y equipo de protección usado durante tales exposiciones. [Nota al párrafo (j)(5)(i): Véase el Apéndice B de esta sección para un ejemplo de formato de historial médico y de trabajo que satisfaría este requisito].

(ii) *Examen físico.* Donde se provea exámenes físicos según requerido anteriormente, el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado deberá dedicar particular atención a los pulmones, sistema cardiovascular (incluyendo presión sanguínea y pulso), hígado, sistema nervioso y piel. El médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado deberán determinar la extensión y naturaleza del examen médico basado sobre el statu de salud del empleado y el análisis del historial médico y de trabajo.

(iii) *Vigilancia de laboratorio.* El médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado deberán determinar la extensión de cualquier vigilancia de laboratorio basado sobre el statu de salud observado del empleado y el historial médico y de trabajo. [Nota al párrafo (j)(5)(iii): Véase el Apéndice B de esta sección para información concerniente a pruebas médicas. La vigilancia de laboratorio puede incluir determinaciones de carboxihemoglobina antes y después del turno, ECG en descanso, pruebas de hematocritos y función hepática y niveles de colesterol].

(iv) *Otra información o informes.* La vigilancia médica también deberá incluir cualquier otra información o informes que el médico o profesional del cuidado de la salud licenciado determine que sean necesarios para evaluar la salud del empleado con relación a la exposición a MI.

(6) *Contenido de la vigilancia médica de emergencia.* El patrono deberá garantizar que la vigilancia médica sea facilitada cuando un empleado haya estado expuesto a MI en situaciones de emergencia, incluyendo, como mínimo:

(i) Tratamiento de emergencia apropiado y descontaminación del empleado expuesto;

(ii) Examen físico comprehensivo con énfasis especial sobre el sistema nervioso, cardiovascular, pulmones, hígado y piel, incluyendo presión sanguínea y pulso;

(iii) Historial médico y de trabajo actualizados, según sea apropiado para la condición médica del empleado; y

(iv) Vigilancia de laboratorio, según indicado por el statu de salud del empleado. [Nota al párrafo (j)(6)(iv): Véase el apéndice B para ejemplos de pruebas que puedan ser apropiadas].

(7) *Exámenes y referidos adicionales.* Donde el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado determine que es necesario, el alcance del examen médico será expandido y la vigilancia médica adicional, tal como referidos para consulta o examen, deberán ser provistos.

(8) *Información provista al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado.* El patrono deberá proveer la siguiente información al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado que esté envuelto en el diagnóstico de efectos a la salud inducidos por MI:

(i) Una copia de esta sección, incluyendo los apéndices aplicables;

(ii) Una descripción de los deberes pasados, actuales, futuros y anticipados del empleado afectado según se relacionan con la exposición del empleado a CM;

(iii) Los niveles de exposición pasados o actuales del empleado o, para empleados que aún no estén expuestos a ocupacionalmente a CM, los niveles de exposición anticipados del empleado y la frecuencia y niveles de exposición anticipados a asociarse con emergencias;

(iv) Una descripción de cualquier equipo de protección personal, tal como respiradores, usados o a usarse; y

(v) Información sobre vigilancia médica previa relacionada con el empleo del empleado afectado que de otro modo no estaría disponible al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado.

(9) *Opiniones médicas escritas.* (i) Para todo examen médico requerido por esta sección, el patrono deberá garantizar que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado provean al patrono y al empleado afectado una opinión escrita en relación a los resultados de ese examen dentro de 15 días de completarse la evaluación de los hallazgos médicos y de laboratorio, pero no más de 30 días después del examen. La opinión médica escrita deberá limitarse a la siguiente información:

(A) La opinión del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado sobre si el empleado tiene alguna condición médica detectada que pudiera colocar la salud del empleado en riesgo aumentado de daño material debido a la exposición a CM;

(B) Cualesquiera limitaciones recomendadas sobre la exposición de CM o el uso de ropa o equipo de protección y respiradores;

(C) Una declaración de que el empleado ha sido informado por el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado de que el CM es un carcinógeno potencial ocupacional, o factor de riesgo para enfermedad cardíaca, y el potencial de exacerbación de enfermedad cardíaca subyacente mediante exposición a CM a través de metabolismo a monóxido de carbono; y

(D) Una declaración de que el empleado ha sido informado por el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado de los resultados del examen médico que resulten de exposición a CM, que requiera explicación o tratamiento subsiguiente.

(ii) El patrono deberá instruir al médico u otro profesional del cuidado de salud licenciado a no revelar al patrono, oralmente o en opinión escrita, cualesquiera expedientes, hallazgos o diagnósticos específicos que no tengan relación con la exposición ocupacional a CM [Nota al párrafo (j)(9)(ii): La opinión médica escrita también puede incluir información y opiniones generadas para cumplir con las otras normas de salud de OSHA].

(k) *Comunicación de riesgo.* El patrono deberá comunicar los siguientes riesgos asociados con CM en la etiquetas y hojas de información de seguridad de materiales de acuerdo con los requisitos de la Norma de Comunicación de Riesgos, 29 CFR 1910.1200, 29 CFR 1926.59, según apropiado: Cáncer, efectos cardíacos (incluyendo la elevación de Carboxihemoglobina), efectos al sistema nervioso central, efectos hepáticos e irritación a la piel y los ojos.

(1) *Información y adiestramiento a los empleado.* (1) El patrono deberá proveer información y adiestramiento para todo empleado afectada antes de, o al tiempo de la dignación inicial a un trabajo que envuelva exposición potencial a CM.

(2) El patrono deberá asegurar que la información y adiestramiento esté presentada en una manera que sea comprensible a los empleados.

(3) Además de la información requerida bajo la Norma de Comunicación de Riesgos en el 29 CFR 1910.1200, 29 CFR 1915.1200, o 29 CFR 1926.59, según sea apropiado:

(i) El patrono deberá informar a todo empleado afectado de los requisitos de esta sección y la información disponible en sus apéndice, sí como obtener acceso u obtener copia de ella en lugar de trabajo;

(ii) Siempre que la exposición de un empleado a concentraciones aerosuspendidas de CM exceda, o pueda razonablemente esperarse que exceda al nivel de acción, el patrono deberá informar a todo empleado afectado de la cantidad, localización y manera de uso, liberación y almacenado de CM y las operaciones específicas en el lugar de trabajo que pudieran resultar en exposición a CM, señalando particularmente dónde las exposiciones pueda estar sobre del PEL TWA de ocho horas o el STEL.

(4) El patrono deberá adiestrar a todo empleado afectado según requerido bajo la norma de Comunicación de Riesgos en el 29 CFR 1920.1200, 29 CFR 1915.1200, o 29 CFR 1926.59, según sea apropiado.

(5) El patrono deberá readiestrar a los empleados afectados según sea necesario para garantizar que todo empleado expuesto sobre el nivel de acción o el STEL mantenga la comprensión requerida de los principios del uso y manejo seguro de CM en el lugar de trabajo.

(6) Siempre que haya cambios en el lugar de trabajo, tal como modificaciones de tareas o procedimientos, que aumenten la exposición de los empleados, y donde esas exposiciones excedan o pueda razonablemente esperarse que excedan al nivel acción, el patrono deberá actualizar el adiestramiento según sea necesario para garantizar que todo empleado afectado tenga las destrezas de requisito.

(7) Un patrono cuyos empleados estén expuestos a CM en un sitio de trabajo multipatrono, deberá notificar a los otros patronos con operaciones de trabajo en ese sitio, de acuerdo con los requisitos de la Norma de Comunicación de Riesgos, 29 CFR 1910.1200, 29 CFR 1915.1200, o 29 CFR 1926.59, según sea apropiado.

(8) El patrono deberá proveer al Secretario Auxiliar o al Director, a petición, todos los materiales disponibles relacionados con la información y adiestramiento de los empleados.

(m) *Archivo de expedientes.* (1) Datos objetivos. (i) Donde un patrono busque demostrar que el monitoreo inicial es innecesario a través de la dependencia sobre datos objetivos que demuestren que cualesquiera materiales en el lugar de trabajo que contengan CM no liberarán CM en niveles que excedan al nivel de acción o al STEL bajo condiciones previsibles de exposición, el patrono deberá establecer y mantener un expediente preciso de los datos objetivos sobre los cuales se confía a la exención.

(ii) Este expediente deberá incluir al menos la siguiente información:

(A) El material que contenga CM en cuestión;

(B) La fuente de datos objetivos;

(C) El protocolo de prueba, resultados de prueba y/o análisis del material para liberación de CM;

(D) Una descripción de la operación exenta bajo el párrafo (d)(2)(i) de esta sección y cómo los datos apoyan esta exención; y

(E) Otros datos relevantes a las operaciones, materiales, procesado o exposiciones de los empleados cubiertos por la exención.

(iii) El patrono deberá mantener este expediente por la duración de la confianza del patrono sobre tales datos objetivos.

(2) *Mediciones de exposición.* (i) El patrono deberá establecer y mantener expedientes precisos de todas las mediciones tomadas para monitorear la exposición de los empleados a CM según prescrito en el párrafo (d) de esta sección.

(ii) Donde el patrono tenga 20 o más empleados, este expediente deberá incluir al menos la siguiente información:

(A) La fecha de medición para cada muestra tomada;

(B) La operación que envuelva exposición a CM que esté siendo monitoreada;

(C) Métodos de muestreo y analíticos usados y evidencia de su precisión;

(D) Número, duración y resultados de las muestras tomadas;

(E) Tipo de equipo de protección personal, tales como dispositivos de protección respiratoria usado, si alguno, y

(F) Nombre, número del seguro social, clasificación de trabajo y exposición de todos los empleados representados por monitoreo, que indique cuáles empleados fueron actualmente monitoreados.

(iii) Donde el patrono tenga menos de 20 empleados, el expediente deberá incluir al menos la siguiente información:

(A) La fecha de medición para cada muestra tomada;

(B) Número, duración y resultados de las muestras tomadas; y

(C) Nombre, número del seguro social, clasificación de trabajo y exposición de todos los empleados representados por el monitoreo, indicando qué empleados fueron actualmente monitoreados.

(iv) El patrono deberá mantener este expediente por al menos 30 años, de acuerdo con 29 CFR 1910.1020.

(3) *Vigilancia medica.* (i) El patrono deberá establecer y mantener un expediente preciso para todo empleado sometido a vigilancia medica bajo el párrafo (j) de esta sección.

(ii) El expediente deberá incluir al menos la siguiente información:

(A) El nombre, número del seguro social y descripción de los deberes del empleado;

(B) Opiniones médicas escritas; y

(C) Cualesquiera condiciones medicas del empleado relacionadas con CM.

(iii) El patrono deberá asegurarse de que se mantenga este expediente por la duración del empleo más 30 años, de acuerdo con el 29 CFR 1910.1020.

(4) *Disponibilidad.* (i) El patrono, a petición escrita, deberá facilitar todos los expedientes que se requiere que sean mantenidos por esta sección al Secretario Auxiliar y al Director para examen y copia, de acuerdo con 29 CFR 1910.1020. [Nota al párrafo (m)(4)(i): Todos los expedientes que se requiere que sean mantenidos por esta sección pueden mantenerse en la forma más conveniente administrativamente (por ejemplo, expedientes electrónicos o de computadora, satisfará este requisito].

(ii) El patrono, a petición, deberá facilitar a los empleados los expedientes de datos objetivos y de exposición requeridos por esta sección para examen y copia por los empleados afectados, antiguos empleados y representantes designados, de acuerdo con el 29 CFR 1910.1020.

(iii) El patrono, a petición, deberá facilitar a los empleados los expedientes médicos que se requiere que sean mantenidos por esta sección, para examen y copia por los empleado sujetos y por cualquier que tenga consentimiento escrito específico del empleado sujeto, de acuerdo con 29 CFR 1910.1020.

(5) *Transferencia de expedientes.* El patrono deberá cumplir con los requisitos concernientes a la transferencia de expedientes establecidos en 29 CFR 1910.1020 (h).

(n) *Fechas.* (1) *Fecha de vigencia.* Esta sección deberá entrar en vigor el 10 de abril de 1997.

(2) *Fechas de comienzo.*

(i) El monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2) de esta sección deberá ser completado acuerdo a la siguiente agenda:

(A) Para patronos con menos de 20 empleados, dentro de 300 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(B) Para manufactureros de espuma de poliuterano con 22 a 99 empleados, dentro de 210 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(C) Para todos los otros empleados, dentro de 120 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(ii) Los controles de ingeniería requeridos bajo el párrafo (f)(1) de esta sección deberán ser implantados de acuerdo a la siguiente agenda:

(A) Para patronos con menos de 20 empleados, dentro de 3 años después de la fecha de vigencia de esta sección.

(B) Para manufactureros de espuma de poliuterano con 20 a 99 empleados, dentro de 2 años después de la fecha de vigencia de esta sección.

(C) Para todos los otros patronos, dentro de 1 año después de la fecha de vigencia de esta sección.

(iii) Deberá cumplirse con todos los otros requisitos de esta sección de acuerdo con la siguiente agenda:

(A) Para patronos con menos de 20 empleados, dentro de 1 año después de la fecha de vigencia de esta sección.

(B) Para manufactureros de espuma de poliutero con 20 a 99 empleados, dentro de 270 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(C) Para todos los otros patronos, dentro de 180 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(3) *Fechas de transición.* Los límites de exposición para CM especificados en el 29 CFR 1910.1000 (1996), Tabla Z-2, deberán permanecer en efecto hasta las fechas de comienzo para los límites de exposición especificados en el párrafo (n) de esta sección, o los límites de exposición en esta sección sean suspendidos o anulados.

(o) *Apéndices.* La información contenida en los apéndices, en sí misma no crea obligaciones adicionales, ni de otro modo impone o quita de las obligaciones existentes.

Apéndice A a la Sección 1910.1052: Hojas de información de seguridad de materiales y guías técnicas para cloruro de metileno

I. Identificación de substancia

A. Substancia: Cloruro de metileno (CH_2Cl_2).

B. Sinónimos: CM, diclorometano, (DCM); dicloruro de metileno; bicloruro de metileno; dicloruro de metileno; CAS: 75-09-2; NCI-C50102.

C. Datos físicos:

1. Peso molecular: 84.9.
2. Punto de ebullición: (760 mm Hg): 39.8 °C (104 °F)
3. Gravedad específica (agua= 1): 1.3.
4. Densidad de vapor (aire=1 en el punto de ebullición): 2.9.
5. Presión de vapor a 20 °C (68 ° F): 350 mm Hg.

6. Solubilidad en agua, g/100 g agua a 20 °C (68 ° F)=1.32.

7. Apariencia y olor: líquido incoloro con olor parecido al cloroformo.

D. Usos:

EL CM es un solvente, especialmente donde se requiera alta volatilidad. Es buen solvente para aceites, grasas, ceras, resinas, bitumen, goma y acetato de celulosa y es un decapador de pintura y desgrasador útil. Es usado en removedores de pintura, en mezclas propulsoras para envases de aerosol, como solvente para plásticos, como agente desgrasante, como agente extractor en la industria farmacéutica y como agente inflador en espumas de poliuretano. Su propiedad solvente es a veces aumentada mezclándolo con metanol, nafta de petróleo o tetracloroetileno.

E. Apariencia y olor:

El CM es un líquido claro incoloro con un olor parecido al cloroformo. Es ligeramente soluble en agua y completamente miscible con la mayoría de los solventes orgánicos.

F. Exposición permisible:

La exposición no puede exceder a 25 partes de CM por millón de partes de aire (25 ppm), como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas (PEL TWA de ocho horas) o 125 partes de CM por millón de partes de aire (125 ppm), promediado durante período de 15 minutos (STEL).

II. Datos sobre riesgos a la salud

A. El CM puede al cuerpo si es inhalado o si el líquido entra en contacto con los ojos o piel. También puede afectar al cuerpo si es ingerido.

B. Efectos de la sobreexposición:

1. Exposición a corto término:

El CM es anestésico. Inhalar el vapor puede causar confusión mental, sensación de aire en la cabeza, náusea, vómitos y jaqueca. La exposición continuada puede causar mayor alelamiento, pérdida del balance, inconsciencia y aún la muerte. Las altas concentraciones de vapor también pueden causar irritación de los ojos y del tracto respiratorio. La exposición a CM puede empeorar los síntomas de angina (dolores del pecho). La exposición de la piel a CM puede causar irritación. Si el CM líquido permanece sobre la piel, puede causar quemaduras. Las salpicaduras del líquido a los ojos pueden causar irritación.

2. Exposición crónica (a largo término):

La mejor evidencia de que el CM causa cáncer es de estudios de laboratorio en los cuales ratas, ratones y cricetos inhalaban CM seis horas al día, cinco días a la semana por dos años. La exposición a CM produjo tumores hepáticos y pulmonares en ratones y tumores mamarios en las ratas. No se halló efectos carcinogénicos en los cricetos.

También hay algunos estudios epidemiológicos humanos que muestran una asociación entre la exposición ocupacional a CM y aumento en cáncer biliar (conducto biliar) y un tipo de cáncer cerebral. Otros estudios epidemiológicos no han observado una relación entre la exposición a CM y cáncer. OSHA interpreta estos resultados como evidencia sugestiva (pero no absoluta), de que el CM es un carcinógeno para los humanos.

C. Informe de señales y síntomas:

Debe informar a su patrono si desarrolla cualesquiera señales o síntomas y sospechas de que sean causados por la exposición a CM.

D. Propiedades de advertencia:

1. Umbral de olor:

Diferentes autores han informado umbrales de olor variados para CM. Kirk-Othmer y Sax, ambos informaron de 25 a 50 ppm; Summer y May ambos informaron 150 ppm; Spencer informó 320 ppm. Patty, sin embargo, establece que ya que el individuo pueda adaptarse al olor, el CM no debe considerarse como que tiene propiedades advertidoras adecuadas.

2. Nivel de irritación ocular:

Kirk-Othmer informó que "el vapor de CM es seriamente dañino a los ojos." Sax está de acuerdo con la declaración de Kirk-Othmer. La Documentation of TLVs de ACHIH establece que la irritación de los ojos ha sido observada en trabajadores expuestos a concentración hasta 5000 ppm.

3. Evaluación de las propiedades de advertencia:

Ya que se informó una amplia gama de umbrales de olor para CM (25-320 ppm), y ocurre adaptación de los humanos al olor, se considera que el CM es un material con pobres propiedades advertidoras.

III. Procedimientos de primera ayuda de emergencia

En el caso de una emergencia, instituya procedimientos de primera ayuda o pida primera ayuda o asistencia médica.

A. Exposiciones de ojos y piel:

Si hubiera potencial para que el CM líquido entrara en contacto con los ojos o la piel, debe proveerse y usarse escudos faciales y equipo protector de la piel. Si el CM entra en contacto con los ojos, obtenga atención médica. No debe usarse lentes de contacto al trabajar con este químico.

B. Respiración:

Si una persona respira grandes cantidades de CM, mueva a la persona expuesta al aire fresco enseguida. Si la respiración hubiera cesado, lleve acabo resucitación cardiopulmonar. Mantenga a la persona afectada caliente y en descanso. Obtenga atención médica tan pronto sea posible.

C. Rescate:

Mueva a la persona afectada de la exposición peligrosa inmediatamente. Si la persona expuesta se hubiera desmayado, notifique a alguien y ponga en efecto los procedimientos de rescate de emergencia establecidos. Entienda los procedimientos de rescate de emergencia de la facilidad, y conozca la localización del equipo de rescate antes de que surja la necesidad. No sea usted una víctima.

IV. *Respiradores, ropa protectora y protección para los ojos.*

A. Respiradores:

Las buenas prácticas de higiene industrial recomiendan que se use controles de ingeniería para reducir las concentraciones ambientales al nivel permisible de exposición. Sin embargo, hay algunas excepciones donde puede usarse respiradores para controlar la exposición. Puede usarse respiradores cuando los controles de ingeniería y las prácticas de trabajo no sean factibles, cuando tales controles estén en el proceso de ser instalados o cuando tales estos controles fallen o necesiten ser suplementados. Puede usarse respiradores para operaciones que requieran la entrada a tanques o recipientes cerrados y en situaciones de emergencia.

Si fuera necesario el uso de respiradores, los únicos respiradores permitidos son aquellos que hayan sido aprobados por la Mine Safety and Health Administration (MSHA) o el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Los respiradores de aire suplido están *requeridos* debido a que los respiradores purificadores de aire no proveen protección respiratoria adecuada contra el CM.

Además de la selección respiratoria, debiera instituirse un programa de protección respiratoria, que incluya adiestramiento regular, mantenimiento, inspección, limpieza y evaluación. Si puede oler CM mientras usa un respirador, proceda inmediatamente al aire fresco. Si experimenta dificultad en respirar mientras usa un respirador, dígaselo a su patrono.

B. Ropa protectora:

Los empleados deben estar provistos de, y requerírseles el uso de ropa impermeable, guantes, escudos protectores faciales (ocho pulgadas, mínimo) y otra ropa protectora apropiada necesaria para evitar contacto de la piel repetido o prolongado con CM líquido, o contacto con recipientes que contengan CM líquido. Cualquier ropa que se moje con CM líquido debe ser removida inmediatamente y no volverse a usar hasta que el patrono haya asegurado que la ropa protectora está apta para volverse a usar. La ropa protectora contaminada debe colocarse en un área reglamentada designada por el patrono para la remoción de CM antes de ser lavada o de disponerse de ella según sea apropiado.

C. Protección para los ojos:

Los empleados deben estar provistos de, y requerírseles el uso de gafas de seguridad a prueba de salpicaduras donde pueda ocurrir contacto de CM líquido con los ojos.

V. Orden y limpieza y facilidades de higiene

Para propósitos de cumplir con el 29 CFR 1910.141, debe enfatizarse los siguientes asuntos:

A. El lugar de trabajo debe mantenerse limpio, ordenado y en condición sanitaria. El patrono debe instituir un programa de detección de escapes y derrames para operaciones que envuelvan CM líquido para detectar fuentes de emisiones fugitivas de CM.

B. Se recomienda duchas de empapado para emergencias y lavado de ojos. Estos deben mantenerse en condición sanitaria. Debe proveerse agentes limpiadores apropiados para asegurar la remoción efectiva del CM de la piel.

C. Debido a la naturaleza peligrosa del CM, la ropa protectora contaminada debe ser colocada en un área reglamentada designada por el patrono para remoción del CM antes de que la ropa se lave o se disponga de ella.

VI. Precauciones para el uso, manejo y almacenado seguro

A. Riesgos de incendio y explosión:

El CM no tiene punto de inflamación en un probador convencional cerrado, pero forma mezclas inflamables de aire-vapor a aproximadamente 100°C (212°F), o más alto. Tiene un límite de explosión inferior de 12% y un límite de explosión superior de 19% en aire. Tiene una temperatura de autoignición de 556.1°C (1033°F), y un punto de ebullición de 39.8°C (104°F). Es más pesado que el agua con una gravedad específica de 1.3. Es ligeramente soluble en agua.

B. Riesgos de reactividad:

Las condiciones que contribuyen a la inestabilidad del CM son el calor y la humedad. El contacto con oxidantes fuertes, cáusticos y metales químicamente activos tales como polvo de aluminio o magnesio, sodio y potasio, pueden causar incendios y explosiones.

Precauciones especiales: El CM líquido ataca a algunas formas de plástico, goma y revestimientos.

C. Toxicidad:

El CM líquido es doloroso e irritante si es salpicado a los ojos o si es confinado sobre la piel por guantes, ropa o zapatos. Los vapores en altas concentraciones pueden causar narcosis y muerte. La exposición prolongada a vapores puede causar cáncer o exacerbar la enfermedad cardíaca.

D. Almacenado:

Protéjase contra daño físico. Debido a sus propiedades corrosivas y a su alta presión de vapor. El CM debe ser almacenado en envases lisos de acero suave galvanizado o revestido de plomo, en un área fresca, seca y bien ventilada lejos de la luz solar directa, fuentes de calor y riesgos de incendio agudos.

E. Material de tubería:

Todas las tuberías y válvulas en la estación de carga y descarga debe ser de material que sea resistente a CM y debe ser cuidadosamente inspeccionado antes de conectarse al vehículo de transporte y periódicamente durante la operación.

F. Envases de embarque usuales:

Botellas de cristal, tambores de acero de 5- y 55- galones, carros tanque y camiones tanque.

Nota: Esta sección discute la exposición a CM en el empleo en terminales marítimos y operaciones portuarias sólo donde los empaques rotos o con fugas permitan la exposición a CM que no esté tratada a través del cumplimiento con el 29 CFR partes 1917 y 1918, respectivamente.

G. Equipo eléctrico:

Las instalaciones eléctricas en localizaciones peligrosas Clase I según definidas en el Article 507 del National Electrical Code, deben ser instaladas de acuerdo al Article 500 del código; y el equipo eléctrico debe ser apropiado para usarse en atmósferas que contengan vapores de CM. Véase: Flammable and Combustible Liquids Code (NFPA No. 325M), Chemical Safety Data Sheet SD-86 (Manufacturing Chemists' Association, Inc.).

H. Combatir incendios:

Al estar envuelto en un incendio, el CM emite emanaciones altamente tóxicas e irritantes, tales como fosgeno, cloruro de hidrógeno y monóxido de carbono. Usese aparato respirador y rocío de agua para mantener frescos los envases expuestos al fuego. El rocío de agua debe usarse para colocar los derrames lejos de las exposiciones. Los medios extintores son químico seco, bióxido de carbono, espuma. Para propósitos de cumplimiento con el 29 CFR 1910.307, las localizaciones clasificadas como peligrosas debido a la presencia de CM deberán ser Clase I.

1. Derrames y escapes:

Las personas que no usan equipo y ropa protectores deben estar restringidos de las áreas de derrames o fugas hasta que se haya completado la limpieza. Si se ha derramado o escapado CM, debe tomarse las siguientes medidas:

1. Remover toda fuente de ignición.
2. Ventilar el área del derrame o fuga.
3. Recoger para recuperación o absorber en vermiculita, arena seca o un material similar.

J. Métodos de disposición de desperdicios:

Los pequeños derrames deben ser absorbidos en arena y llevados a un área segura para la evaporación atmosférica. La incineración es el método preferido para disponer de grandes cantidades mezclándolo con un solvente combustible y rociando a un incinerador equipado con depuradores ácidos para remover los gases de cloruro de hidrógeno formados. La combustión completa convertirá el monóxido de carbono en bióxido de carbono. Debe tenerse cuidado de la presencia de fosgeno.

K. No debe mantenerse alimentos, bebidas o material para fumar en las áreas reglamentadas donde las concentraciones de CM estén sobre los límites de exposición permisibles.

L. No debe usarse unidades de calefacción portátiles en áreas confinadas donde se use CM.

M. Pregunte a su supervisor dónde se usa CM en su área de trabajo y cualesquiera reglas de seguridad y salud de la planta.

VII. Requisitos médicos

A su patrono se requiere ofrecerle la oportunidad de participar en un programa de vigilancia médica si está expuesto a CM en concentraciones en o sobre el nivel de acción (12.5 ppm TWA de ocho horas), por más de 30 días al año o a una concentración que exceda a los PELs (25 ppm TWA ocho horas o STEL de 125 ppm de 15 minutos), por más de 10 días al año. Si está expuesto a CM a concentraciones sobre cualquiera de los PELs, a su patrono se requiere hacer que un médico u otro

profesional del cuidado de la salud licenciado garantice que usted es capaz de usar el respirador que le sea asignado. Su patrono debe proveer todos los exámenes médicos relacionados con su exposición a CM en un tiempo y lugar razonables y sin costo para usted.

VIII. Procedimientos de monitoreo y medición:

A. Exposición sobre los límites permisibles de exposición:

1. Evaluación de exposición de ocho horas: Las mediciones tomadas con el propósito de determinar la exposición de los empleados bajo esta sección son tomadas mejor con muestras consecutivas que cubran el turno completo. Las muestras de aire deben tomarse de la zona de respiración del empleado.

2. Técnicas de monitoreo: El muestreo y análisis bajo esta sección pueden realizarse recogiendo vapor de CM en dos tubos de carbón de adsorción en serie o tubos de adsorción de otra composición, con análisis químico subsiguiente. El muestreo y análisis también debe realizarse mediante instrumentos tales como sistemas de monitoreo continuo de tiempo real, instrumentos portátiles de lectura directa, o dosímetros pasivos, siempre que las mediciones tomadas usando estos métodos evalúen exactamente la concentración del CM en la zona de respiración del empleado.

El método 80 de OSHA es un ejemplo de un método validado de muestreo y análisis de CM. Las copias de este método están disponibles de OSHA o pueden bajarse de la Internet en <http://www.osha.gov>. El patrono tiene la obligación de seleccionar un método de monitoreo que cumpla con los requisitos de exactitud y precisión de la norma bajo sus condiciones de campo únicas. La norma requiere que el método de monitoreo debe ser preciso, a un nivel de confiabilidad de 95%, a más o menos 25% de las concentraciones de CM en o sobre 25 ppm y a más o menos 35% de la concentraciones en o bajo 25 ppm. Además del método 80 de OSHA, hay numerosos otros métodos disponibles para monitorear CM en el lugar de trabajo.

B. Ya que muchos de los deberes relacionados con la exposición de los empleados dependen de los resultados de los procedimientos de medición, los patronos deben asegurarse de que la evaluación de la exposición de los empleados sea realizada por una persona técnicamente cualificada.

IX. Observación del monitoreo

A su patrono se requiere realizar mediciones que sean representativas de su exposición a CM y usted o su representante autorizado tienen derecho a observar los procedimientos de monitoreo. Tiene derecho a observar los pasos dados en el procedimiento de monitoreo y a registrar los resultados obtenidos. Cuando el procedimiento de monitoreo esté teniendo lugar en un área donde se requiera el uso de respiradores o ropa o equipo de protección personal, usted o su representante deben ser provistos de, y usar ropa y equipo de protección personal.

X. Acceso a la información

A. A su patrono se requiere informarle de la información contenida en este apéndice. Además, su patrono debe instruirle en las prácticas de trabajo apropiadas para usar procedimientos de emergencia de CM y el uso correcto del equipo de protección.

B. A su patrono se requiere determinar si usted está siendo expuesto a CM. Usted o su representante tienen el derecho de observar las mediciones de los empleados y registrar los resultados obtenidos. A su patrono se requiere informarle de su exposición. Si su patrono determina que está siendo sobreexpuesto, se le requiere informarle de las acciones que estén siendo tomadas para reducir su exposición a dentro de los límites de exposición permisibles.

C. A su patrono se requiere mantener expedientes de sus exposiciones y exámenes médicos. Estos expedientes deben ser mantenidos por el patrono por al menos 30 años.

D. A su patrono se requiere entregarle sus expedientes de exposición y médicos a usted o a su representante, a petición.

E. A su patrono se requiere proveer etiquetas y hojas de información de seguridad de materiales (MSS.) para todos los materiales, mezclas o soluciones compuestas de más de 0.1% CM. Un ejemplo de una etiqueta que satisfaría estos requisitos sería:

Peligro, contiene cloruro de metileno
Riesgo potencial de cáncer

Puede empeorar la enfermedad cardíaca porque el cloruro de metileno es convertido a monóxido de carbono en el cuerpo .

Puede causar mareos, jaqueca, irritación de la garganta y pulmones, pérdida de conciencia y muerte a altas concentraciones (por ejemplo, si es usado en un cuarto pobremente ventilado).

Evite el contacto con la piel. El contacto con el líquido causa irritación de la piel y los ojos.

XI. Operaciones y controles comunes

La siguiente lista incluye algunas operaciones en las cuales puede ocurrir la exposición a CM y los métodos de control que pueden ser efectivos en cada caso:

Operaciones	Controles
Uso como solvente en removedores de pinturas y barnices; manufactura de aerosoles; limpieza en frío y limpieza ultrasónica; y como solvente en decapado de pintura. Uso como solvente en desgrasado al vapor.	Ventilación de dilución general; ventilación de educación local; equipo de protección personal; sustitución.
Uso como refrigerante secundario en acondicionamiento de aire y pruebas científicas.	Recintado de proceso; ventilación de educación local; espirales de enfriamiento, sustitución. Ventilación de dilución general ; ventilación de educación local; equipo de protección personal.

Apéndice B a la Sección 1910.1052: Vigilancia médica para cloruro de metileno

I. Ruta de entrada primaria

Inhalación

II. Toxicología

El cloruro de metileno es principalmente un riesgo de inhalación. Los efectos agudos principales son depresión del sistema nervioso central, posible toxicidad cardíaca y posible toxicidad hepática. El alcance de los efectos al CNS van desde coordinación disminuida ojo/mano y ejecución disminuida en las tareas de vigilancia debido a narcosis y aún muerte de los individuos expuestos a muy altas dosis. La toxicidad cardíaca es debida al metabolismo del CM a monóxido de carbono y los efectos sobre el tejido cardíaco, aumentando el riesgo de daño al corazón, lo que pudiera resultar en ataques cardíacos en individuos susceptibles. Los individuos susceptibles incluyen a aquellos con factores de riesgo para enfermedad cardíaca.

Las enzimas hepáticas elevadas y la irritación del pasaje respiratorio y los ojos también han sido informados para humanos y animales experimentales expuestos a vapores de CM.

El CM es metabolizado a monóxido de carbono vía dos pasajes separados. A través del primer pasaje, el CM es metabolizado a monóxido de carbono como un producto final vía el pasaje de oxidasa de función mixta P-450 localizado en la fracción microsomal de la célula. Esta biotransformación de CM a monóxido de carbono ocurre a través del proceso de dechlorinación oxidativa microsomal que tiene lugar principalmente en el hígado. La cantidad de conversión a monóxido de carbono es significativa según medida por la concentración de carboxihemoglobina, hasta 12% medido en la sangre siguiente a la exposición ocupacional de hasta 610 ppm. A través del segundo pasaje, el CM es metabolizado a bióxido de carbono como un producto final (con formaldehído y ácido fórmico como intermediarios metabólicos), vía la enzima dependiente de "glutathione" hallada en la fracción citosólica de la célula hepática. Los metabolitos a lo largo de este pasaje se cree que estén asociados con la actividad carcinogénica del CM.

El CM ha sido probado para carcinogenicidad en varios roedores de laboratorio. Estos estudios de roedores indican que hay clara evidencia de que el CM es carcinogénico a los ratones machos y hembras y a las ratas hembras. Basado sobre los estudios epidemiológicos OSHA ha concluido que hay evidencia sugestiva de riesgo de cáncer aumentado en las poblaciones de trabajadores

relacionadas con CM. La evidencia epidemiológica es consistente con el hallazgo de exceso de cáncer en los estudios de animales experimentales. NIOSH considera el CM como un carcinógeno ocupacional potencial y la International Agency for Research Cancer (IARC), clasificó el CM como un carcinógeno humano sospechado.

III. Señales y síntomas médicos de exposición aguda

La exposición de la piel a CM líquido puede causar irritación o quemaduras de la piel. El CM líquido también puede ser irritante a los ojos. El CM es absorbido a través de la piel y puede contribuir a la exposición a CM mediante inhalación.

En altas concentraciones de aire, el CM puede causar náusea, vómitos, aletargamiento, adormecimiento de las extremidades, cambios en los niveles enzimáticos de la sangre y problemas respiratorios, conducentes a bronquitis y edema pulmonar, inconsciencia y aún muerte.

A bajas concentraciones en aire, el CM puede causar irritación a la piel, ojos y al tracto respiratorio y ocasionalmente jaqueca y náusea. Quizá el mayor problema debido a la exposición a bajas concentraciones de CM son los efectos al CNS sobre la coordinación y alerta, que pueden causar operaciones inseguras de maquinaria y equipo, llevando a lesiones o accidentes.

Las exposiciones a bajos niveles y de corta duración no parecen producir incapacidad permanente, pero las exposiciones crónicas a CM se ha demostrado que producen toxicidad hepática en animales y por lo tanto, la evidencia es sugestiva de toxicidad hepática en humanos después de la exposición crónica.

La exposición crónica a CM también puede causar cáncer.

IV. Consideraciones de vigilancia y prevención

Según discutido anteriormente, el CM está clasificado como un carcinógeno potencial para humanos. Es un depresor del sistema nervioso central (CNS), e irritante de la piel, ojos y tracto respiratorio. A extremadamente altas concentraciones, el CM ha causado daño al hígado en animales.

El CM afecta principalmente al sistema nervioso central, donde actúa como narcótico. La observación de los síntomas característicos de la depresión del CNS, junto con el examen físico, provee la mejor detección de los síntomas neurológicos tempranos. Ya que la exposición a CM también aumenta el nivel de carboxihemoglobina en la sangre, los niveles ambientales de monóxido de carbono tendrían un efecto adicional sobre el nivel de carboxihemoglobina. Basado sobre tal información, se recomienda una prueba de carboxihemoglobina post turno periódica como índice de la presencia de monóxido de carbono en la sangre, pero no está requerida, para la vigilancia médica.

Basado sobre la evidencia en animales, y tres estudios epidemiológicos previamente mencionados, OSHA concluye que el CM es un carcinógeno humano sospechado. El programa de vigilancia médica está diseñado para observar a los trabajadores expuestos regularmente. Aunque el programa de vigilancia médica no puede detectar el cáncer inducido por CM en su etapa preneoplástica, OSHA anticipa que, como en el pasado, la detección y tratamiento tempranos del cáncer conducen a índices de supervivencia aumentados continúa evolucionando.

A. Historial médico y ocupacional:

El historial médico y ocupacional juega un papel importante en la evaluación de los trabajadores expuestos a CM; es por lo tanto, extremadamente importante que el médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado para evaluar cuidadosamente al trabajador expuesto a CM y para enfocar el examen en los riesgos a la salud potencialmente asociados al CM. La evaluación médica debe incluir un historial médico y de trabajo detallado, con énfasis especial sobre el historial cardíaco y los síntomas neurológicos.

Una meta importante del historial médico es obtener información sobre el trabajador en relación a las señales o síntomas potenciales asociados con los niveles de carboxihemoglobina debido a la presencia de monóxido de carbono en la sangre. Los médicos u otros profesionales del cuidado de la salud licenciados deben asegurarse de que se conozca el historial de fumador de todo empleado expuesto a CM. La exposición a CM puede causar un aumento significativo en el nivel de carboxihemoglobina en todas las personas expuestas. Sin embargo, los fumadores, así como los trabajadores con anemia o enfermedad cardíaca y aquellos al momento expuestos a monóxido de carbono están en riesgo especialmente alto de efectos tóxicos debido a la capacidad ya reducida de su sangre para transportar oxígeno.

Un historial médico y ocupacional comprehensivo o provisional también debe incluir la ocurrencia de jaquecas, mareos, fatiga, dolor en el pecho, cortedad de la respiración, dolor en las extremidades e irritación de la piel y los ojos.

Además, es importante que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado se familiarice con las condiciones de operación en las cuales la exposición a CM tenga probabilidad de ocurrir. El médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado también debe estar familiarizado con las señales y síntomas que puedan indicar que el trabajador está recibiendo niveles de exposición a CM excepcionalmente altos que de otro modo no sería reconocidos.

Un ejemplo de historial médico y de trabajo que satisfaría el requisito de un historial de trabajo comprehensivo o provisional está representado por lo siguiente:

Lo siguiente es una lista de las preguntas y asuntos recomendados para el cuestionario autoadministrado para exposición a cloruro de metileno.

Cuestionario para exposición a cloruro de metileno

I. Información demográfica

1. Nombre
2. Número de seguro social
3. Fecha
4. Fecha de nacimiento
5. Edad
6. Ocupación al presente
7. Sexo
8. Raza

II. Historial ocupacional

1. ¿Ha trabajado alguna vez con cloruro de metileno, diclorometano, dicloruro de metileno, o CH_2Cl_2 (todos los nombres del mismo químico)? Por favor, liste cuál en el formulario de historial ocupacional si aún no lo ha hecho.

2. Si ha trabajado en cualquiera de las siguientes industrias y no las ha listado en el formulario de historial ocupacional, por favor, hágalo.

Decapado de pintura

Manufactura de espuma de poliuretano

Manufactura de farmacéuticos

Cualquier industria en la cual usara solventes para limpiar y desgrasar equipo o partes.

Construcción, especialmente pintura y terminado

Manufactura de aerosol

Cualquier industria en la cual haya usado adhesivos en aerosol

3. Si no ha listado los pasatiempos o proyectos domésticos en el formulario de historial ocupacional, especialmente terminado de muebles, rociado de pintura o decapado de pintura, por favor, hágalo.

III. Historial médico

1. ¿Se considera en buena salud? Si no, establezca las razones.

2. ¿Tiene o a tenido alguna vez:

- a. Sed persistente
- b. Orina frecuente
- c. Dermatitis o irritación de la piel
- d. Heridas que no sanen

3. ¿Qué medicamentos recetados o no recetados toma y por qué razones?

4. ¿Es alérgico a algún medicamento y qué tipo de reacción padece?

B. Respiratorio

1. ¿Tiene o alguna vez ha tenido alguna enfermedad del pecho? Explique.

2. ¿Tiene o alguna vez ha tenido algo de lo siguiente:

a. Asma

b. Jadeo

c. Cortedad de respiración

3. ¿Tiene o alguna vez ha tenido una radiografía del pecho anormal? Si es así, ¿cuándo, dónde y cuáles fueron los hallazgos?

4. ¿Alguna vez ha tenido dificultad en usar un respirador o aparato respirador? Explique.

5. ¿Hay alguna enfermedad del pecho o pulmonar en su familia? Explique.

6. ¿Alguna vez ha fumado cigarrillos, cigarros o pipa? Edad a la que comenzó:

7. ¿Fuma ahora?

8. Si ha dejado de fumar completamente, ¿qué edad tenía cuando cesó?

9. En promedio de todo el tiempo que fumó, ¿cuántos paquetes de cigarrillos, cigarros o pipas de tabaco se fumaba al día?

C. Cardiovascular

1. ¿Alguna vez ha sido diagnosticado con algo de lo siguiente: Qué de lo siguiente le aplica ahora o le aplicó en algún tiempo en el pasado, aún si el problema está controlado por medicamentos? Por favor explique cualesquiera contestaciones (i.e. cuándo se diagnosticó el problema, tiempo con medicamentos).

a. Nivel de colesterol o triglicéridos alto

b. Hipertensión (alta presión arterial)

c. Diabetes

d. Historial familiar de ataques cardíacos, infartos o arterias bloqueadas.

2. ¿Alguna vez ha tenido dolor en el pecho? Si es así, conteste a las siguientes cinco preguntas:

- a. ¿Cuál fue la cualidad del dolor (i.e., aplastante, punzante, presionante)?
- b. ¿Iba el dolor a alguna parte (i.e., a la mandíbula, brazo izquierdo)?
- c. ¿Qué causó el dolor?
- d. ¿Cuánto duró?
- e. ¿Qué hizo que el dolor cesara?

3. ¿Alguna vez ha tenido una enfermedad cardíaca, un ataque cardíaco, infarto, aneurisma o arterias bloqueadas en alguna parte del cuerpo? Explique (cuándo, tratamiento).

4. ¿Alguna vez ha sufrido cirugía de derivación (bypass), para arterias bloqueadas en el corazón o en cualquier otra parte? Explique.

5. ¿Ha sufrido algún procedimiento para abrir una arteria bloqueada? (angioplastia, endarterectomía carótida, drogas disolventes de coágulos)?

6. ¿Tiene o ha tenido alguna vez (explique cada uno):

- a. Murmullo del corazón
- b. Latidos cardíacos irregulares
- c. Cortedad de respiración al estar acostado plano
- d. Falla cardíaca congestiva
- e. Hinchazón de los tobillos
- f. Dolor recurrente en cualquier parte bajo la cintura mientras camina.

7. ¿Alguna vez se le ha hecho un electrocardiograma (EKG)? ¿Cuándo?

8. ¿Alguna vez ha tenido un EKG anormal? Si es así, ¿cuándo, dónde y cuáles fueron los hallazgos?

9. ¿Hay enfermedad cardíaca, alta presión, diabetes, colesterol o triglicéridos altos en su familia? Explique.

D. Hepatobiliar y páncreas

1. ¿Toma o alguna vez ha tomado bebidas alcohólicas? Edad a la que comenzó: _____ Edad a la que cesó: _____

2. Número promedio por semana:

- a. Cervezas: _____, onzas en el envase usual: _____
- b. Vasos de vino: _____ onzas por vaso: _____
- c. Tragos: _____ onzas en el envase usual: _____

3. ¿Tiene o ha tenido alguna vez (explique): ?

- a. Hepatitis (infecciosa, autoinmune, inducida por drogas o químicos)
- b. Ictericia
- c. Enzimas hepáticas elevadas o bilirrubina elevada
- d. Enfermedad o cáncer hepático

E. Sistema nervioso central (explique cada uno):

- a. Jaqueca
- b. Mareos
- c. Desmayos
- d. Pérdida de conciencia
- e. Habla confusa
- f. Falta de balance
- g. Enfermedad mental/psiquiátrica
- h. olvidos

F. Hematológico

1. ¿Alguna vez ha tenido o tiene (explique cada uno):

- a. Anemia
- b. Enfermedad drepanocítica o trazas
- c. Deficiencia de glucosa-6-fosfato hidrogenasa
- d. Desorden de tendencia hemorrágica

2. Si no se ha mencionado anteriormente, ¿Ha tenido usted reacción a drogas son sulfa a drogas para prevenir o tratar malaria? ¿Cuál fue la droga? Describe la reacción

B. Examen físico

El examen físico completo, al estar pareado con el historial médico y ocupacional, ayudan al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado a detectar condiciones pre-existentes que pudieran colocar al empleado en riesgo aumentado y establece una línea de base para futuro monitoreo de salud. Estos exámenes deben incluir:

1. Impresiones clínicas del sistema nervioso, función cardiovascular y función pulmonar, con pruebas adicionales conducidas donde el médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado lo considere necesario.

2. Una evaluación de la pertinencia de que el trabajo use respirador, porque el uso de ciertos respiradores coloca una carga adicional sobre el sistema cardiopulmonar. Es necesario que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado evalúe la función cardiopulmonar de estos trabajadores, para informar al patrono en una opinión médica escrita de la capacidad o aptitud del trabajador para trabajar en áreas que requieran el uso de cierto tipo de equipo de protección respiratoria. La presencia de vello facial o cicatrices que pudiera interferir con la capacidad del trabajador para usar ciertos tipos de respirador también debe señalarse durante el examen y en la opinión médica escrita.

Debido a la importancia de la función pulmonar a los trabajadores que se requiere que usen cierto tipo de respirador para protegerse de la exposición a CM, estos trabajadores deben recibir un avalúo de la función pulmonar antes de usar un respirador a presión negativa y al menos anualmente a partir de entonces. Las pruebas de función pulmonar recomendadas incluyen la medición de la capacidad vital forzada del empleado (FVC), volumen expiratorio forzado en un segundo (FEV1), así como el cálculo de las razones de FEV1 a FVC y las razones del FVC medido y FEV1 medido a los valores respectivos esperados corregidos para variación debido a la edad, sexo, raza y altura. Debe conducirse una evaluación de función pulmonar por un médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado con experiencia en pruebas de función pulmonar.

Lo siguiente es un resumen de los elementos del examen físico que cumpliría con los requisitos bajo la norma de CM.

Examen físico

I. Piel y apéndices

1. Piel rota o irritada
2. Ictericia
3. Cianosis, edema
4. Tiempo de rellenado capilar
5. Palidez

II. Cabeza

1. Deformidades faciales
2. Cicatrices
3. Crecimiento de vello

III. Ojos

1. Ictericia esclerótica
2. Arco córneo
3. Tamaño y respuesta pupilar
4. Examen fundoscópico

IV. Pecho

1. Examen estándar

V. Corazón

1. Examen estándar
2. Distensión venosa yugular
3. Pulsos periferales

VI. Abdomen

1. Extensión del hígado

VII. Sistema nervioso

1. Examen neurológico estándar completo

VIII. Laboratorio

1. Hemoglobina y hematocrito
2. Alanina aminotransferasa (ALT, SGPT)
3. Carboxihemoglobina post turno

IX. Estudios

1. Prueba de función pulmonar
2. Electrocardiograma

Se considera útil una evaluación de la capacidad para transportar oxígeno de la sangre de los empleados (por ejemplo, mediante volumen de células rojas medido), especialmente para trabajadores agudamente expuestos a CM.

También se recomienda pero no se requiere, que se determine periódicamente el nivel de carboxihemoglobina al final del turno y cualquier nivel sobre 3% para no fumadores y sobre 10% para fumadores debe propiciar una investigación del trabajador y de su lugar de trabajo. Esta prueba está recomendada porque el CM es metabolizado a CO, que se combina fuertemente con hemoglobina, resultando en la capacidad reducida de la sangre para transportar oxígeno en el cuerpo. Esta es una preocupación especialmente para los fumadores de cigarrillos, porque ya tienen una capacidad de hemoglobina disminuida debido a la presencia de CO en el humo de los cigarrillos.

C. Exámenes y referidos adicionales

1. Examen por un especialista

Cuando el examen de un trabajador revele síntomas o señales inexplicables (i.e., en el examen físico o en las pruebas de laboratorio), son necesarios los exámenes de seguimiento para asegurar que la exposición a CM no esté afectando adversamente la salud del trabajador. Cuando el médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado lo halle necesario, debe incluirse pruebas adicionales para determinar la naturaleza del problema médico y la causa subyacente. Cuando sea relevante, el trabajador debe mandarse a un especialista para pruebas y adiestramiento adicional según se considere necesario.

La regla final requiere investigaciones adicionales a ser cubiertas y también permite a los médicos u otros profesionales del cuidado de la salud licenciados añadir las pruebas apropiadas o necesarias para mejorar el diagnóstico de la enfermedad para mejorar el diagnóstico de la enfermedad de estar disponibles esas pruebas en el futuro.

2. Emergencias

El examen de los trabajadores expuestos a CM en una agencia debiera estar dirigido a los sistemas de órganos con mayor probabilidad de ser afectados. Si el trabajador ha recibido exposición severa aguda, puede requerirse la hospitalización para asegurar que la intervención médica apropiada. No es posible definir precisamente "severa", pero el juicio del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado no debe descansar meramente en la hospitalización. Si el trabajador ha sufrido irritación conjuntiva, oral o nasal significativa, o irritación nasal, problemas o incomodidad respiratorios, el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado deben instigar a procedimientos de seguimiento apropiados. Esto incluye atención a los ojos, pulmones y al sistema neurológico. La frecuencia de los exámenes de seguimiento debe estar determinada por el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado. Estas pruebas permiten la identificación temprana esencial al manejo médico apropiado de tales trabajadores.

D. Obligaciones del patrono

Al patrono se requiere proveer al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado responsable y a cualesquier especialista envuelto en un diagnóstico de la siguiente información: Una copia de la norma de CM incluyendo los apéndices relevantes, la descripción de los deberes del empleado afectado según se relacionen a su exposición a CM; un estimado de la exposición del empleado, incluyendo la duración (e.g. 15 hr/semana, tres turnos de ocho horas/semana, tiempo completo); una descripción de cualquier equipo de protección personal usado por el empleado, incluyendo respiradores y el resultado de cualesquiera determinaciones médicas para el empleado afectado relacionadas con la exposición a CM a la extensión en que esta información esté dentro del control de los patronos.

E. Obligaciones del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado

La norma requiere al patrono asegurar que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado provea una declaración escrita al empleado y al patrono. Esta declaración debe contener la opinión del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado en relación a si el empleado tiene alguna condición médica que lo coloque en riesgo aumentado de daño a la salud debido a la exposición a CM o uso de respiradores, según sea apropiado. El médico también debe establecer su opinión en relación a cualesquiera restricciones que pudieran colocarse sobre la exposición del empleado a CM o al uso de ropa o equipo protectores, tal como respiradores. Si el empleado usa un respirador como su exposición a CM, la opinión del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado también debe contener una declaración en relación a la aptitud del empleado para usar el tipo de respirador asignado. Más aún, el empleado debe ser informado por el médico u otro empleado del cuidado de la salud licenciado sobre el riesgo de cáncer del CM y sobre los factores de riesgo para enfermedad cardíaca y el potencial para la exacerbación de enfermedad cardíaca subyacente debido a la exposición a CM a través de sus metabolismo a monóxido de carbono. Finalmente, el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado debe informar al patrono que el empleado ha sido informado de los resultados del examen médico y de cualesquiera condiciones médicas que requieran tratamiento o explicación subsiguiente. Esta opinión escrita no debe contener información alguna sobre hallazgos específicos ni diagnósticos no relacionados a las exposiciones ocupacionales del empleado.

El propósito de requerir al médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado que supla al patrono de una opinión escrita es proveer al patrono de la base médica para asistir al patrono a colocar a los empleados inicialmente, al asegurar que no salud no sea dañada mediante al exposición a CM y avaluando la capacidad del empleado para usar cualquier equipo de protección requerido.

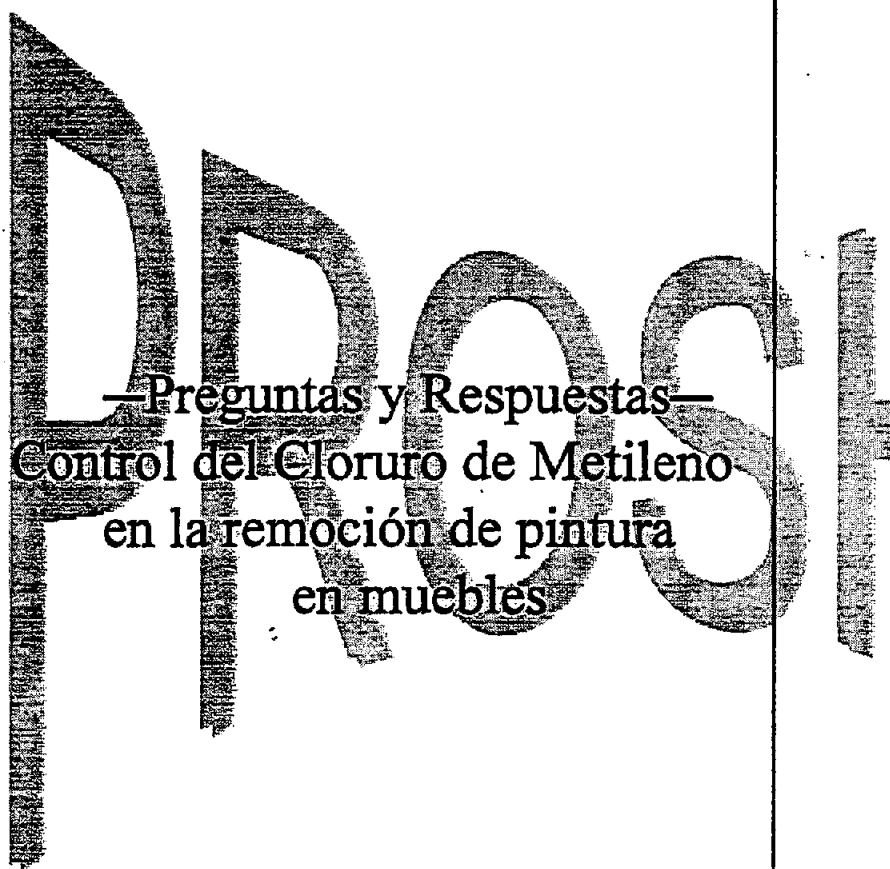
BILLING CODE 4510-26-P

Apéndice C a la Sección 1910.1052: Preguntas y Respuestas-Control de Cloruro de Metileno
en el decapado de pintura-

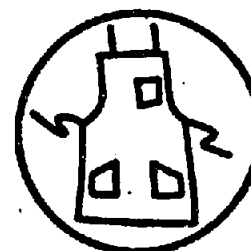
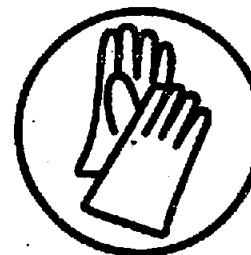
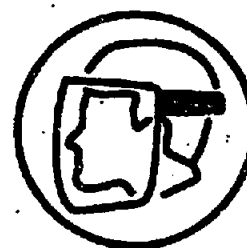
CDC

Relevo de responsabilidad

NIOSH



—Preguntas y Respuestas—
Control del Cloruro de Metileno
en la remoción de pintura
en muebles



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Public Health Service
Centers for Disease Control and Prevention
National Institute for Occupational Safety and Health
September 1993

Q's & A's

Renuncia

La mención de cualquier compañía o producto no constituye endoso por los Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.

Este documento es del dominio público y puede ser libremente copiado o reimpresso.

Copia de este documento y otros documentos de OSHA están disponibles de:

Publications Dissemination, DSDTT
National Institute for Occupational Safety and Health
4676 Columbia Parkway
Cincinnati, OH 45226
FAX (515) 533-8573

Para información sobre otros problemas de seguridad, llame a:
1-800-35-NIOSH

DHHS (NIOSH) Publication No. 93-133

Introducción

Este folleto contesta a preguntas comunes sobre los riesgos de la exposición a cloruro de metileno durante los procesos de decapado de pintura más comunes. Aunque estos enfoques fueron desarrollados y probados en el campo por NIOSH, cada escenario requiere de la instalación adaptada debido a la diferencia en interferencias de flujo de aire en cada sitio.

¿Qué es base de solución de decapado?

El ingrediente activo más común en los removedores de pintura es un químico llamado cloruro de metileno. El cloruro de metileno está presente en el removedor de pintura para penetrar, amollar y finalmente levantar el terminado viejo. Otros químicos en los removedores de pintura trabajan para acelerar el proceso de decapado,

retardar la evaporación y actuar como agente espesador. Estos otros ingredientes pueden incluir: metanol, tolueno, acetona o parafina.¹

¿Es el cloruro de metileno malo para mí?

La exposición a altos niveles de removedores durante cortos períodos de tiempo puede causar irritación en la piel, ojos, membranas mucosas y tracto respiratorio. Otros síntomas de alta exposición son mareos, jaqueca y falta de coordinación. La ocurrencia de cualquiera de estos síntomas indica que está siendo expuesto a altos niveles de cloruro de metileno. Al comienzo de cualquiera de estos síntomas, debe abandonar el área de trabajo, tomar aire fresco y determinar por qué los niveles estaban altos.

Una porción del cloruro de metileno inhalado es convertido por el cuerpo en monóxido de carbono, que puede disminuir la capacidad de la sangre para transportar oxígeno. Cuando se usa solvente apropiadamente, sin embargo, los niveles de monóxido de carbono no deben ser peligrosos. Los individuos con

problemas de salud cardiovascular o pulmonar deben consultar con sus médico antes de usar decapador de pintura. Los individuos que experimenten síntomas severos tales como cortedad de respiración o dolores en el pecho deben obtener cuidado médico apropiado inmediato.²

Efectos a la salud a largo término (crónicos)

Se ha mostrado que el cloruro de metileno causa cáncer en ciertos animales de prueba. Los estudios humanos disponibles no proveen la información necesaria para determinarse si el cloruro de metileno causa cáncer en humanos. Sin embargo, como resultado de los estudios en animales, el cloruro de metileno es considerado un carcinógeno potencial ocupacional. También hay considerable evidencia indirecta que sugiere que los trabajadores expuestos a cloruro de metileno pueden estar en riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardíaca isquémica. Por lo tanto, es prudente minimizar las exposiciones a vapores de solventes.³

¿Qué dicen las agencias federales sobre el cloruro de metileno?

En 1991, la Occupational Safety and Health Administration publicó un Notice of Proposed Rulemaking para cloruro de metileno. La norma propuesta debe establecer un límite de exposición de promedio de tiempo ponderado de ocho horas de 25 partes por millón (ppm), así como un límite de exposición a corto término de 125 ppm determinado para un período de muestreo de 15 minutos. Esta es una reducción drástica del límite actual de 500 ppm. La norma propuesta también establece que un nivel de acción de 12.5 ppm (un nivel que activaría monitoreo de exposición periódico y disposiciones de vigilancia médica)⁴.

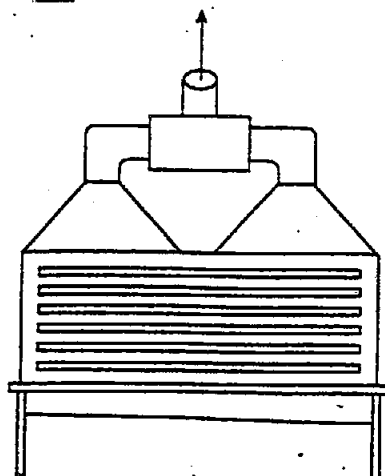
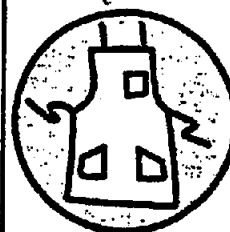
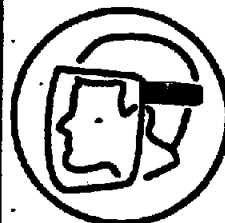


Figure 1 — Slot Hood

Q's & A's



Q's & A's

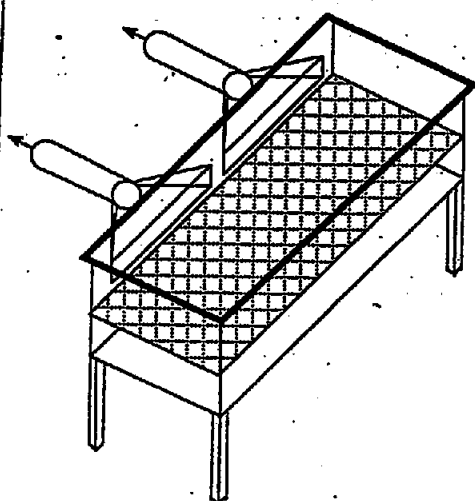
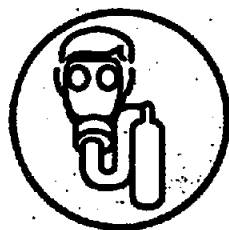


Figure 2 — Downdraft Hood

El National Institute for Occupational Safety and Health recomienda que el cloruro de metileno sea considerado como "carcinógeno potencial ocupacional." NIOSH recomienda además que la exposición ocupacional a cloruro de metileno sea controlada al nivel más bajo factible. Esta recomendación estuvo basada sobre la observación de los cánceres y tumores en ratas y ratones expuestos a cloruro de metileno en aire.⁵

¿Cómo puedo estar expuesto a cloruro de metileno mientras decapo pintura?

El cloruro de metileno puede ser inhalado cuando los vapores están en el aire. La inhalación de los vapores de cloruro de metileno es generalmente la fuente más importante de exposición. El cloruro de metileno se evapora más rápidamente que la mayoría de los químicos. El umbral de olor del cloruro de metileno es 300 ppm.⁶ Por lo tanto, una vez se huele el cloruro de metileno, se está sobreexposición. Verter, mover o agitar el químico

aumentará el índice de evaporación.

El cloruro de metileno puede ser absorbido a través de la piel, ya sea tocando el químico directamente o a través de guantes. El cloruro de metileno puede ser ingerido si le cae en las manos, ropas o barba, o si los alimentos o bebida son contaminados.

¿Cómo pueden reducirse las exposiciones respiratorias?

Instalar un sistema de ventilación de educación local. Puede usarse ventilación de educación local para controlar las exposiciones. Los sistemas de ventilación de educación local capturan el aire contaminado de la fuente antes de que se esparza por la zona de respiración de los trabajadores.⁷ Si los controles de ingeniería no son efectivos, sólo un aparato respirador autocontenido equipado con una careta completa y operado en el modo de presión positiva o un respirador de aire suplido ofrece el nivel de protección necesario. Los respiradores purificadores de aire, tales como cartuchos de vapores orgánicos, sólo pueden ser usados para situaciones de escape.⁸

Un sistema de ventilación de educación local consiste en lo siguiente: Una campana, un abanico, conductos y sistema de aire de remplazo.^{9, 10, 11}

Normalmente se usa dos procesos en el decapado de pintura: fluencia y tanques de inmersión. Para los sistemas de fluencia hay dos controles comunes de educación local para cloruro de metileno: con más frecuencia se usa una campana de ranura de diseño diferente en los tanques de inmersión. (Véase las Figuras 1, 2 y 3)

La campana es hecha de lámina de metal y conectada al tanque. Todos los diseños requieren un abanico centrífuga para educir las emanaciones, conductos que conecten la campana al abanico y un sistema de aire de remplazo para traer aire acondicionado al edificio para sustituir el aire educido.

Al construir o diseñar una campana de ranura o aspiración, use los siguientes datos:

Campana de ranura (Figura 1)

- Un tanque de al menos 2200 cfm por 8' x 4'
- 1 ranura de dos pulgadas
- velocidad de ranura-1000fpm
- 3-5 ranuras
- Plenum de la menos un pie de profundidad

Campana de aspiración (Figura 2)

- Un tanque de al menos 1600 cfm por 8' x 4'
- Plenum de al menos 9" de profundidad

Campana de ranura para tanques de inmersión (Figura 3)

- Un tanque de al menos 2900 cfm por 8' x 4'
- Ranura de 3/4" que corra a lo largo del frente y la parte de atrás del tanque
- Velocidad de ranura

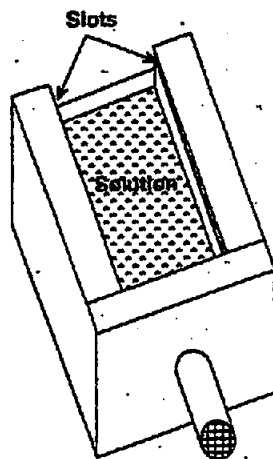


Figure 3 — Slot Hood for Dip Tank

- 3200 fpm

Plenum en los lados del tanque debe ser de 6" de profundidad 36" de largo. Conducto de 12" lleva del centro del plenum del plenum del frente al abanico

Prácticas de trabajo seguras

Los trabajadores pueden bajar las exposiciones disminuyendo su acceso al cloruro de metileno.¹²

1) Encender el sistema de control del tanque de inmersión varios minutos antes de entrar al área de decapado.

2) Evitar la transferencia o movimiento innecesarios de la solución de decapado.

3) Mantener la cara fuera de la corriente de aire entre el mueble cubierto de solución y el sistema de educación.

4) Mantener la cara fuera de la zona de vapor sobre la solución de decapado y el tanque de inmersión.

5) Recoger los objetos caídos con una herramienta de mango largo.

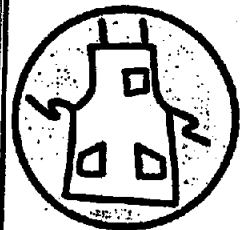
6) Mantener el sistema de reciclado de solución apagado cuando no se

esté usando. Cubrir el tanque del sistema de reciclado.

7) Cubrir el tanque de inmersión cuando no esté en uso.

8) Proveer ventilación adecuada para el área de enjuague.

Q's & A's



Q's & A's

¿Cómo pueden reducirse las exposiciones de la piel?

Las exposiciones de la piel pueden ser reducidas usando guantes cada vez que vaya a estar en contacto con la solución decapadora.¹³

1) Debería usarse dos pares de guantes. Los guantes interiores deben estar hechos de alcohol de vinilo de polietileno/etileno (e.g. Silver Shield® o 4H®). Este material, sin embargo, no provee buena resistencia física contra desgarrones, así que debe usarse un guante exterior hecho de nitrilo o neopreno.

2) Los guantes a la altura del hombro serán más protectores.

3) Cambiarse los guantes antes de que se venza el tiempo de entrada. Rote varios pares de guantes durante el día. Dejar secar los guantes en un lugar templado, bien ventilado, al menos durante la noche antes de volverse a usar.

4) Mantener los guantes limpios enjuagándolos con frecuencia. Mantenga los guantes en buenas condiciones. Inspeccione los guantes antes de usarlos en busca de pequeños agujeros, rajaduras, desgaste y superficies más tiesas o pegajosas de lo normal.

5) Use un escudo protector facial o gafas para proteger la cara y los ojos.

¿Qué otros problemas ocurren?

Temperatura de la solución de decapado

La mayoría de los fabricantes de solución decapadora recomiendan controlar la solución a una temperatura de 70°F. Esta temperatura se requiere para que la cera en la solución forme una barrera de vapor sobre la

solución, para evitar que la solución se evapore demasiado rápidamente. Si la temperatura es muy alta, la cera no formará la barrera para el vapor. Si es demasiado fría, la cera se solidifica y se separa del solvente causando evaporación aumentada. Use un calentador de cinturón para calentar la solución a la temperatura correcta. Llame al manufacturero de la solución para la temperatura correcta.¹⁴

Aire de remplazo

El aire entrará al edificio en cantidad igual a la cantidad de aire educido, se haga o no disposición para este remplazo. Si se añade un sistema de educación local, debe añadirse un sistema de remplazo para sustituir el aire removido. Sin un sistema de remplazo de aire, el aire entrará al edificio a través de las rendijas, causando corrientes incontrolables. Si el perímetro del edificio está herméticamente sellado, evitará que el aire entre y disminuya severamente la cantidad educida del sistema de ventilación. Esto causará que el edificio esté bajo presión negativa y disminuye la ejecución del sistema de educación.¹⁵

Ventilación de dilución

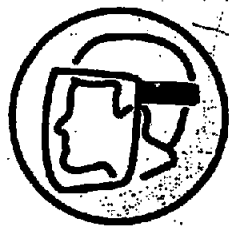
Con ventilación general o de dilución, el aire no contaminado es movido a través del cuarto de trabajo por medio de abanicos o ventanas abiertas, que diluyen los contaminantes en el aire. La ventilación de dilución no provee protección efectiva a los otros trabajadores y no confina los vapores de cloruro de metileno a un área.¹⁶

Envenenamiento con fosgeno debido al uso de calentadores de kerosén

No use calentadores de kerosén u otros calentadores de llama abierta

mientras se decapa pintura. El uso de calentadores de kerosén en conexión con cloruro de metileno puede crear

concentraciones letales o peligrosas de fosgeno. El vapor de cloruro de metileno se mezcla con el aire usado para la combustión del kerosén en las estufas de kerosén. El vapor pasa así a través de las llamas, entrando así en contacto con el monóxido de carbono a altas temperaturas. Cualquier cloro formado por la descomposición puede, bajo estas condiciones, reaccionar con monóxido de carbono y formar fosgeno.¹⁷



Referencias

¹ Halogenated Solvents Industry Alliance and Consumer Product Safety Commission [1990]. Stripping Paint from Wood (Pamphlet for consumer on how to strip furniture and precautions to take). Washington DC: Consumer Product Safety Commission.

² Ibid.

³ NIOSH [1992]. NIOSH Testimony on Occupational Safety and Health Administration's proposed rule on Occupational exposure to methylene chloride, September 21, 1992. OSHA Docket No. H-71. NIOSH policy statements. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.

⁴ 56 Fed. Reg. 57036 [1991]. Occupational Safety and Health Administration: Proposed rule on occupational exposure to methylene chloride.

⁵ NIOSH [1992].

⁶ Kirk, R.F. and P.F. Othmer, Eds. [1978]. Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd Ed., Vol. 5:690. New York: John Wiley & Sons, Inc.

⁷ ACGIH [1988]. Industrial Ventilation: A Manual of Recommended Practice. 20th Ed. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

⁸ NIOSH [1992].

⁹ Fairfield, C.I., and A.A. Beasley [1991]. In-depth Survey Report at the Association for Retarded Citizens, meadowlands, PA. The Control of Methylene Chloride

During Furniture Stripping. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services,

Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.

¹⁰ Fairfield, C.I., [1991]. In-depth Survey Report at the J.M. Murray Center, Cortland, NY. The Control of Methylene Chloride During Furniture Stripping. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers of Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.

¹¹ Hall, R.M., K.F. Martinez and P.A. Jensen [1992]. In-depth Survey Report at Tri-County Furniture Stripping and Refinishing, Cincinnati, OH. The Control of Methylene Chloride During Furniture Stripping Cincinnati OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.

¹² Fairfield, C.I., and A.A. Beasley [1991]. In-depth Survey Report at the Association for Retarded Citizens, Meadowlands, PA. The Control of Methylene Chloride During Furniture Stripping. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.

¹³ Roder, M. [1991]. Memorandum of March 11, 1991 from Michael Roder of the Division of Safety Research to Cheryl L. Fairfield of the Division of Physical Sciences and Engineering, National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.

¹⁴ Kwick Kleen Industrial Solvents, Inc. [1981]. Operations Manual, Kwick Kleen Industrial Solvents, Inc., Vincennes, IN.

¹⁵ ACGIH [1988].

¹⁶ Ibid.

¹⁷ Gerritsen, W.B. and C.H. Buschmann [1960]. Phosgene Poisoning Caused by the Use of Chemical Paint Removers containing Methylene Chloride in Ill-Ventilated Rooms Heated by Kerosene Stoves. British Journal of Industrial Medicine 17:187.

¿Dónde debo ir por más información?

El número 800 de NIOSH es un servicio técnico gratuito que provee conveniente acceso del público a NIOSH y sus recursos de información. Los solicitantes deben pedir información sobre cualquier aspecto de seguridad y salud ocupacional.

1-800-35-NIOSH
(1-800-356-4674)

Parte 1915-[Enmendada]

6. La autoridad de citación para el 29 CFR parte 1915 continúa para leer como sigue:

Autoridad: Sec. 41, Longshore and Harbor Workers Compensation Act (33 U.S.C. 9412); secs. 4, 6, 8, Occupational Safety and Health Act of 1970 (29 U.S.C. 653, 655, 657); Secretary of Labor's Order No. 12-71 (36 FR 8754), 8-76 (41 FR 25059), 9-83 (48 FR 35736) o 1-90 (55 FR 9033), según aplicable; 29 CFR parte 1911.

7. En la Tabla Z de la sección 1915.1000, *Contaminantes de aire*, se remueve toda la entrada para cloruro de metileno y se sustituye por la siguiente entrada añadida en la columna de substancia: "Cloruro de metileno; véase § 1910.1052".

8. La subparte Z de la parte 1915 es enmendada al añadirsele la § 1915.1052, como sigue:

§ 1915.1052 Cloruro de metileno.

Nota: Los requisitos aplicables al empleo en astilleros bajo esta sección son idénticos a los establecidos en el 29 CFR 1910.1052.

Parte 1926-[Enmendada]

Subparte D-[Enmendada]

9. La autoridad de citación para la subparte D de la parte 1926 continúa para leer como sigue:

Autoridad: Sec. 107, Contract Work Hours and Safety Standards Act (40 U.S.C. 333), secs. 4, 6 and 8, Occupational Safety and Health of 1970 (29 U.S.C. 653, 655, 657); Secretary of Labor's Order No. 12-71 (36 FR 8754), 8-76 (41 FR 25059), 9-83 (48 FR 35736), o 1-90 (55 FR 9033), según aplicable.

10. En el Apéndice A de la sección 1926.55, *Gases, vapores, emanaciones, polvos y nieblas*, toda la entrada para cloruro de metileno está removida y sustituida por la siguiente entrada añadida en la columna de substancia: "Cloruro de metileno; véase § 1910.1052".

Subparte Z-[Enmendada]

11. La autoridad de citación para la subparte Z de la parte 1926 continúa para leer como sigue:

Autoridad: Secs. 6 y 8, Occupational Safety and Health Act (29 U.S.C. 655, 657); sección 41, Secretary of Labor's Nos. 12-71 (36 FR 8754), 8-76 (41 FR 25059), 9-83 (48 FR 35736), o 1-90 (55 FR 9033), según aplicable; y 29 CFR parte 1911.

12. La subparte Z de la parte 1926 es enmendada al añadirsele § 1926.1152, como sigue:

§ 1926.1152 Cloruro de metileno

Nota: Los requisitos aplicables al empleo en construcción bajo esta sección son idénticos a los establecidos en el 29 CFR 1910.1052.

[FR Doc. 97-198 Filed 1-9-97; 8:45 am]

BILLING CODE 4510-26-P

PROSHO

29 CFR Partes 1910, 1915 y 1926

[Docket No. H-041]

RIN 1218-AAB3

Exposición ocupacional a 1,3-Butadieno

Núm. 5413

Fecha: Sept. 19, 1996

Aprobado: Angel Moray

Secretario de Estado

Por: Roguel Mercado Velázquez

Secretario Auxiliar de Estado

Agencia: Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA), Departamento del Trabajo.

Acción: Regla final.

Sumario: Esta regla final enmienda la norma ocupacional de la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA), que reglamenta la exposición de los empleados a 1, 3-butadieno (BD). La base para esta acción es una determinación por el Secretario Auxiliar, basado sobre estudios animales y datos humanos que el límite de exposición permisible (PEL) actual de OSHA, que permite que los empleados estén expuestos a BD en concentraciones de hasta 1,000 parte de BD por millón de partes de aire (1,000 ppm), como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA), no protege adecuadamente la salud de los empleados. Los nuevos límites de OSHA reducen el PEL para BD a un TWA de ocho horas de 1 ppm y un límite de exposición a corto término (STEL) de 5 ppm por 15 minutos. Se incluye un nivel de acción de 0.5 ppm como un TWA de ocho horas en la norma como un mecanismo para eximir a los patronos de algunas cargas administrativas, tales como monitoreo de exposición de empleados y vigilancia médica, en casos donde el patrono pueda demostrar que las exposiciones de los empleados son consistentemente a muy bajos niveles. Para reducir las exposiciones y proteger a los empleados, la norma de BD de OSHA incluye requisitos tales como controles de ingeniería, prácticas de trabajo y equipo de protección personal, medición de las exposiciones de los empleados, adiestramiento, vigilancia médica, comunicación de riesgos, áreas reglamentadas, procedimientos de emergencia y archivo de expedientes.

Fechas: La fecha de vigencia de estas enmiendas es el 3 de febrero de 1997. La fecha de comienzo para los controles de ingeniería es el 4 de noviembre de 1998, y para el programa de meta de exposición el 4 de noviembre de 1999. Las partes afectadas no tienen que cumplir con los requisitos de recopilación de información en § 1910.1051(d) monitoreo de exposición, § 1910.1051(f) métodos de cumplimiento, § 1910.1051(g) programa de meta de exposición, § 1910.1051(h) protección respiratoria, § 1910.1051(j) situaciones de emergencia, § 1910.1051(k) selección y vigilancia médica, § 1910.1051(l) comunicación de BD a los empleados; y § 1910.1051(m) archivo de expedientes, hasta que el Departamento del Trabajo publique un aviso en el Federal Register informando al público que OMB ha aprobado estos requisitos de información bajo la Paperwork Reduction Act de 1995.

-
L
S
W

Otras fechas: Los comentarios escritos sobre los requisitos de trámites de esta regla final deben ser sometidos en o antes del 3 de enero de 1997.

Direcciones: De acuerdo con el 28 U.C.S. 2112(a), la Agencia designa a las siguientes partes para recibir peticiones de revisión de esta reglamentación: Associate Solicitor for Occupational Safety and Health, Office of the Solicitor, Room S-4004, U.S. Department of Labor, 200 Constitution Ave., NW., Washington, DC 20210. Estas peticiones deben ser sometidas no más tarde de 59no día calendario siguiente a la promulgación de esta reglamentación; véase la sección 6(f) de la Occupational Safety and Health Act de 1970 (Ley OSH), 29 CFR 1911.18(d), y *United Mine Workers of America v. Mine Safety and Health Administration*, 900 F.2d 384 (D.C. Circ. 1990).

Los comentarios en relación a las cargas de trámites de esta reglamentación, las cuales están siendo solicitados por la Agencia según requerido por la Paperwork Reduction Act de 1995, han de ser sometidos a la Docket Office, Docket No. ICR 96-13, U.S. Department of Labor, Room N-2625, 200 Constitution Avenue, NW., Washington DC 20210, teléfono (202) 219-7894. Los comentarios escritos limitados a 10 páginas o menos de longitud también pueden ser transmitido a través de facsímil a (202) 219-5046.

Para más información, comuníquese con: Ms. Anne Cyr, OSHA Office of Public Affairs, United States Department of Labor, Room N-3641, 200 Constitution Avenue, NW., Washington, DC 20210, teléfono (202) 219-8151. Las copias de la petición de los requisitos de información referenciados están disponibles para inspección y copia en la Docket Office y será enviada a las personas que las pidan copias llamando a Vivian Allen al (202) 219-8076. Para copias electrónicas de la 1,3-Butadiene Information Collection Request, comuníquese con la Web Page de OSHA en Internet en [http:// www.osh.gov/](http://www.osh.gov/).

I. Recopilación de Información; Petición de Comentarios

Esta norma final de 1,3-Butadieno contiene los requisitos de recopilación de información que estaban sujetos a revisión por la Office of Management and Budget (OMB), bajo la Paperwork Reduction Act (PRA95) 44 U.S.C. 3501 *et seq.* (véase también 5 CFR parte 1320). PRA95 define la recopilación de información como "obtener, causar que se obtenga, solicite o requiere la divulgación a terceras partes o al público de hechos u opiniones por o para una agencia no empeece la forma o formato." (44 U.S.C. 3502 (3)(A))

El título, la necesidad de, y el uso propuesto de la información, un sumario de las recopilaciones de información, descripción de los respondedores, y la frecuencia de las respuesta requerida para implantar la recopilación de información requerida está descrita a continuación con un estimado de los costos anuales y las cargas de informe (según requerido por 5 CFR 1320.5(a)(1)(iv) y 1320.8(d)(2). Incluido en el estimado está el tiempo para revisar las instrucciones, recopilar y mantener los datos necesarios, y completar y revisar la recopilación de información.

OSHA invita a comentarios sobre si la recopilación de información propuesta:

- Garantiza que la recopilación es necesaria para la ejecución apropiada de las funciones de la agencia, incluyendo si la información vaya a tener utilidad práctica;
- Estima la carga proyectada precisamente, incluyendo si la metodología y asunciones usadas son válidas;
- Mejora la calidad, utilidad y claridad de la información a ser recopilada: y
- Minimiza la carga de la recopilación de información sobre aquellos que hayan de responder, incluyendo el uso de técnicas de recopilación automatizadas, electrónicas, mecánicas u otras formas de tecnología de información, e.g. permitir submisiones electrónicas de respuestas.

Título: 1, 3-Butadieno, 29 CFR 1910.1051.

Descripción: La norma final de 1,3-Butadieno es una norma de seguridad y salud ocupacional que minimizará la exposición ocupacional a BD. Los requisitos de recopilación de información son componentes esenciales que protegerán a los empleados de la exposición ocupacional. La información será usada por los patronos y empleados para implantar la protección requerida por la norma. OSHA usará alguna de la información para determinar el cumplimiento con la norma.

Sumario de la recopilación de información: Las recopilaciones de información contenidas en la norma incluyen las disposiciones concernientes a datos objetivos; expedientes de monitoreo de exposición y notificación a los empleados de los resultados de monitoreo de exposición; planes escritos para cumplimiento, protección respiratoria; meta de exposición; situaciones de emergencia; información al médico; exámenes y expedientes médicos de los empleados; expedientes de pruebas de ajuste de respiradores; y programas de adiestramiento; acceso de los empleados a expedientes de monitoreo y médicos; y transferencia de expedientes a NIOSH.

Respondedores: Los respondedores son patronos cuyos empleados pueden tener exposición ocupacional a BD sobre el nivel de acción. Las principales industrias afectadas son: Producción de polímero de 1,3-Butadieno, purificación de monómeros de 1,3-Butadieno, Terminales Separados de Butadieno y productores de 1,3-Butadieno crudo.

Frecuencia de respuesta: La frecuencia de monitoreo y notificación de resultados de monitoreo dependerá de los resultados de los eventos de monitoreo inicial y subsiguiente y el número de diferentes clasificaciones de trabajo con exposición a BD. Se requiere que se establezca y actualice el Plan de Cumplimiento según sea necesario y que sea revisado al menos anualmente. El Programa de meta de exposición, Programa de protección respiratoria y Planes de emergencia se requiere que sean establecidos y actualizados según sea necesario. Para aquellos que usen respiradores, las pruebas de ajuste están requeridas inicialmente, y al menos anualmente a partir

de entonces. La frecuencia de los exámenes médicos dependerá del número de empleado que vayan a estar expuestos en o sobre el nivel de acción o en situaciones de emergencia. Se requiere que se mantenga un expediente de programa de adiestramiento. Aquellos patronos que usen datos objetivos en lugar de monitoreo deben mantener expedientes de los datos objetivos en los que se confía. El patrono debe mantener expedientes de monitoreo de exposición y médicos que incluyan información provista al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado, de acuerdo con el 29 CFR 1910.20. Debe mantenerse expedientes de pruebas de ajuste para los usuarios de respiradores hasta que se administre la próxima prueba de ajuste.

Costo estimado total: Primer año \$820, 388; Segundo año \$658,949; y Tercer año y años recurrentes \$75,890.

Total de horas de carga : El total de horas de carga para el primer año se estimó en 8,077; para el segundo año, la carga se estimó en 5,342; y para el tercer año y años recurrentes, la carga se estima en 1,587. La Agencia ha sometido una copia de la petición de recopilación de información a OMB para su revisión y aprobación. Se pide a las partes interesadas que manden comentarios en relación a la recopilación de información a la OSHA Docket Office, Docket No. ICR 96-13, U.S. Department of Labor, Room N-2625, 200 Constitution Avenue, NW., Washington, DC 20210. Los comentarios escritos limitados a 10 páginas o menos también pueden ser transmitidos mediante facsímil a (202) 219-5046.

Los comentarios sometidos en respuesta a este aviso estarán sumariados e incluidos en la petición de aprobación a la Office of Management and Budget de la petición final de recopilación de información; también formarán parte del expediente público.

La copia de la petición de recopilación de información referenciada está disponible para inspección y copia en la OSHA Office Docket y será enviada a las personas que pidan copias llamando a Vivian Allen al (202) 219-8076. Hay copia electrónica disponible en la WebPage de OSHA en Internet en <http://www.osha.gov/>.

Federalismo

Esta norma ha sido revisada de acuerdo con la Executive Order 12612, 52 FR 41685 (October 30, 1987), concerniente al federalismo. Esta Orden requiere que las agencias, a la extensión posible, se abstengan de limitar las opciones de política estatales, consulten con los estados para tomar cualesquiera acciones sólo cuando haya clara autoridad constitucional y la presencia de un problema de alcance nacional. Esta orden dispone para el sobreseimiento de la ley estatal sólo cuando haya la clara intención del Congreso de que la agencia lo haga. Cualquier sobreseimiento tal debe estar limitado a la extensión posible.

La sección 18 de la Occupational Safety and Health Act (OSH Act), expresa la clara intención del Congreso de sobreseer las leyes estatales con respecto a la cual OSHA federal haya promulgado normas de seguridad y salud ocupacional. Bajo la Ley OSH, un estado puede evitar el

sobreseimiento sólo si somete y obtiene aprobación federal de un plan para el desarrollo de tales normas y su ejecución. Las normas de seguridad y salud ocupacional desarrolladas por tales planes estatales deben, entre otras cosas, ser tan efectivos en proveer empleo y lugares de empleo tan seguros y salubres como las normas federales. Donde tales normas sean aplicables a productos distribuidos o usados en el comercio interestatal, no deben cargar indebidamente al comercio y deben estar justificadas por condiciones local esforzados. (Véase la sección 18(c)(2).)

La norma final de BD está bosquejada de modo que los empleados en todos los estados estén protegidos por normas generales orientadas a la ejecución. Los estados con planes de seguridad y salud ocupacional aprobados bajo la sección 18 de la Ley OSH podrán desarrollar sus propias normas estatales para tratar con cualesquiera problemas especiales que pudieran encontrarse en un estado en particular. Más aún, la naturaleza de ejecución de esta norma, de sí y por sí permite la flexibilidad para que los estados y los patronos provean tanta permisividad como sea posible al usar cumplimiento alternativo.

Esta regla final de BD discute un problema de salud relacionado con exposición ocupacional a BD que tiene alcance nacional.

Aquellos estados que hayan elegido participar bajo la sección 18 de la Ley OSH no serán sobreseidos por esta reglamentación y podrán tratar con condiciones locales especiales dentro del marco de trabajo provisto por esta norma orientada a la ejecución mientras garantiza que sus normas son al menos tan efectivas como la norma federal.

Planes Estatales

Los 23 estados y dos territorios con sus propios planes de seguridad y salud ocupacional aprobados por OSHA deben adoptar una norma comparable dentro de los cinco meses de la publicación de la norma final para exposición a 1,3-butadieno o enmendar las normas existentes si no es al menos "tan efectiva" como la norma federal. Los estados y territorios con planes estatales de seguridad y salud ocupacional son: Alaska, Arizona, California, Connecticut (para empleados del gobierno local solamente), Hawaii, Indiana, Iowa, Kentucky, Maryland, Michigan, Minnesota, Nevada, Nuevo México, Nueva York (para empleados del gobierno estatal y local solamente), Carolina del Norte, Oregon, Puerto Rico, Carolina del Sur, Tennessee, Utah, Vermont, Virginia, Islas Vírgenes, Washington y Wyoming. Hasta el tiempo en que sea promulgada una norma estatal, OSHA federal proveerá asistencia de ejecución provisional, según sea apropiado, en los estados y territorios.

Información Suplementaria:

I. Tabla de Contenido

El preámbulo a la norma final sobre exposición ocupacional a BD discute las acciones que llevaron a la regla final, las propiedades físicas y químicas del BD, manufactura y uso de BD, efectos a la

salud debidos a la exposición, grado y significado del riesgo presentado, un análisis de la factibilidad tecnológica y económica, análisis de impacto reglamentario y flexibilidad reglamentaria y las razones detrás de las disposiciones específicas establecidas en la norma propuesta. La discusión sigue este bosquejo:

- I. Tabla de Contenido
- II. Autoridad Legal Pertinente
- III. Acciones que llevaron a la regla final
- IV. Identificación química, Producción y Uso

- A. Monómero
- B. Polímero

V. Efectos a la Salud

- A. Introducción
- B. Carcinogenicidad
 - 1. Estudios animales
 - 2. Estudios epidemiológicos
- C. Efectos Reproductores
- D. Otros Efectos Relevantes

- VI. Avalúo de Riesgo Cuantitativo
- VII. Significado del Riesgo
- VIII. Sumario del Análisis de Impacto Económico Final
- IX. Impacto Ambiental
- X. Sumario y Explicación de la Norma Propuesta

- A. Alcance y Aplicación
- B. Definiciones
- C. Límites de Exposición Permisibles
- D. Monitoreo de Exposición
- E. Áreas Reglamentadas
- F. Métodos de Cumplimiento
- G. Programa de Meta de Exposición
- H. Protección Respiratoria
- I. Equipo de Protección Personal
- J. Situaciones de Emergencia
- K. Selección y Vigilancia Médica
- L. Comunicación de Riesgos
- M. Archivo de Expedientes

N. Fechas

O. Apéndices

XI. Regla Final y Apéndices

Apéndice A: Hoja de Información de Seguridad de Materiales para 1,3-Butadieno

Apéndice B: Guías Técnicas de Substancia para 1,3-Butadieno

Apéndice C: Guías de Selección y Vigilancia Médica

Apéndice D: Métodos de Muestreo y Analítico para 1,3-Butadieno

Apéndice E: Procedimientos de Pruebas de Ajuste de Respirador

Apéndice F: Cuestionarios Médicos

II. Autoridad Legal Pertinente

El propósito de la Occupational Safety and Health Act, 29 U.S.C. 651 *et seq.* ("la Ley") es garantizar en tanto sea posible a todo trabajador en la nación, condiciones de trabajo seguras y saludables y preservar nuestros recursos humanos." 29 U.S.C. 651(b). Para alcanzar esta meta, el Congreso autorizó al Secretario del Trabajo a promulgar y ejecutar normas de seguridad y salud ocupacional U.S.C. 655(a) (que autoriza la adopción sumaria de las normas de consenso y federales dentro de los dos años de estatuida la Ley), 655(b) (que autoriza la promulgación de las normas conforme a notificación y comentario), 654(b) (que requiere a los patronos el cumplimiento con las normas de OSHA.)

Una norma de seguridad o salud es una norma "que requiere condiciones, o la adopción y uso de una o más prácticas, medios, métodos, operaciones o procesos, razonablemente necesarios o apropiados para proveer empleo o lugares de empleo seguros y salubres." 29 U.S.C. 652(8).

Una norma es razonablemente necesaria o apropiada dentro del significado de la Sección 652(8), si reduce substancialmente o elimina riesgo significativo y es económicamente factible, tecnológicamente factible y efectiva de costo, consistente con las acciones previas de la Agencia o está apoyada por evidencia substancial y es mejor capaz de efectuar los propósitos de la Ley que cualquier norma de consenso nacional que sobreesa. Véase 58 FR 16612-16616 (March 30, 1993).

El Tribunal Supremo ha señalado que una persona razonable consideraría un riesgo de muerte de 1/1000 durante una vida de trabajo de 45 años ser un riesgo significativo. *Industrial Union Dep't v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. 607, 646 (1980) (norma de benceno). OSHA está de

acuerdo en que un riesgo de muerte de 1/1000 durante una vida de trabajo *está muy dentro del alcance de riesgo* que la gente razonable consideraría significativo. Véase, por ejemplo, *International Union, UAW v. Pendergrass*, 878 F.2d 389 (D.C. Cir. 1989) (norma de formaldehído); *Building and Constr. Trades Dep't, AFL-CIO v. Brack*, 838 F. 2d 1258, 1265 (D.C. Cir. 1988) (norma de asbesto).

Una norma es tecnológicamente factible si las medidas de protección que requiere ya existen, pueden crearse con la tecnología disponible, o pueden crearse con la tecnología que pueda razonablemente esperarse que se desarrolle. *American Textile Mfrs. Institute v. OSHA*, 452 U.S. 490, 513 (1981) ("ATMI"), *American Iron and Steel Institute v. OSHA*, 939 F.2d 975, 980 (D.C. cir. 1991) ("AISI").

Una norma es económicamente factible si la industria puede absorber o pasar adelante los costos de cumplimiento sin amenazar la estructura de rentabilidad o competitividad a largo plazo. Véase *ATMI*, 452 U.S. at 530 n. 55; *AISI*, 939 F. 2d at 980.

Una norma es efectiva de costo si las medidas de protección que requiere son las menos costosas de las alternativas disponibles que alcancen el mismo nivel de protección. *ATMI*, 453 U.S. at 514 n. 32; *International Union, UAW v. OSHA*, 37 F. 3d 655, 668 (D.C. Cir. 1994) ("LOTO III").

Todas las normas deben ser altamente protectoras. Véase 58 FR 16614-16615; *LOTO III*, 37 F.3d at 668. Sin embargo, las normas de salud deben cumplir con el "mandato de factibilidad" de la Sección 6(b)(5) de la Ley, 29 U.S.C. 655(b)(5). La sección 6(b)(5) requiere que OSHA seleccione la "norma más protectora consistente con la factibilidad" que sea necesaria para reducir el riesgo significativo al reglamentar los riesgos a la salud. *ATMI*, 452 U.S. at 509.

La sección 6(b)(5) también dirige a OSHA basar las normas de salud sobre "la mejor evidencia disponible", incluyendo investigación, demostraciones y experimentos. 29 U.S.C. 655(b)(5). OSHA deberá considerar "además de la consecución del más alto grado de protección de la seguridad y la salud * * * los últimos datos científicos * * * la factibilidad y experiencia obtenida bajo esta y otras leyes de seguridad y salud". *Id.*

La sección 6(b)(7) de la Ley autoriza a OSHA a incluir desde normas requiriendo etiquetas, monitoreo, exámenes médicos y otra información agrupada y provisiones transmitidas.

Finalmente, cualesquiera practica, norma deberá "ser expresada en términos de criterios objetivos y de ejecución deseada." *Id.*

III. Acciones Conducentes a la Norma Final

La norma adoptada para BD por OSHA en 1971, conforme a la Sección 6(a) de la Ley OSH, 29 U.S.C. 655 desde la Walsh-Healey Federal Standard actual requería a los patronos garantizar que

la exposición de los empleados no exceda a 1,000 ppm determinado como un TWA de ocho horas (29 CFR 1910.1000, Table Z-1). La fuente de la norma Walsh-Healy fue el Valor Límite de Umbral (TLV) para BD desarrollado en 1968 por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Este TLV fue adoptado por la ACGIH para evitar irritación y narcosis.

En 1983, la National Toxicology Program (NTP) reveló los resultados de un estudio animal que indicaba que el BD causa cáncer en roedores. (Ex. 20) Basado sobre la fuerza de los resultados de este estudio animal, ACGIH en 1983 clasificó el BD como carcinógeno a animales y en 1984 recomendó un nuevo TLV de 10 ppm. (Ex. 2-4) Basado sobre la misma evidencia, el 9 de febrero de 1984, el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) publicó un Current Intelligence Bulletin (CIB), recomendando que el BD fuera considerado como un carcinógeno ocupacional, teratógeno potencial y un posible riesgo reproductor. (Ex. 23-17) El 5 de enero de 1984, OSHA publicó una Request for Information (RFI), en conjunto con la Environmental Protection Agency (EPA) (49 FR 844) EPA también anunció el inicio de una revisión de 180 días bajo la sección de autoridad de la sección 4(f) de la Toxic Substance Control Act (TSCA) (49 FR 845) para determinar "si iniciar acción apropiada para evitar o reducir el riesgo del químico o para hallar que el riesgo no es irrazonable". Los comentarios debían estar sometidos a OSHA para el 5 de marzo de 1984. El 4 de abril de 1984, OSHA extendió el período de comentarios hasta próximo aviso. (49 FR 13389)

Las peticiones de una Emergency Temporary Standard (ETS) de 1 ppm o menos para la exposición de los trabajadores a BD fueron sometidas a OSHA el 23 de enero de 1984, por la United Rubber, Cork, Linoleum and Plastic Workers of America (URW), la Oil, Chemical and Atomic Workers (OCAW), la International Chemical Workers Union (ICWU), y la American Federation of Labor and Congress of Industrial Organizations (AFL-CIO). (Ex. 6-4) El 7 de marzo de 1984, OSHA denegó las peticiones sobre el terreno de que la Agencia aún estaba evaluando los datos de salud para determinar si era apropiada una acción reglamentaria.

Basado sobre su revisión de 180 días de BD, EPA publicó el 15 de mayo de 1984, un Advance Notice of Proposed Rulemaking (ANPR) (49 FR 20524), para anunciar el inicio de una acción reglamentaria por EPA para determinar e implantar los medios más efectivos de controlar las exposiciones al BD químico bajo TSCA. EPA estaba trabajando con OSHA porque la evidencia disponible indicaba que la exposición a BD ocurre principalmente dentro del trabajo.

La información recibida en respuesta a este ANPR fue usada por EPA para desarrollar evaluación de riesgos. Subsiguientemente, EPA identificó el BD como un carcinógeno humano probable (Grupo B2), conforme a la clasificación de carcinógenos de EPA y concluyó que las exposiciones actuales durante la manufactura de BD y su procesado a polímeros presentaba un riesgo irrazonable de lesión a la salud humana. (Ex. 17-4) Además, EPA determinó que los riesgos asociados con la exposición a BD puede ser reducida a una extensión suficiente mediante acción tomada bajo la Ley OSH. Siguiendo a estos hallazgos, EPA, de acuerdo con la sección 9(a) de TSCA, el 10 de octubre de 1985 (50 FR 41393), refirió el BD a OSHA para dar a la Agencia la

oportunidad de reglamentar el químico bajo la Ley OSH. EPA pidió que OSHA determine si los riesgos descritos en el informe de EPA pudieran ser evitados o reducidos a una extensión suficiente mediante acción tomada bajo la Ley OSH y luego si se hiciera tal determinación, OSHA emita una orden declarando si la manufactura y uso de BD descritos en el informe de EPA presentan el riesgo descrito allí. EPA pidió a OSHA que respondiera dentro de 180 días, para el 8 de abril de 1986. (50 FR 41393).

El 27 de diciembre de 1985, OSHA publicó una notificación solicitando comentarios públicos sobre el informe de referido de EPA. (50 FR 52952). Basado sobre toda la información disponible, OSHA, el 11 de abril de 1986, respondió al informe de referido de EPA haciendo una determinación preliminar (50 FR 12526), de que una norma revisada de OSHA que limitara la exposición a BD pudiera evitar o reducir el riesgo de exposición a BD pudiera evitar o reducir el riesgo de exposición a extensión suficiente y que tales riesgos han sido precisamente descritos por EPA en el informe. El 1ero de octubre de 1986, OSHA publicó un ANPR (51 FR 35003), para iniciar una reglamentación dentro del significado de la sección 9(a) de TSCA. La Agencia pidió que se sometieran los comentarios para el 30 de diciembre de 1986. Veinticuatro comentarios, algunos de ellos que contenían nueva información, fueron recibidos en respuesta al ANPR. (Ex. 28-1 a 28-24) Se recibió seis comentarios adicionales después de la fecha límite. (Ex. 29-1 a 29-6)

OSHA revisó los datos disponibles y condujo avalúo de riesgos, análisis de impacto y flexibilidad reglamentarios. Estos análisis demuestran que la norma propuesta era tecnológica y económicamente factible y reducía substancialmente el riesgo de cánceres y otros efectos adversos a la salud.

El 10 de agosto de 1990, OSHA publicó su regla propuesta para reglamentar la exposición ocupacional a 1,3-butadieno. (55 FR 32736) Basado sobre la revisión de la Agencia de estudios de animales expuestos y de estudios epidemiológicos y tomando en cuenta las consideraciones de factibilidad tecnológica y económica, OSHA propuso un límite de exposición permisible (PEL) de 2 ppm como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas y un límite de exposición a corto término (STEL) de 10 ppm para un período de muestreo de 15 minutos. También se incluyó en la propuesta un "nivel de acción" de 1 ppm que propulsó ciertas disposiciones de la norma tales como vigilancia médica y adiestramiento.

OSHA convocó a vista pública en Washington, DC., del 15-23 de enero de 1991, y en Nueva Orleans, Louisiana, del 20-21 de febrero de 1991. El período postvista para la submisión de resúmenes, argumentos y sumarios había de terminar el 22 de julio de 1991, pero fue extendido por el Juez de Derecho Administrativo hasta el 13 de diciembre de 1991, para dar a los participantes tiempo de revisar los nuevos datos sobre las exposiciones a baja dosis sometidas por NTP y el avalúo de riesgo cuantitativo hecho por NIOSH. El período de comentarios cerró el 10 de febrero de 1992.

En el otoño de 1992, la International Agency for Research on Cancer (IARC) publicó los resultados del Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, el cual revisó el potencial carcinogénico de BD y concluyó que:

Hay evidencia limitada para la carcinogenicidad en humanos del 1,3-butadieno * * * Hay evidencia suficiente para la carcinogenicidad en animales experimentales * * * (Ex. 125)

IARC declaró que su evaluación general los llevó a concluir que "el 1, 3-butadieno es probablemente carcinógeno para humanos (Grupo 2A)." (Ex. 125)

Para asistir a OSHA en emitir una regla final para BD, los representantes de las principales uniones y grupos de industria envueltos en el bosquejo de un acuerdo voluntario alcanzado por las partes con fecha del 29 de enero de 1996, delineando las disposiciones que habían acordado y que recomendaron que fueran incluidas en la regla final. La carta que transmitía el acuerdo estaba firmada por J.L. McGraw para el International Institute of Synthetic Rubber Producers (IISRP), Michael J. Wright para la United Steelworkers of America (USWA), y Michael Sprinker (CWU). El comité que trabajó sobre los asuntos también incluyó a Joseph Holtshouser de la Goodyear Tire and Rubber Company, Carolyn Phillips de la Shell Chemical Company, en representación de la Chemical Manufacturers Association, Robert Richmond de la Firestone Synthetic Rubber and Latex Company, y Louis Beliczky (anteriormente de la URW) y James L. Frederick de la SWA.

El acuerdo propuso un cambio en los límites de exposición permisible de exposición, disposiciones adicionales para monitoreo de exposición y un programa de meta de exposición diseñado para reducir las exposiciones bajo el nivel de acción. También establece otras modificaciones a las secciones de alcance, protección respiratoria, comunicación de riesgos, vigilancia médica y fechas de comienzo de la regla final.

El 8 de marzo de 1996, OSHA publicó la recomendación laboral/industrial conjunta y reabrió el expediente para permitir al público comentar. (61 FR 9381) En respuesta a las peticiones de las partes al acuerdo, el período de comentario fue extendido hasta el 26 de abril de 1996. (61 FR 15205)

Al comienzo del período de comentarios, OSHA colocó en el expediente de reglamentación un estudio epidemiológico de trabajadores expuestos a BD por Delzell, et al. auspiciado por IISRP, junto con el volumen 127 de IARC "Butadiene and Styrene Assessment of Health Hazards," un estudio publicado por Santos-Burgoa, et al. titulado "Lymphohematopoietic Cancer in Styrene-Butadiene Polymerization Workers," y abstractos de un simposio titulado "Evaluation of Butadiene and Isoprene Health Risks." (Ex. 117-1; 117-2; 117-3; 117-4) El estudio epidemiológico "Evaluation of Butadiene and Isoprene Health Risks." (Ex. 117-1; 117-2; 117-3; 117-4) El estudio epidemiológico también había sido sometido a la EPA en cumplimiento con las disposiciones de la Toxic Substances Control Act.

En respuesta a la reapertura del expediente de BD, se recibió 18 series de comentarios. Las partes del acuerdo laboral/industrial sometieron un borrador del texto reglamentario que puso sus recomendaciones en requisitos específicos. El bosquejo y el borrador del texto reglamentario subsiguientes son el producto exclusivamente del comité de negociación. OSHA no fue parte ni estuvo presente en las negociaciones.

Aunque las respuestas al expediente ayudaron a aclarar la intención de las partes negociadoras, las razones detrás de varios de los cambios no fueron completamente explicados.

El 16 de septiembre de 1996, el juez John M. Vittone, para el juez George J. Pierce, quien presidía sobre las vistas de BD, cerró el expediente de las vistas públicas sobre la norma propuesta para 1,3-butadieno y lo certificó al Secretario Auxiliar del Trabajo. (Ex. 135)

IV. Identificación, Producción y Uso de Químico

A. Monómero

El químico 1, 3-butadieno (BD) (Chemical Abstracts Registry Number 106-99-0), es un gas incolor, no corrosivo e inflamable con un ligero olor aromático a temperatura y presión ambiente estándar. Tiene una fórmula química de C_4H_6 , un peso molecular de 54.1 y un punto de ebullición $-4.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 760 mm Hg, un límite explosivo inferior de 2% y un límite explosivo superior de 11.5%. Su densidad de vapor es casi el doble de la del aire. Es ligeramente soluble en agua, algo soluble en metanol y etanol y fácilmente soluble en solventes orgánicos menos polares tales como hexano, benceno y tolueno. (Ex. 17-17) Es altamente reactivo, dimeriza a 4-vinilciclohexano y polimeriza fácilmente. Debido a su bajo umbral de olor, alta inflamabilidad y explosividad, el BD ha sido manejado con extremo cuidado en la industria.

En los EEUU, el BD ha sido producido comercialmente mediante tres procesos: Deshidrogenación catalítica de n-butano y n-butano, deshidrogenación oxidante de n-buteno y recuperación como un subproducto de la corriente de coproducto de C_4 del proceso de vapor disociado usado para manufacturar etileno, el cual es el producto principal de la industria petroquímica. Por razones económicas, casi todo el BD actualmente hecho en EEUU es producido mediante el proceso de coproducción de etileno.

En el proceso de disociación para etileno, se diluye un suministro de alimentación de hidrocarburo con vapor, luego calentado rápidamente a una alta temperatura pasándolo mediante tubos por un horno. El vapor resultante, que contiene una amplia mezcla de hidrocarburos de la reacción de pirólisis en los tubos de disociado, más los componentes no reaccionados en el suministro de alimentación, son enfriados y luego procesados a través de una serie de destilaciones y otras operaciones de separación en las cuales los varios productos de la operación de disociación son separados para disposición, reciclado o recuperación.

El proceso de disociación produce entre 0.02 a 0.3 libras de BD por libra de etileno, dependiendo de la composición del suministro de alimentación. El BD es recuperado de la corriente de C_4 por operaciones separadas. La corriente de C_4 contiene de 30 a 50% de BD más butano, butenos y pequeños fracciones de otros hidrocarburos. Esta corriente de BD crudo de la unidad de etileno puede ser refinado en una unidad en sitio, o transferidos a otra localización, una planta de monómero, propiedad de la misma compañía u otra, para producir BD purificado.

No empee la fuente del coproducto de BD-etileno crudo, (deshidrogenación, o mezcla de corrientes de C_4 de otras fuentes), los procesos usados por diferentes compañías para refinar BD para uso subsiguiente en la producción de polímeros y similares. La destilación extractora es usada para efectuar la separación básica de BD de los butanos y butenos y se usa operaciones de destilación fraccionadora para conseguir otras separaciones relacionadas. A continuación se describe una planta de monómeros característica.

Los derivados de C_3 y C_4 presentes en la corriente de coproducto de C_4 , son convertidos a oleofinas pasando la corriente mediante un reactor de hidrogenación. La corriente luego se alimenta a una columna de destilación extractora para separar el BD de los butanos y butenos. Varios diferentes solventes han sido empleados para esta operación, incluyendo n-metilpirrolidona, dimetilformamida, furfural, acetonitrilo, dimetilacetamida y solución de acetato de amonio cuproso. El BD, extraído mediante el solvente es separado de ello en la columna de recuperación de solvente, luego alimentado a otra columna fraccionaria, la columna de metilacetileno, para extraer el acetileno residual. La corriente inferior de la columna de metilacetileno, que contiene el BD, es alimentada a la columna de repaso de BD, de donde se toma el producto de BD purificado. El solvente, recuperado en la columna de recuperación de solvente, es reciclado a la columna de destilación extractora con parte de su destilado para mantener bajo el nivel de polímero. (Ex. 17-17)

Se añade un estabilizador al monómero para inhibir la formación de polímero durante el almacenado. Es almacenado como líquido bajo presión, a veces refrigerado para reducir la presión, generalmente almacenado en una granja de almacenado en esferas dicadas. Es embarcado a los manufactureros de polímeros y otros usuarios mediante tuberías, barcas, carros tanque o camiones tanque.

El BD es un producto de conveniencia de la industria de la petroquímica. La producción total de BD en 1991 fue 3.0 billones de libras. Aunque el BD es un gas tóxico inflamable, su simple estructura química con bajo peso molecular y alta reactividad química lo hace un útil bloque de construcción para sintetizar otros productos. En "1,3-Butadiene Use and Substitute Analysis", EPA identificó 140 usos principales, menores y potenciales del BD en la industria química, (Ex. 17-15)

Sobre 60% del BD consumido en los EEUU es usado en la manufactura de goma, alrededor de 12% en hacer adiponitrilo, que a su vez es usado para hacer hexametenodiamina (HMDA), un componente del Nylon, aproximadamente 8% en hacer latexes de copolímeros de estireno-

butadieno, aproximadamente 7% en producir policloropreno y alrededor de 6% en producir resinas de acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS). Cantidades menores son consumidas en la producción de combustible de cohetes, especialmente resinas de copolímeros de especialidad y latexes para pinturas, revestimientos y aplicaciones adhesivas y polímeros hidrogenados de butadieno-estireno usados como aditivos de aceites lubricantes. Algunas aplicaciones de copolímeros incluyen la manufactura de fungicidas agrícolas, Captan y Captofol, el solvente industrial sulfolano y tintes de antroquinona.

B. Polímeros

Los elastómeros sintéticos con bases de BD son manufacturados polimerizando BD con otros monómeros para producir copolímeros y produciendo mezclas con otros monómeros para producir copolímeros y produciendo mezclas de estos polímeros. El producto de mayor volumen es el copolímero de estireno y BD, goma de estireno-butadieno, seguido en volumen por polibutadieno, policloropreno y goma de nitrilo. El polibutadieno es el polímero de monómero de BD por sí mismo. El policloropreno es hecho polimerizando cloropreno, producido por la clorinación de BD. Las gomas de nitrilo son copolímeros de acrilonitrilo y BD.

Cuatro tipos generales de proceso son usados en la polimerización de BD y sus copolímeros: emulsión, suspensión, solución y polimerización al grueso. En la polimerización de emulsión y suspensión, los monómeros y los muchos químicos usados para controlar la reacción son finalmente dispersados o disueltos en agua. En polimerización de solución, los monómeros son disueltos en un solvente orgánico tal como hexano, pentano, tolueno. En la polimerización al grueso, el monómero mismo sirve como solvente para el polímero. El producto de polímero, del cual se manufacturan los productos de uso final, es producido en la forma de migas de polímero (partículas sólidas), látex (una suspensión lechosa en agua), o cemento (una solución).

La polimerización de emulsión es el principal proceso usado para hacer goma sintética. Un proceso para la manufactura de miga de estireno-butadieno es característico de los procesos de emulsión. El estireno y BD son conducidos mediante tuberías al área de proceso desde el área de almacenado. El BD es pasado a través de un depurador de soda cáustica para remover los inhibidores que fueron añadidos para evitar la polimerización prematura. Las corrientes de monómeros frescos de BD son mezcladas con estireno, agentes emulsificantes acuosos, activador, catalítico y modificador y luego se alimenta al primero de un tren de reactores. La reacción procede en forma de pasos en la serie de reactores hasta una conversión de alrededor de 60% de monómero a polímero. En el proceso frío, los reactores son enfriados y la temperatura de reactor es mantenida a 4 °C a 7 °C (40 °F a 45 °F) y la presión a 0 a 15 psig; en los procesos de goma caliente, la temperatura y presión son alrededor de 50 °C (122° F) y 40 a 60 psig, respectivamente.

El látex del tren de reactor es vaporizado para evaporar el BD no reaccionado, el cual es comprimido, condensado y reciclado. Los vapores no condensados son absorbidos en absorbente de kerosén antes de ventilarse y el BD absorbido es removido o recuperado del kerosén mediante

alguna otra operación. El vapor de látex es pasado a través de un extractor de vapor, operado al vacío, para remover o recuperar el estireno no reaccionado. El estireno y el agua en el condensado son separados por decantación. La fase de estireno es reciclada al proceso. Los no condensables de la columna de extracción contiene algún BD y son dirigidos a través de las operaciones de recuperación de BD.

El látex extraído, al cual se ha añadido antioxidante, es bombeado a los recipientes de coagulación, donde se añade ácido sulfúrico diluido y solución de cloruro de sodio. La mezcla de ácido y salmuera rompe la emulsión, liberando el polímero en forma de miga. A veces se añade negro de carbón y aceite durante el paso de coagulación, ya que se obtiene mejor dispersión que mezclándolos más tarde.

La miga y la suspensión acuosa de la operación de coagulación son tamizadas para separar la miga. La miga mojada es pasada a través de prensas rotativas para exprimir la mayoría del agua, luego secada con aire caliente en secadores de correa secadora continua. El producto seco es embalado y pesado para embarque.

La producción de látex de estireno butadieno mediante el proceso de polimerización de emulsión es similar al de la miga, pero se lleva a cabo generalmente en escala menor con menos reactores. Para algunos, pero no para todos los productos, la reacción se corre hasta casi completarse, la remoción de monómero es más simple y la recuperación no puede ser practicada.

La goma de polibutadieno es usualmente producida mediante polimerización de solución. El inhibidor es removido del monómero mediante depurador cáustico. El monómero y el solvente son secados mediante destilación fraccionaria, mezclados a la razón deseada y secados en una columna desecante. La polimerización es conducida en una serie de reactores usando iniciadores y catalíticos y es terminado con una solución detenedora. La solución, llamada cemento de goma, es bombeada a los tanques de almacenado para mezclado. La mezcla es precipitada bombeando la solución a agua caliente bajo agitación violenta. El solvente y el monómero son recuperados mediante extracción y destilación similar a los previamente descritos. La miga es tamizada, se le remueve el agua y es embalada.

Los elastómeros de policloropreno (neopreno), son manufacturados mediante la polimerización de cloropreno en un proceso de polimerización de emulsión similar al usado para hacer goma de estireno butadieno. El monómero, cloropreno (2-cloro-BD), es hecho mediante la clorinación de BD para hacer 3,4 diclorobutadieno y deshidroclorinación de este último.

Las gomas de nitrilo, copolímeros de acrilonitrilo y BD, son producidos por polimerización de emulsión similar a la usada para hacer goma de estireno-butadieno.

Cantidades substanciales de BD son usadas en la producción de otros dos polímeros de gran volumen: resinas de Nylon y resina de ABS. Dupont manufactura adiponitrilo de BD y usa el producto para hacer hexametilendiamina, la cual es polimerizada al hacer resinas y fibras de

Nylon, incluyendo Nylon 6,6. Acrilonitrilo, BD y estireno son monómeros usados para hacer resina de ABS que es una resina termoplástica principal. Emulsión químicamente compleja, procesos de polimerización de suspensión y al grueso son usadas por diferentes productores para hacer polímero ABS.

V. Efectos a la Salud

A. Introducción

La toxicidad del BD fue considerada por largo tiempo como baja y no acumulativa. Así, la norma de OSHA para BD fue 1,000 ppm sobre las bases de su irritación de las membranas mucosas y narcosis a altos niveles de exposición. Sin embargo, en los años '80, los estudios de carcinogenicidad indicaron que el BD es claramente un carcinógeno en roedores. En 1986, la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), fue instada por estos estudios a bajar el valor límite de umbral (TLV) del lugar de trabajo de 1,000 a 10 ppm. (Ex. 2-5)

Los estudios en roedores son ahora concluyentes de que el BD es un carcinógeno animal. Más aún, un cuerpo consistente de estudios epidemiológicos también ha mostrado mortalidad aumentada debida a cánceres hematopoyéticos asociados con la exposición a BD entre los trabajadores de producción expuestos a BD y polímeros de goma de estireno/BD. Estudios complementarios de productos metabólicos y genotoxicidad apoyan estos hallazgos de cáncer. OSHA también mostró preocupación por la evidencia de que el BD la célula germinal así como la célula somática y qué toxicidad reproductora potencial pudiera resultar de la exposición a BD. Ya que el BD en sí mismo no parece ser carcinogénico, pero puede ser metabolizado a una forma activa, OSHA también revisó los estudios sobre el metabolismo del BD para determinar si pudieran ayudar a explicar las diferencias explicadas en la incidencia de cáncer entre las especies.

Las siguientes secciones discuten los efectos de la exposición a BD, ambos en sistemas humanos y animales.

B. Carcinogenicidad

1. Estudios Animales

En la regla propuesta de BD, OSHA discutió los resultados de dos bioensayos vitalicios en animales, uno sobre la rata Sprague-Dawley y otro sobre el ratón B6C3F₁. (55 FR 32736-327340). Ambos estudios hayaron evidencia de carcinogenicidad de BD, con mayor respuesta en el ratón. El estudio de rata envolvió niveles de exposición de 0, 1000 , o 8000 ppm BD, comenzando a las cinco semanas de edad, a grupos de 100 ratas Sprague-Dawley hembra o 100 ratas macho por seis horas al día, cinco días a la semana, por 105 semanas. La mortalidad fue aumentada sobre los controles en las ratas hembra expuestas a 1000 ppm y en ambos grupos de exposición de machos. Los sitios de respuesta de tumor significativos incluyeron adenomas

exocrina y carcinoma (combinado) del páncreas en el grupo de más alta exposición (3, 1, y 11 tumores en los grupos de 0, 1000 y 8000 ppm, respectivamente); y tumores de la célula Leydig de los testículos (0, 3 y 8 en los mismos grupos, respectivamente). En las ratas hembra, la respuesta de tumor significativamente aumentada también ocurrió en el grupo de más alta exposición; los cánceres vistos incluyeron adenoma de la célula folicular y carcinomas (combinados) de la glándula tiroides (0,4 y 11 tumores en los tres grupos expuestos, respectivamente), y tumores benignos y malignos de las glándulas mamarias (combinados) (50, 79 y 81), en los mismos grupos de exposición. En menor grado también hubo sarcomas del útero (1,4, 5 tumores en los tres grupos expuestos), y de la glándula Zymbal (0, 0, 4 tumores en los mismos grupos de exposición, respectivamente). Aunque sólo la respuesta de tumores de grupo de alta exposición fue estadísticamente significativa, las pruebas de tendencia también fueron significativas.

En contraste con el aumento de respuesta de tumor generalmente menor de 10% vista en la rata Sprague-Dawley a niveles muy por encima de la saturación metabólica de BD en el ratón B6C3F₁ en el estudio del National Toxicology Programa (NTP I) fue extenso. (Ex. 23-1) En este estudio, los grupos de 50 ratones hembra y 50 ratones macho fueron expuestos vía inhalación a 0, 625 o 1250 ppm BD por seis horas al día, cinco días a la semana en un estudio originalmente diseñado para durar dos años. Sin embargo, la alta respuesta de carcinogenicidad incluyó múltiples cánceres primarios, con cortos períodos de latencia y llevó a la terminación temprana del estudio (60-61), debido a la alta mortalidad por cáncer en ambos grupos de exposición de 625 ppm y 1250 ppm de ambos sexos. Esta mortalidad fue debida a linfomas linfocíticos y hemangiosarcomas del corazón, ambos de los cuales ocurrieron característicamente temprano y rápidamente fatal. Esta gran respuesta carcinogénica y rápidamente fatal llevó al NTP y a la industria a emprender estudios adicionales para mejor comprender el mecanismo envuelto.

Algunos comentaristas han asociado las diferencias cualitativas y cuantitativas en la carcinogenicidad BD en ratas y ratones, con las diferencias en el metabolismo de las ratas y los ratones. Muchos estudios publicados y sometidos al expediente de BD desde la regla propuesta ha buscado caracterizar mejor los procesos metabólicos, distributivos y eliminatorios envueltos, y algunos han atribuido a la diferencia de especie (al menos en parte), a las diferencias metabólicas. Estas serán tratadas separadamente en la sección de metabolismo.

Otro factor hipotetizado para justificar las diferencias entre la carcinogenicidad entre ratas y ratones fue el rol de la activación del retrovirus ecotrópico en los tejidos hematopoyéticos en respuestas de tumores en el ratón B6C3F₁. Este virus es endógeno al ratón B6C3F₁ y se hipotetizó que potencie la respuesta de linfoma de BD en esta cepa. Para estudiar esta hipótesis, Irons y sus colaboradores expusieron 60 ratones B6C3F₁ macho (aquellos con el virus endógeno) y 60 machos NIH Swiss (aquellos sin el virus endógeno), ya fuera a 0 o 1250 ppm BD, por seis horas/día, 5 días a la semana por 52 semanas. (Ex. 32-28D) Un tercer grupo de 50 ratones B6C3F₁ macho recibieron 1250 ppm por sólo 12 semanas y fue observado hasta la terminación del estudio a las 52 semanas. Los resultados del estudio mostraron linfomas tímicos significativamente aumentados en todos los grupos expuestos, pero una respuesta significativamente mayor en el ratón B6C3F₁-

1 tumor/60 (2%), en el grupo de control (cero exposición), 10/48 (21 %) en el grupo de exposición de 12 semanas y 34/60 (57%) en el grupo de exposición de 52 semanas -vs. el ratón NIH Swiss, que desarrolló 0 tumores/60 en el grupo de control, y 8 tumores/57 (14%) en el grupo expuesto a BD. Hemangiosarcomas del corazón también fueron observados en ambas cepas expuestas a BD por 52 semanas-5/60 (8%) en el ratón B6C3F₁ vs.1/57 en el ratón NIH Swiss. (Ex. 32-28D). La respuesta B6C3F₁ fue muy similar a la respuesta del grupo de alta exposición, verificando ese estudio anterior. Las respuestas de linfoma similar cualitativa a las dos cepas también confirmó que el sistema hematopoyético del ratón es altamente susceptible a los efectos carcinogénicos del BD, aunque cuantitativamente las cepas pueden diferir. La respuesta de linfoma de 21 % de un año en el grupo de B6C3F₁ de exposición de 12 semanas también aumentó las preocupaciones sobre las exposiciones a altas concentraciones, de corta duración.

Estudio NTP II

Concurrente con los estudios industriales, el NTP, con el propósito de mejor caracterizar la experiencia de dosis-respuesta y la experiencia vitalicia, condujeron un segundo esfuerzo de investigación mucho mayor durante un alcance de dosis mucho mayor. (Ex. 90; 96) Estos estudios de toxicología y carcinogénesis incluyeron un grupo de exposición 100 veces más bajo (6.25 ppm), que NTP I, varios grupos de exposición intermedios, un estudio de dosis-efecto que usaba varios grupos de alta concentración vitalicia parcial (parada-), y grupos de sacrificio provisionales planificados. Otras partes del estudio incluyeron estudios de patología clínica (con sacrificios provisionales de 9 y 15 meses, estudios de metabolismo y examen de los animales con tumores para oncogénesis activada).

Para los estudios de carcinogénesis vitalicia, los grupos de 70 ratones B6C3F₁ cada sexo fueron expuestos vía inhalación a niveles de BD de 0, 6.25, 20, 62.5, 200 o 625 ppm (90 de cada sexo en este grupo más alto), por seis horas por día, 5 días por semana por hasta dos años. Hasta 10 animales seleccionados al azar en cada grupo fueron sacrificados después de 9 a 15 meses de exposición y estos animales fueron evaluados para efectos de carcinogenicidad y hematológicos.

Para el estudio de parada de exposición, un grupo diferente de 50 ratones machos fueron expuestos a seis horas por día, cinco días a la semana a concentraciones de 200 ppm por 40 semanas, 625 ppm por 13 semanas, 312 ppm por 52 semanas o 625 ppm por 26 semanas. Siguiendo al período de exposición de BD los animales expuestos fueron luego observados por el resto del estudio de dos años. Los primeros dos grupos de parada de exposición recibieron una exposición total de (concentración por duración) de 8,000 ppm-semana, mientras que los dos últimos grupos recibieron aproximadamente 16,000 ppm-semanas de exposición. Para el análisis discutido a continuación, los grupos son comparados ambos entre sí para efectos de dosis-índice y con los grupos de exposición vitalicia (dos años) para efectos de recuperación.

Metodología

Los ratones machos tenían de 6-8 semanas de edad y los ratones hembras tenían 7-8 semanas de edad cuando comenzó la exposición. Los animales fueron expuestos en unidades de jaula de tela metálica individuales en cámaras Hazelton 2000 de acero inoxidable (2.3 m³). La fase de exposición se extendió desde enero de 1986, a enero de 1988. Los animales fueron albergados individualmente; con agua disponible *ad libitum*, excepto durante los periodos de exposición; alimento de dieta NIH-07 también estuvo disponible *ad libitum*, excepto durante los periodos de exposición. Los animales fueron observados dos veces al día para moribundidad y mortalidad; los animales fueron pesados semanalmente por las primeras 13 semanas y mensualmente a partir de entonces. La hematología incluía contejes de células rojas (RBC), y conteje de células blancas (WBC). El estudio fue conducido en cumplimiento con las Good Laboratory Practice Regulations de la Food and Drug Administration (FDA), con garantías de calidad retrospectivas.

Los resultados del estudio presentados a continuación para los estudios de dos años y de exposición de parada. Se hace comparaciones de grupo de estudio donde se considera apropiado. Se coloca énfasis sobre los efectos neoplásticos.

Resultados

Estudio de dos años

Aunque los aumentos de peso en los ratones hembras y machos expuestos fueron similares a los del grupo de control, los neoplasmas malignos relacionados con la exposición fueron responsables de la supervivencia disminuida en todos los grupos de exposición de ambos sexos expuestos a concentraciones de 20 ppm o sobre. Excluyendo los animales sacrificados entretanto, la supervivencia de dos años disminuyó uniformemente con la exposición en aumento para la hembras (37/50, 33/50, 11/50, 0/50, 0/70), y cercanamente uniformemente para machos (35/50, 39/50, 42/50, 22/50, 4/50, 0/70). Al igual que con el estudio anterior de NTP, todos los animales en el grupo de 625 ppm estaban muertos para la semana 65, mayormente como resultado de linfomas o hemangiosarcomas del corazón. Los grupos de exposición de 200 ppm de ambos sexos también tenían mortalidad mucho más alta, pero significativamente menor que el grupo de 625 ppm. La supervivencia del grupo de exposición más baja (6.25 ppm), fue ligeramente mejor que los controles para los ratones machos, ligeramente menor para los ratones hembras. La supervivencia media relacionada con exposición para los machos fue 597, 611, 575, 558, 502, y 280 días; para las hembras fue similarmente 608, 597, 573, 584, 441 y 320 días. Esta supervivencia disminuida con la exposición aumentada fue debida casi totalmente a letalidad de tumor.

Carcinogenicidad

Nueve sitios diferentes mostraron tipos de tumor primario asociado con exposiciones a butadieno, siete de los ratones machos y ocho en los ratones hembras. Estos fueron linfoma, hemangiosarcoma del corazón, adenoma alveolar-bronquiolar y carcinoma combinados, papiloma y arresto cardíaco en antrum y carcinoma, adenoma de la glándula Harderian y adenocarcinoma,

adenoma y carcinoma de la glándula prepucial (machos solamente), adenoma y carcinoma hepatocelular, y tumores ováricos y mamaros (hembras solamente). Estos están mostrados en la Tabla V-1 adaptada de Melnick et al. (Ex. 125) De esta tabla se ve que seis de estos sitios de tumores son estadísticamente aumentados en los machos de más alta exposición, y cinco fueron estadísticamente significativamente aumentados en las hembras de más alta exposición. Dos sitios adicionales que mostraron aumentos estadísticamente significativamente aumentados en las altas exposiciones porque otros tumores eran más rápidamente significativos a bajas exposiciones mostraron una declinación en las glándula prepucial fueron significativamente aumentados en los fatales. A 200 ppm los adenomas y carcinomas combinados de la glándula prepucial fueron significativamente aumentados en los machos ($p < .05$; 0/70 (0%) control vs. 5/70 (7%) en el grupo de 200 ppm) y el adenoma y carcinoma hepatocelulares fueron aumentados para ambos machos y hembras expuestos. En la concentración de exposición más baja, 6.25 ppm, sólo lo tumores pulmonares en los ratones hembras (adenoma y carcinoma combinados), mostraron significado estadístico $< .05$; 10/70 (15%) en controles vs. 18/70 (26%) en el grupo de 20 ppm; tumores del hígado, $p < .05$; 17/70 (24%) en controles vs. 23/70 (33%) en el grupo de ppm), y a 62.5 ppm, tumores en otros varios sitios fueron también aumentados significativamente. . En general, aunque hubo algunas diferencias en cantidad de respuesta de tumores entre los ratones machos y hembras, hay un patrón consistente de tipo de tumor en ambos sexos, para los seis sitios de órganos no sexuales.

Tabla V-1.-Incidencias de Tumor (I) e Índices de tumores de porcentaje ajustado a mortalidad (R) en ratones expuestos a 1,3-Butadieno por hasta dos años.

[Adaptado del Ex. 125]

Tumor	Sexo	Exposure concentration (ppm)											
		0		6,25		20		62,5		200		625	
		I	R ^c	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
Linfoma.....	M	4/70	820	3/70	6	8/70	19	11/70	25	9/70	27	69/90	97
	F	10/70	004	14/70	30	18/70	41	10/70	26	19/70	58	43/90	89
Corazón-Hemangiosarcoma.....	M	0/70	682	0/70	0	1/70	0	5/70	13	20/70	57	6/90	53
	F	0/70	413	0/70	0	0/70	2	1/70	3	20/70	64	26/90	84
Pulmones-adenoma y carcinoma alveolar-bronquiolar....	M	22/70	180	23/70	48	20/70	45	33/70	72	42/70	87	12/90	73
En antrum-papiloma y carcinoma.....	F	4/70	900	15/70	32 ^a	10/70	44 ^a	27/70	61	32/70	81	25/90	83
Glándula Harderian-Adenoma y adenocarcinoma.....	M	1/70	000	0/70	0	1/70	2	5/70	13	13/90	36	13/90	75
	F	2/70		2/70	4	3/70	8	4/70	12	28/90	31	28/90	85
Glándula prepucial-Adenoma y carcinoma.....	M	6/70		7/70	15	11/70	25	24/70	53	33/70	77	7/90	58
	F	9/70		10/70	21	7/70	17	16/70	40	22/70	67	7/90	48
Hígado-adenoma y carcinoma hepatocelular.....	M	0/70		0/70	0	0/70	0	0/70	0	5/70	17	0/90	0
Glándula mamaria-Adenocarcinoma.....	M	31/70		27/70	54	35/70	68	32/70	69	40/70	87	12/90	75/2
Ovario-tumores benignos y malignos de célula granulosa.	F	17/70		20/70	41	24/70	52	24/79	60	20/70	68	3/90	8
	F	0/70		2/70	4	2/70	5	6/70	16	13/70	47	13/90	66
	F	1/70		0/70	0	0/70	0	9/70	24	11/70	44	6/90	44

^a Aumentado comparado con controles de cámara (0 ppm), $p < 0.05$, basado sobre análisis de regresión logística.

^b The Working Group señaló que la incidencia en machos y hembras de control estuvo en el alcance de eso en los controles históricos (Haseman et al., 1985).

^c Los índices de tumores de mortalidad ajustada están ajustados para causas de mortalidad en competencia, tal como muerte debida a otros tumores, cuyos índices difieren por grupo de exposición.

El hemangiosarcoma del corazón con metástasis de otros órganos fue observado inicialmente a 20 ppm en un macho (los controles históricos para esta cepa son 1/2373 en machos y 1/2443 en hembras), en 5 machos y 1 hembra a 62.5 ppm y 20 machos y 20 hembras a 200 ppm; a 625 ppm estos índices de tumores disminuyeron según otros tumores, especialmente linfomas, se tornaron dominantes. Los linfomas linfáticos aumentaron a significado estadístico primero en las hembras a 20 ppm y fueron usualmente rápidamente fatales, apareciendo el primer tumor en la semana 23, probablemente prevaleciendo a algunos de los tumores que aparecieron posteriormente en los grupos de más alta exposición. Debido a la plétora de tumores primarios y los diferentes patrones de tiempo observados en el comienzo de cada tipo, varias tendencias de tumor dosis-respuesta no aparecen tan fuertes como de otro modo debieran ser.

Efectos No-neoplásticos

Se observó varios efectos tóxicos no cancerosos en los grupos expuestos, reflejando muchos de los mismos sitios de blanco para los cuales se vieron los efectos neoplásticos. (Ex. 90; 96; 25).

Aunque el número informado difiere ligeramente en los diferentes "exhibits", los aumentos generalmente relacionados con dosis en hiperplasia fueron observados en el corazón, pulmones, "forestomach" y la glándula Harderian, en el estudio de dos años (ambos sexos) y en el estudio de parada de exposición (conducido en machos solamente). Además, se observó atrofia testicular en los ratones de dos años y en los de parada de exposición, pero quedó en el alcance de 6%-10% excepto por el grupo de exposición de 625 ppm, donde fue 74%. Hiperplasia germinal ovárica (2/49 (control), 3/49 (6.2.5 ppm), 8/48 (20 ppm), 15/50 (62.5 ppm), 15/50 (200 ppm), 18/79 (625 ppm), atrofia ovárica (4/49, 19/49, 32/48, 42/50, 43/50, 69/79), y atrofia uterina (1/50, 0/49, 1/50, 1/49, 8/50, 41/78), fueron también relacionada a dosis, con la atrofia ovárica significativamente aumentada en la más baja exposición a BD de 6.25 ppm. Estos efectos tóxicos a los órganos reproductores están discutidos en mayor detalle en la sección de los efectos reproductores de este preámbulo. La atrofia de la médula ósea fue señalada sólo en los grupos de más alta exposición, que ocurrió en 23/73 ratones machos y 11/79 ratones hembras.

Estudio de parada de exposición

Como con el estudio de dos años, los pesos de cuerpo de los cuatro grupos tratados en el estudio de parada de exposición fueron similares a los controles. Todos los grupos de exposición exhibieron supervivencia marcadamente más baja que los controles y solamente mejor supervivencia que las de los grupos de exposición vitalicia comparable. La mortalidad pareció estar más relacionada a la dosis total que a la concentración de exposición. La mayoría de las muertes fueron causadas por tumores.

Efectos Neoplásticos

Todos los grupos de parada de exposición exhibieron un perfil de tumor muy similar al de los grupos de alta exposición vitalicia, con la sola excepción de tumores del hígado, que fueron

aumentados sólo en el grupo de exposición vitalicia; todos los otros tumores primarios múltiples fueron observados a niveles aumentados en ambos grupos de exposición, de parada y vitalicia, Tabla V-2. (Ex. 125) Además, el grupo de exposición de 625 ppm, 26 semanas tuvo índices más altos para varios de los tipos de tumores comparado con el grupo de 625 ppm vitalicio, posiblemente debido a la ligera mejor supervivencia del grupo más corto. El tipo de tumor prevaleciente, linfoma, también mostró un efecto de dosis-índice, ya que la incidencia de tumor fue mayor para la exposición a concentraciones más altas a corto término comparado con la exposición más baja a corto término ($p = .01$; 24/50 a 625 ppm por 13 semanas vs. 12/50 a 200 ppm por 40 semanas: $p < .0001$; 37/50 a 625 ppm por 26 semanas vs. 15/50 a 312 ppm por 52 semanas). El mismo patrón fue visto con los tumores de "forestomach" y los carcinomas de la glándula prepucial. A la inversa, los hemangiosarcomas del corazón y los tumores alveolar-bronquiolar mostraron una tendencia opuesta, ya que las bajas exposiciones por más largo tiempo resultaron en incidencia significativamente mayor de estos tumores que las mismas exposiciones acumulativas durante un tiempo más corto (ajustado-supervivencia, según opuesto a la incidencia cruda de tumores pulmonares, actualmente no sugiere tendencias dosis-respuesta.) Estas tendencias inconsistentes con diferentes sitios de tumores pueden resultar de múltiples mecanismos de carcinogenicidad o parcialmente debidos a la rápida muerte causada por los linfomas linfocíticos en los grupos de exposición a corto término. Al igual que con el estudio vitalicio, los angiosarcomas del corazón y linfomas presentaron riesgos competitivos en los ratones altamente expuestos.

Tabla V-2.-Incidencias de tumor (I) e índices de porcentaje de tumor ajustado a mortalidad (R) en ratones machos expuestos a 1,3 butadieno en estudios de parada de exposición. (Después de que las exposiciones fueron terminadas, los animales fueron colocados en cámaras de control hasta el fin del estudio de 104 semanas.)

[Adaptado del Ex. 125]

Tumor	Exposición									
	0		200 ppm, 40 wk		625 ppm, 13 wk		312 ppm, 52 wk		625 ppm, 26 wk	
	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
Linfoma.....	4/70	804	12/50	*35	24/50	*61	15/50	*55	37/50	*90
Corazón-Hemangiosarcoma.....	0/70	621	7/50	*47	7/50	*31	33/50	*87	13/50	*76
Pulmón-Adenoma y carcinoma alveolar-bronquiolar.....	22/70	300	35/50	*88	27/50	*87	32/50	*88	18/50	*89
"Forestomach" papiloma de célula escamosa y carcinoma.....	1/70		6/50	*20	8/50	*33	13/50	*52	11/50	*63
Glándula Harderian-Adenoma y adenocarcinoma.....	6/70		27/50	*72	23/50	*82	28/50	*86	11/50	*70
Glándula prepucial-Carcinoma.....	0/70		1/50	3	5/50	*21	4/50	*21	3/50	*31
Riñón-Adenoma tubular renal.....	0/70		5/50	*16	1/50	5	3/50	*15	1/50	11

De Melnick et al (1990).

* Aumentado/comparado con los controles de cámara (0 ppm), $p < 0.05$, basado sobre análisis de regresión logística.

* Los índices de tumor ajustados a mortalidad para causas de mortalidad en competencia, tales como muerte debida a otros tumores, cuyos índices difieren por grupo de exposición.

Oncogenes activados

La presencia de oncogenes activados en los grupos expuestos que difieren de aquellos vistos en tumores en el grupo de control pueden ayudar a identificar un eslabón mecanístico para carcinogenicidad de BD. Más aún, ciertos oncogenes activados son vistos en tumores activados humanos y *K-ras* es el oncogene más comúnmente detectado en humanos; en estudios independientes, los tumores de este estudio fueron evaluados para presencia de protooncogenes activados. (Ex. 129) Los oncogenes *K-ras* activados fueron hallados en 6 de 9 adenocarcinomas pulmonares, 3 de 12 cánceres hepatocelulares y 2 de 11 linfomas en ratones expuestos a BD. Nueve de estas 11 mutaciones *K-ras*, incluyendo las seis vistas en los tumores pulmonares, fueron conversiones G a C en el codón 13. La activación de los genes *K-ras* por mutación del codón 13 no ha sido detectada en los tumores pulmonares o hepáticos o linfomas en los ratones B6C3F₁, pero activación por mutación del codón 12 fue observada en tumores pulmonares de 1 a 10 en ratones no expuestos. (Ex. 129)

Conclusión

Todos los cuatro bioestudios sobre animales (uno de ratas, tres de ratones), hallan una clara respuesta carcinogénica; juntos proveen evidencia suficiente para declarar el BD como un

carcinógeno y un probable carcinógeno en humanos. Los tres estudios sobre ratones, todos con respuesta de linfoma positivo, apoyan además el hallazgo de que el ratón es un buen modelo para tumorigenicidad linfática/hematopoyético y de otros sitios relacionada con BD. El estudio NTP II más reciente confirma y fortalece el NTP I previo y los estudios de ratón de Irons et al. y presenta clara evidencia de que el BD es un potente carcinógeno multisitio en ratones B6C3F₁ de ambos sexos. (Ex. 23-1; 32-28D, Irons) El hallazgo de tumores pulmonares en exposiciones tan bajas como 6.25 ppm, 100 veces más bajo que la exposición más del estudio NTP I y un nivel que está en el alcance de exposición ocupacional, aumenta la preocupación por la salud de los trabajadores. Dos otras preocupaciones traídas por el segundo estudio de NTP y el estudio de Irons et al. son: (1) se halla carcinogenicidad substancial con exposiciones menos que vitalicias (tan bajas como 12 o 13 semanas) para linfomas y hemangiosarcomas, al menos a concentraciones más altas y (2) para linfomas y al menos otros dos sitios, parece haber un efecto dosis-índice, donde las exposiciones a concentraciones más altas por un tiempo más corto resulta en respuesta de tumor más alta (por un factor de tanto como 2-3), que la exposición total comparable distribuida sobre un tiempo más largo. Estos hallazgos sugieren que aún las exposiciones a corto término deben ser tan bajas como sea posible. Los estudios positivos para carcinogenicidad y la detección de oncogenes *K-ras* activados en varios de estos tumores inducidos en ratones, incluyendo linfomas, hígado y pulmón, sugieren un mecanismo mutagénico para carcinogenicidad, y la seguridad de apoyo sobre un procedimiento de extrapolación de baja dosis (sobre las bases de la teoría de mutagénesis de multietapa), al menos para estos sitios de tumor. El hallazgo de oncogenes *K-ras* activados en estos tumores de ratón también puede ser relevante a humanos porque el *K-ras* es el oncogene más comúnmente detectado en humanos.

Las diferentes tendencias dosis-índice para los diferentes sitios de tumor sugieren que hay diferentes mecanismos envueltos en diferentes sitios. La observación de una respuesta-exposición altamente no lineal para linfomas a niveles de exposición de 625 ppm y más sugiere un mecanismo de alta exposición secundario también, no meramente una saturación metabólica, según se sospecha en con la alta saturación vista en las ratas Spague-Dawley. (Ex. 34-6 Owen and Glasiter) Emerge el cuadro de BD como un potente carcinógeno genotóxico multisitio en ratones, mucho más potente en ratones que en ratas.

Con respecto a los sitios de tumor apropiados para arriesgar la extrapolación de ratones a humanos, Melnick y Huff han presentado información comparando las respuestas de tumores animales para cinco carcinógenos humanos conocidos o sospechados- BD, benceno, óxido de etileno, cloruro de vinilo y acrilonitrilo. (Ex. 117-2) BD, benceno y óxido de etileno todos tienen fuerte evidencia ocupacional epidemiológica de mortalidad de cáncer linfático/hematopoyético aumentado (LHC) y los tres causan LHC, tumores de la glándula Harderian y tumores de las glándulas mamarias en ratones, más varios otros tumores primarios (véase la Tabla V-3). Sólo el BD y el cloruro de vinilo causan hemangiosarcomas en ratones, BD en el corazón y cloruro de vinilo en el hígado. En ratas, aunque los cinco carcinógenos causan tumores en sitios múltiples, sólo los tumores cerebrales y de la glándula Zymbal están asociados con tantos como cuatro de los compuestos. En general los ratones y las ratas son afectados en diferentes sitios de tumor por estos carcinógenos. LHC, pulmones, glándula Harderian, glándulas mamarias y posiblemente

hemangiosarcomas son sitios en los ratones que se correlacionan bien con LHC humano. Esto sugiere que los ratones, ratas y humanos pueden tener diferentes sitios como objetivo para los mismos carcinógenos, pero que los compuestos que son carcinógenos multisitio en los ratones ratas tienen probabilidad de ser carcinógenos humanos también. Basado sobre la fuerte asociación de LHC del BD en humanos, y su carcinogenicidad multisitio en el ratón, incluyendo la ocurrencia en varios de los mismos sitios de órgano como objetivo, vistos con otros carcinógenos, OSHA concluye que el ratón es un buen modelo animal para predecir carcinogénesis de BD en humanos.

Tabla V-3.-Sitios en los cuales el 1,4-butadieno causa neoplasmas en ratones y ratas: Comparación con los resultados de los estudios con benceno, óxido de etileno, cloruro de vinilo y acrilonitrilo

[De Ex. 117-2]

Sitio	1,3-Butadieno		Benceno		Óxido de etileno		Cloruro de vinilo		Actinolina	
	ratones	ratas	ratones	ratas	ratones	ratas	ratones	ratas	ratones	ratas
Linfático/hematopoyético...	•		•		•	•	•	•	NS	
Pulmones.....	•		•		•		•			
Corazón.....	•		•				•			
Hígado.....	•		•				•	•		
"Forestomach".....	•		•	•			•	•		•
Glándula Harderian.....	•		•		•					•
Ovario.....	•		•				•			•
Glándulas mamarias.....	•	•	•		•		•			•
Glándula preputial.....	•		•							•
Cerebro.....	•		•			•	•	•		•
Glándula Zymbal.....	•		•	•	•			•		•
Útero.....	•		•	•	•					
Páncreas.....	•		•							
Testículos.....	•		•							
Glándula tiroides.....	•		•							

NS, no estudiado

Hemangiosarcoma

2. Estudios Epidemiológicos

(i) *Introducción.* OSHA ha concluido que los estudios epidemiológicos contenidos en este expediente, así como el testimonio de vistas y las submisiones de expediente relacionados, muestran que la exposición ocupacional a BD está asociada con un riesgo aumentado de muerte debida a cánceres del sistema linfohematopoyético (LH). Sin embargo, en contraste con los datos de toxicología disponibles, nuestro entendimiento de epidemiología de BD está basado sobre estudios de observación, no experimentales. En otras palabras, los investigadores que condujeron estos estudios epidemiológicos no tenían control sobre el status de exposición de los trabajadores individuales. Pudieron, sin embargo, seleccionar las poblaciones y el diseño de estudio de observación.

Los estudios de grupo y casos de control son dos tipos de diseños de estudios de observación. Cada uno de estos diseños tiene puntos fuertes y débiles que debieran considerarse cuando los

resultados son interpretados. Los estudios de grupo, por ejemplo, tienen la ventaja de disminuir la posibilidad del error de selección en relación al status de exposición. Las desventajas de los estudios de grupo incluyen el gran número de sujetos que son necesarios para estudiar enfermedades raras y la duración potencialmente larga requerida para el seguimiento. En comparación, los estudios de caso de control son apropiados para el estudio de enfermedades raras y requieren menos sujetos. Las desventajas de los casos de control, sin embargo, incluyen la dificultad de seleccionar un grupo de control apropiado, y la dependencia sobre la recordación o registro de información sobre pasadas exposiciones. No empecé el diseño del estudio de observación, la mayor limitación de los estudios epidemiológicos ocupacionales es su capacidad para medir y clasificar la exposición.

A pesar de las limitaciones inherentes de los estudios epidemiológicos de observación, se ha desarrollado guías para juzgar las asociación entre la exposición y el resultado. Los criterios comúnmente usados para distinguir las asociaciones causales de las no causales incluyen: La fuerza de la asociación según medida por la razón de riesgo relativo o las probabilidades de razón; la consistencia de la asociación en diferentes poblaciones; la especificidad de la asociación entre la causa y el efecto; la relación temporal entre la exposición y enfermedad lo que requiere que la causa preceda al efecto; la admisibilidad de la asociación entre la exposición y la enfermedad; la presencia de la relación dosis-respuesta entre la exposición y la enfermedad; y la coherencia con el conocimiento presente de la historia natural y la biología de la enfermedad. Estos criterios han sido considerados por OSHA en el desarrollo de su conclusión en relación a la asociación entre BD y cáncer del sistema LH.

Según establecido previamente, cada tipo de diseño de estudio epidemiológico tiene sus puntos fuertes y débiles. Ya que los estudios epidemiológicos son de observación y no experimentales, cada estudio tendrá sus fortalezas y debilidades inherentes; no hay un estudio epidemiológico perfecto. La evidencia más convincente de la validez y confiabilidad de cualquier estudio epidemiológico viene con la duplicación de los resultados del estudio.

Hay seis estudios epidemiológicos principales en el expediente que han sido examinados en relación entre la exposición ocupacional a BD y el cáncer humano. Estos estudios incluyen: Un estudio de Carolina del Norte de los trabajadores de la goma (Ex. 23-41; 23-42; 23-4; 2-28; 23-27; 23-3), un estudio de Texaco de los trabajadores en la facilidad de producción de BD en Texas (Ex. 17-33; 34-4; 34-4); un estudio de NIOSH de dos plantas en la industria de la goma de estireno-butadieno (SBR) (Ex. 2-26; 32-25); el estudio de grupo Matanoski de los trabajadores en la manufactura de SBR (Ex. 9; 34-4); el estudio de caso-control de los trabajadores en la manufactura de SBR conducido por Matanoski y Santos-Burgoa (Ex. 23-109); y un estudio de seguimiento de los trabajadores de goma sintética recientemente completado por Delzell et al. (Ex. 117-1). Varios comentarios en el expediente han concluido que estos estudios demuestran una asociación positiva entre la exposición ocupacional a BD y cánceres LH. Sin embargo, OSHA

ha sido criticada por la Chemical Manufacturers Association (CMA) y el International Institute of Synthetic Rubber Producers, Inc. (IISRP), por su interpretación de estos estudios como que muestran una asociación positiva; las principales críticas serán discutidas a continuación. (Ex. 112 y 113)

La consideración final de OSHA de los estudios epidemiológicos de BD está organizada y presentada de acuerdo a lo que ha sido identificado como asuntos clave. Estos son los estudios epidemiológicos que fueron traídos y considerados durante la reglamentación. También son los asuntos más pertinentes a las conclusiones de OSHA. Estos asuntos claves que rodean a la exposición a BD y cáncer LH son: Evidencia de una asociación; observación de una relación dosis-respuesta; observación de cortos períodos de latencia; el rol potencial de confundir las exposiciones y los resultados del estudio observados; la base biológica para agrupar los cánceres LH relacionados; la relevancia de los análisis de subgrupo; y la adecuacidad de las poblaciones de referencia seleccionadas.

(ii) Evidencia de Asociación entre BD y Cáncer LH. Cada uno de los estudios listados anteriormente contribuye al conocimiento epidemiológico sobre el cual la conclusión de OSHA concerniente a la relación de exposición a BD y cáncer LH ha sido desarrollada.

(a) Estudios de Carolina del Norte. Estas series de estudios fueron emprendidas para examinar los problemas de salud relacionados con el trabajo de una población de trabajadores en una planta principal manufacturera de yantas. No fueron diseñados para ver específicamente los riesgos a la salud del BD. (Tr. 1/15/91, p.117). Sin embargo, en el área de trabajo que envolvía la producción de elastómeros, incluyendo SBR, se halló riesgos relativos de 5.6 para malignidad linfática y hematopoyético y 3.7 para leucemia linfática entre los trabajadores empleados por más de cinco años. La International Agency for Research on Cancer (IARC), concluyó que este estudio sugiere una asociación entre la malignidad linfática y hematopoyético y el trabajo en la manufactura de SBR. (Tr. 1/15/91, página 117) Sin embargo, la IISRP aseveró que estos estudios no proveen "evidencia significativa de una asociación entre butadieno y cáncer." (Ex. 113, página A-23) OSHA reconoce que los investigadores que condujeron estos estudios pueden haber tenido exposiciones a solventes orgánicos, incluyendo benceno, un leuquemógeno conocido, según señalado por IISRP. (Ex. 113, página A-24)

(b) Estudio Texaco. Los dos estudios de Texaco examinaron la mortalidad de una población de trabajadores en una facilidad de manufactura de BD en Texas. (Ex. 17-33; 34-4 Vol. III, H-2; Divine 34-4, Vol. III, H-1) Un método cualitativo de clasificación de exposición, basado sobre códigos de departamento y juicios de consensos peritos fue usado en el estudio Downs. (Ex. 17-33; 34-4, Vol. III, H-2) De esta metodología se definieron cuatro grupos de exposición: Baja exposición, la cual incluía trabajadores de utilidad, soldadores, electricistas y trabajadores de oficina; exposición de rutina, la cual incluía trabajadores de proceso, personal de laboratorio, y trabajadores de recibo, almacenado y transporte; exposición no rutinaria, la cual incluía trabajadores de mantenimiento diestros; y exposición desconocida, la cual incluía a supervisores e ingenieros. Es la opinión de OSHA que aunque este es un enfoque rudimentario a la

clasificación de exposición, hay hallazgos importantes en este estudio que contribuyen a nuestro entendimiento de la epidemiología del BD.

En el estudio Downs (Ex. 34-4, Vol. III, H-2), la razón de mortalidad estandarizada (SMR), para todas las causas de muerte en toda el grupo de estudio fue baja (SMR 80; $p < .05$), al ser comparada con los índices de población nacional. Sin embargo, un exceso estadísticamente significativo de muertes fue observado para linfoma y sarcoma de célula reticular combinados (SMR 235; 95% de intervalo de confiabilidad (CI) = 101,463), al ser comparado con los índices de población nacional. (El asunto de la selección de la población de referencia está discutido a continuación en el párrafo (viii).)

Al ser analizado por duración de empleo, el SMR para la categoría de todos los neoplasmas LH fue más alto en los trabajadores con menos de cinco años de empleo (SMR=167), que para aquellos con más de cinco años de empleo (SMR=127). (Ex. 34-4, Vol. III, H-2) Sin embargo, ninguno de estos hallazgos fue estadísticamente significativo. Alternativamente, se ha sugerido que quizá los trabajadores a corto término fueron trabajadores del tiempo de la guerra y que esos trabajadores estuvieron actualmente expuestos a niveles más altos de BD, aunque por un tiempo más corto. (Tr. 1/15/91, página 119)

Los análisis de los cuatro grupos de exposición también mostraron SMRs elevados, pero no estadísticamente significativos. El grupo de exposición de rutina tenía un SMR de 187 para todos los neoplasmas LH, explicados principalmente por el exceso en la enfermedad de Hodgkin (SMR=197) y otros linfomas (SMR=197) y otros linfomas (SMR=282). (Ex. 34-4, Vol. III, H-2) Aquellos trabajadores en el grupo de exposición no rutinaria también tenían SMR elevado para todos los neoplasmas LH (SMR=167), con un exceso de mortalidad para la enfermedad de Hodgkin's (SMR=130), leucemias (SMR=201), y otras linfomas (SMR=150) (Ex. 34-4, Vol. III, H-2).

Estos datos fueron actualizados por Divine extendiendo el período de seguimiento de 1979 a 1985. (Ex. 34-4, Vol. III, H-1) El SMR para todas las causas de mortalidad permaneció bajo (SMR = 84, 95% CI=79,90), al igual que la mortalidad para todos los cánceres (SMR= 80, 95% CI= 69,94). (Ex. 34-4, Vol. III, H-1) Sin embargo, el SMR para linfoma y reticulosarcoma combinado fue elevado y estadísticamente significativo (SMR= 229, 95% CI=104,435). Este hallazgo fue consistente con los análisis previos hechos por Downs (Tr. 1/15/91, página 120).

Los análisis de grupos de exposición también fueron consistentes con los hallazgos previos por Downs. Los niveles más altos de exceso de mortalidad debido a malignidad linfática y hematopoyético fueron vistos nuevamente en los grupos de exposición de rutina y no rutina. El grupo de exposición rutinaria que estuvo "siempre empleado" tenía un exceso estadísticamente significativo de linfoma (SMR = 561, 95% CI= 181,1310), que justificaba la mayoría del exceso de LH. (Ex. 34-4, Vol. III, H-1). El grupo de trabajadores empleados antes de 1946

(trabajadores de tiempo de guerra), también demostró un exceso estadísticamente significativo de mortalidad debido a linfosarcoma y reticulosarcoma combinados (SMR=269, 95% CI = 108,555). (Ex. 34-4, Vol. III, H-2)

En resumen, el estudio Texaco provee varios resultados notables. El primero de estos hallazgos es la mortalidad consistentemente elevada para linfosarcoma. Este hallazgo es consistente el exceso de linfomas observados en los ratones experimentales. (Ex. 23-92) Segundo, el exceso de riesgo de mortalidad fue hallado en los grupos de exposición de rutina y no rutinaria. Basado sobre los tipos de trabajos que tenían los trabajadores en estos dos grupos de exposición, este hallazgo sugiere que la incidencia de malignidad linfática es más alta en los grupos con la mayor exposición ocupacional a BD. (Tr. 1/15/91, página 121) El tercer resultado notable de este estudio fue el índice significativamente elevado de malignidad en los trabajadores empleados por menos de 10 años.

(c) *Estudio NIOSH.* El estudio de NIOSH fue emprendido en enero de 1976 en respuesta al informe de las muertes de dos trabajadores varones debido a leucemia. (Ex. 2-26; 32-25) Estos trabajadores habían sido empleados en dos facilidades SBR adyacentes (Planta A y Planta B) en Port Neches, Texas. La hipótesis probada por este estudio es que:

El empleo en la industria de la producción de SBR estaba asociado, específicamente, con un riesgo aumentado de leucemia y más generalmente, con un riesgo aumentado de otras malignidades de los tejidos hematopoyéticos y linfáticos. (Ex. 2-26)

Este estudio no examina específicamente la asociación entre BD y todos los cánceres LH. Así OSHA está de acuerdo en que la crítica de que este estudio en sí mismo no demuestra que la exposición ocupacional a BD *causa* cáncer. (Ex. 113, pp. A-13, A-19) Sin embargo, los hallazgos en este estudio son consistentes con los patrones observados en otros estudios epidemiológicos discutidos en esta sección. En la Planta A, la mortalidad general fue significativamente disminuida (SMR=80, $p < 0.05$). (Ex. 2-26) El SMR para todos los neoplasmas malignos también estuvieron disminuidos (SMR=78), pero este resultado no fue estadísticamente significativo. (Ex. 2-26) El SMR para cánceres LH fue elevado (SMR=155), como lo fue para linfosarcoma y sarcoma de célula retícula (SMR=181) y leucemia (SMR=203), pero ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo. (Ex. 2-26)

El patrón de mortalidad para un subgrupo de trabajadores de tiempo de guerra también fue examinado para la población de la Planta A. Para este grupo de varones blancos, empleados al menos seis meses entre el comienzo de enero de 1943 y el final de diciembre de 1945, hubo un SMR elevado de neoplasmas linfáticos y hematopoyéticos (SMR = 212), que fue estadísticamente significativo al nivel de $0.05 < p < 0.1$. (Ex. 2-26) Del mismo modo, el SMR para leucemia fue aumentado (SMR=278), también con significado estadístico al nivel de $0.05 < p < 0.1$. (Ex. 2-26)

En la planta B, la mortalidad general fue baja ($SMR=66$, $p < 0.05$), como fue muerte de todo neoplasma maligno ($SMR=53$, $p < 0.05$). (Ex. 2-26) El SMR para cáncer LH también fue bajo ($SMR = 78$), pero este hallazgo no fue estadísticamente significativo. (Ex. 2-26) .

Cuando este estudio fue actualizado, los patrones de mortalidad permanecieron sin cambios. (Ex. 32-25). Los hallazgos más notable del estudio de NIOSH son el exceso de mortalidad para malignidades del sistema LH y el exceso de estos cánceres en los trabajadores empleados durante los años de tiempo de guerra.

(d) *Estudio de grupo Matanoski*. El estudio de grupo conducido por Matanoski et al. comprende dos períodos de seguimiento: En el estudio original, completado en junio de 1982, el grupo fue seguido desde 1943 hasta 1979; y en la actualización, completada en marzo de 1988, el período de seguimiento de el grupo fue extendido hasta 1982. (Ex. 9; 23-39; 34-4, Vol.III, H-3 y H-6, respectivamente) El estudio original analizó datos de mortalidad para 13,920 trabajadores varones empleados por más de un año en ocho plantas de producción SBR en los EEUU y Canadá. Aunque los datos de exposición cuantitativos históricos no estaban disponibles, la creación de un diccionario de trabajo hizo posible designar cuatro actividades de trabajo general como sustitutos de exposición: Producción; utilidades; mantenimiento y una categoría combinada de todos los otros trabajos. Las actividades de trabajo con las exposiciones más altas a BD fueron producción y mantenimiento. (Ex. 16-39) La duración total trabajada fue medida por las fechas del primero y el último empleo.

La experiencia de mortalidad para el grupo de estudio original, según comparada con los índices de muerte para los varones en EEUU, fue baja para todas las causas ($SMR=81$) y todos los cánceres ($SMR=84$). (Ex. 9; 23-39) El SMR para todos los cánceres LH también fueron bajos ($SMR=85$). (Ex. 9; 23-39) El índice de mortalidad para la enfermedad de Hodgkin fue ligeramente elevado ($SMR= 120$), pero no fue estadísticamente significativo. (Ex. 9; 23-39) De hecho, no hubo exceso estadísticamente significativo en la mortalidad debida a cáncer en cualquier sitio hallado en este estudio de grupo original.

Estos datos iniciales también fueron analizados de acuerdo a las principales áreas de trabajo. No hubo elevaciones de índice de mortalidad para la categoría de todos los cánceres LH. (Ex. 9; 23-39). Para los trabajadores de producción, el SMR para los cánceres linfáticos fue elevado ($SMR=202$), pero no fue estadísticamente significativo. (Ex. 9; 23-39) El SMR para leucemia en el grupo de trabajo de utilidades también fue elevado ($SMR=198$), pero estuvo basado sólo sobre dos muertes y no fue estadísticamente significativo. (Ex. 9; 23-39) Se vio ligeros excesos, ninguno de los cuales fue estadísticamente significativo, para la enfermedad de Hodgkin en cada uno de los cuatro categorías de grupos de trabajo. (Ex. 9; 23-39)

OSHA ha sido criticada por su opinión expresada en el preámbulo de la regla propuesta de BD, de que el estudio de grupo original de Matanoski no tenía suficiente poder para detectar la diferencia en el SMR de cáncer, si en la actualidad existiera uno. (Ex. 113, pp. A-10-11) El poder estadístico de la menos 80% es la regla básica aceptada para diseño de estudio de

investigación epidemiológica. Los cálculos provistos por Matanoski indican que, para los resultados de mayor preocupación para OSHA, el poder estadístico fue con frecuencia bajo el nivel de 80%. (Ex. 9). Para leucemia, el poder estadístico para detectar aumentos de mortalidad de 25% y 50% fue sólo 27% y 62% respectivamente. (Ex. 9) El poder para detectar un aumento de 25% en mortalidad para todos los cánceres hematopoyéticos fue sólo 49%. (Ex. 9) Sin embargo, el estudio no tenía poder estadístico de 93% para detectar un SMR de 150 para todos los cánceres LH. (Ex. 9) Así, para todos los cánceres de mayor interés para OSHA, este estudio tenía poder estadístico limitado para detectar excesos de mortalidad que fueran menos del doble. OSHA no puede considerar que esto sea un "estándar de aceptabilidad irrealistamente estricto," según alegado por el IISRP, sino parte de una crítica concienzuda de un estudio epidemiológico con "resultados negativos." (Ex. 113, página A-11)

La actualización del estudio original de Matanoski extiende el período de seguimiento de grupo de 1979 a 1982, proveyendo 40 años de experiencia de mortalidad para análisis. La actualización de grupo de estudio difería de el grupo original en dos maneras adicionales: los trabajadores canadienses con relativa exposición a corto término fueron removidos de el grupo; y la proporción de trabajadores perdidos para el seguimiento fue reducido. La extensión del seguimiento resultó en hallazgos de exceso de mortalidad debido a cánceres linfáticos y hematopoyéticos que no habían sido observados en el análisis original. (Ex. 34-4, Vol. III, H-6)

El SMR para todas las causas de mortalidad permaneció bajo ($SMR = 81$, 95% $CI = 78,85$), según permaneció para muerte de todos los cánceres ($SMR = 85$, 95% $CI = 78,93$). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) Para cánceres linfáticos y hematopoyéticos, el SMR general para varones blancos no fue aumentado ($SMR = 92$, 95% $CI = 68,123$). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) Sin embargo, para varones negros, el SMR para todos los cánceres LH fue elevado ($SMR = 146$, 95% $CI = 59,301$). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) También se halló aumentos específicos para linfosarcoma ($SMR = 132$), leucemia ($SMR = 218$, 95% $CI = 59,560$) y otros neoplasmas linfáticos ($SMR = 116$, 95% $CI = 14,420$). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) Estos aumentos estuvieron basados sobre el pequeño número de muertes observado.

Los análisis conducidos en los cuatro grupos de exposición también produjeron alguna evidencia de exceso de mortalidad. Para el grupo total de trabajadores de producción, se observó un SMR elevado para todos los cánceres linfopoyéticos ($SMR = 146$, 95% $CI = 88,227$). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) Para los trabajadores de producción blancos, el SMR para esa categoría fue 110, explicado principalmente por el exceso de mortalidad debido a otros neoplasmas linfáticos ($SMR = 230$, 95% $CI = 92,473$). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) Aunque basado sobre pequeñas cifras, los resultados para los trabajadores de producción negros fueron más pronunciados y estadísticamente significativos: El SMR para todos los cánceres linfáticos y hematopoyéticos fue 507 (95% $CI = 187,1107$). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) Ese aumento general en trabajadores negros reflejó exceso de mortalidad debido a linfosarcoma ($SMR = 532$), leucemia ($SMR = 656$, 95% $CI = 135,1906$), y otros cánceres linfáticos ($SMR = 482$, 95% $CI = 59,1762$). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6)

También se vió un patrón de exceso de mortalidad en los trabajadores de utilidad (SMR = 203, 95% CI=66,474). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) Ese SMR elevado puede ser explicado mediante los elevados índices para leucemia (SMR=192, 95% CI=23,695) y otros cánceres linfáticos (SMR=313, 95% CI=62,695). (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) No se vio aumento en malignidad LH en otros grupos de exposición, i.e., mantenimiento u otros trabajadores.

De estos resultados de estudio Matanoski et al concluyó:

Las muertes debidas a cánceres del sistema hematopoyético y linfopoyético son más altos que lo esperado en los trabajadores de producción con excesos significativos para leucemia en los trabajadores negros y otros linfomas en todos los trabajadores (producción). (Ex. 334-4, Vol. III, H-6, p.116)

En respuesta a la crítica de IISRP de que OSHA colocó demasiado énfasis sobre los hallazgos en el grupo de trabajadores de producción, OSHA está al tanto de la declaración ofrecida por los investigadores de que debido al potencial de error de la mala clasificación de raza: " * * * el total de SMRs son probablemente la más correcta representación del riesgo." (Ex. 34-4, Vol. III, H-6) Sin embargo, OSHA también está de acuerdo con los autores de que el riesgo de muerte de cánceres LH parece ser más alto en las poblaciones de la industria SBR que en la población general y estas causas de muerte parecen estar asociadas con las diferentes áreas de trabajo. Estos hallazgos de estudio de grupo estimularon el diseño y la implantación del estudio de caso de control integrado de Santos-Burgoa y Matanoski.

(e) *Estudio de caso-control integrado Santos-Burgoa y Matanoski.* Para investigar además los hallazgos del estudio de grupo, Santos-Burgoa y Matanoski et al. diseñaron y condujeron un estudio de caso-control de cánceres LH en los trabajadores en la industria manufacturera de polímero de estireno-butadieno. (Ex. 23-109; 34-4, Vol. III, H-4) Estas preguntas específicas discutidas por este estudio de investigación son: "¿Hay riesgo de algún cáncer linfático o hematopoyético que esté asociado con la exposición a BD o estireno o ambos?"; y "¿hay riesgo de que estos cánceres relacionados a la exposición en trabajos dentro de la industria?" (Ex. 34-4, Vol. III, H-4) Este es el primer estudio que investiga específicamente la asociación entre cánceres LH y la exposición de trabajador individual a BD, que es lo que, contrario a la opinión de IISRP, OSHA coloca tanto "peso" sobre estos resultados. (Ex. 113, pp. A-25-34)

Los sujetos en este estudio de caso-control fueron "integrados" o contenidos dentro de la población del estudio de el grupo original. Los "casos" en este estudio fueron definidos como varones que trabajaron un año o más en cualquiera de las ocho plantas de producción de polímeros de goma sintética y quienes murieron de o con un cáncer linfopoyético. Estos cánceres incluyen: Linfosarcoma y sarcoma de célula reticular, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, todas las leucemias, mieloma múltiple, policitemia vera y mielofibrosis. Sesentaún casos fueron identificados, pero dos casos fueron omitidos del análisis, resultando en un total de 59 casos. Un caso fue omitido debido a que no pudo ser pareado con los controles y el otro caso carecía de expedientes de trabajo de los cuales pudiera identificarse la exposición.

Los controles "elegibles" incluyeron trabajadores que estaban vivos o habían muerto de cualquier causa distinta de neoplasmas malignos, que habían sido empleados en una de las ocho plantas SBR, y quienes no habían estado perdidos al seguimiento. Estos controles fueron individualmente pareados a casos en los siguientes criterios: Planta; edad; año de reclutamiento; empleo tan largo o más largo que el caso; y supervivencia a la muerte del caso. La meta del estudio era seleccionar cuatro controles por caso. Aunque esto no siempre fue posible, hubo, en promedio, sobre tres controles por caso en cada grupo de cáncer linfopoyético. El número total de controles fue 193.

A diferencia de los estudios previos, en este estudio de investigación un valor de medición de exposición para BD (y también para estireno), fue determinado para cada caso y control. Este valor fue determinado por un proceso de múltiples pasos. Primero, los expedientes de trabajo para cada sujeto fueron revisados y se determinó el número de meses que se sostuvo cada trabajo. Segundo, el nivel de BD (y estireno) asociado con el trabajo fue estimado por un panel de cinco peritos industriales, i.e., ingenieros con experiencia a largo plazo en la producción de SBR. El nivel de exposición para BD (y estireno), para cada trabajo estuvo basado sobre una escala de cero al 10, el 10 siendo el rango asignado a la mayor exposición. El próximo paso en el desarrollo de cada matriz de trabajo individual fue añadir todas las exposiciones a los químicos para todos los meses que se mantuvo un trabajo específico y luego la suma de las exposiciones durante una vida de trabajo. Este procedimiento resultó en un valor de exposición a BD acumulativo para cada caso de control.

La distribución de los estimados de exposición acumulativa para la población de estudio no fue normalmente distribuida, i.e., hubo algunos valores extremos. Para aproximar una distribución normal, se hizo una transformación logarítmica de estos valores. (Ex. 34-4, Vol. III, H-4) La exposición fue analizada como una variable dicótoma, i.e., alguna vez/nunca expuesto. Los trabajadores "expuestos" fueron definidos como aquellos con una clasificación de puntuación de exposición acumulativa sobre la media de las puntuaciones para la población entera de casos y controles dentro de un subtipo de cáncer; los trabajadores "no expuestos" fueron aquellos con una puntuación bajo la media.

Hubo varios hallazgos importantes en este estudio. Primero, en el análisis no pareado de casos y controles, el subgrupo de leucemia tiene un exceso de riesgo significativo de 6.8 veces para exposición a BD y entre los casos comparados a los controles (Odds Ratio (OR)=6.82, 95% CI=1.10, 42.23). (Ex. 34-4, Vol. III, H-4) Los resultados fueron aún más fuertes en el análisis de par pareado. En ese análisis de exposición a BD, el OR fue 9.36 (95% CI=2.05, 22.94) en el subgrupo de leucemia. (Ex. 34-4, Vol. III, H-4) Este resultado puede ser interpretado como que significa que los casos con leucemia eran más de nueve veces tan probables como sus controles para estar expuestos a BD. Además, los datos en este análisis indican que la exposición a BD sobre la media de grupo es 2.3 veces (OR=2.30, 95% CI=1.13, 4.71), más comunes entre casos con todos los cánceres linfopoyéticos al ser comparados a una exposición similar en los controles. (Ex. 34-4, Vol. III, H-4)

Este estudio de caso-control ha sido el tema de críticas que han estado centradas sobre la validez y la confiabilidad. (Ex. 23-68; 113) Por ejemplo, los datos de este estudio han sido criticados como "inconsistentes" con los resultados de el estudio de grupo de Matanoski. (Ex. 23-68; 113, página A-25) Más aún, se ha sugerido que "los resultados de estudio no son confiables y OSHA no debe confiar en ellos." (Ex. 113, página A-25) OSHA rechaza estos criticismos por las razones discutidas a continuación.

Primero, en relación al asunto de la inconsistencia, un estudio de caso control integrado no prueba las mismas hipótesis o hace las mismas comparaciones que un estudio de grupo. (Ex. 32-24; Tr. 1/15/91, página 161; Tr. 1/16/91, página 347) De hecho, según presentado en las discusiones anteriores de los estudios, se pregunta y contesta a diferentes preguntas de investigación. Por ejemplo, el estudio de grupo preguntó si todos los trabajadores de SBR tienen un riesgo de leucemia diferente del de la población general, y el estudio de caso control preguntaba si los trabajadores con leucemia tenían diferentes exposiciones dentro del marco industrial del de los trabajadores sin leucemia. (Ex. 32-24) Así, la crítica de que los resultados de estos dos estudios son incompatibles y por lo tanto no válidos, es irrelevante. (Ex. 32-24)

Segundo, el reto dirigido a la confiabilidad del estudio caso control no se sostiene bajo escrutinio estricto. Este criticismo está basado sobre cuatro "issues": Transformación de bitácora de los datos de exposición; inestabilidad de los resultados; patrón de dosis-respuesta irregular; y los criterios de selección de los "controles." (Ex. 113, A-29-34) En relación a la transformación de bitácora de los datos de información, IISRP asevera que no hay una razón sólida para este enfoque al análisis de datos. (Ex. 113, A-29-30) Sin embargo, Santos-Burgoa ofreció la siguiente explicación de este procedimiento en su testimonio:

Para análisis, las exposiciones fueron categorizadas por adelantado sobre y bajo la media de la exposición acumulativa bajo para los sujetos de estudio. Este límite fue definido desde el principio del diseño de análisis como sigue. Las exposiciones acumulativas totales, como sucede en la mayoría de las exposiciones ambientales, mostraron una distribución desviada con muchas observaciones en los bajo niveles y pocas en los altos niveles. Ya que la media geométrica es el mejor estimado del punto de tendencia central en datos de bitácora normal, tales exposiciones acumulativas fueron transformadas por el logaritmo, y luego la media fue calculada. (Ex. 40, pp. 12-13)

La opinión de OSHA es que, dada la distribución normal de bitácora de los datos de exposición, Santos-Burgoa seleccionó el mejor enfoque para el análisis de datos.

El estudio de caso-control también ha sido criticado por producir "resultados altamente inestables y por lo tanto no confiables." (Ex. 113, A-30). Por ejemplo, el subgrupo de leucemia (análisis de par- pareado) OR de 9.36 con un intervalo de confiabilidad de 95% de 2.05-22.94 has sido usado para ilustrar la inestabilidad estadística de los datos (Ex. 113, A-31) Sin embargo, según discutido previamente, "todos los cánceres linfopoyéticos" (análisis par-pareado), tenía un OR de 2.30 con un intervalo de confiabilidad de 1.13-4.71. Así, es la opinión de OSHA que, aunque

algunas razones probables específicas pueden tener intervalos de confiabilidad amplios, los resultados del estudio como entero son confiables.

El IISRP también criticó el estudio caso-control por " * * * omitir la demostración de una relación de dosis-respuesta * * * " (Ex. 113, A-32) Sin embargo, la prueba de tendencia lineal, i.e., prueba de dosis-respuesta, muestra una tendencia estadísticamente significativa, pero irregular, en las probabilidades de leucemia con niveles aumentados de exposición a BD. Específicamente, según aumentan los niveles de exposición el patrón de razones de probabilidad es: 7.2; 4.9; 13.0; 2.5; y 10.3 (Ex. 23-109, Table 10) Aunque esta no es una dosis-respuesta lineal forzada, en la opinión de OSHA, sugiere un patrón de riesgo de enfermedad aumentado a niveles de exposición en aumento.

La aplicación inconsistente de los criterios de selección de control es la crítica final dirigida al estudio de caso-control por el IISRP. (Ex. 113, A-33) Sin embargo, la revisión cuidadosa de las pruebas del sumario relacionado con el estudio de caso-control revela que esta crítica es infundada. En esta disertación, Santos-Burgoa establece claramente el protocolo para selección de control:

Todos los sujetos de los grupos fueron dispuestos en grupos por plantas, fecha de nacimiento, fecha de reclutamiento, duración del trabajo y duración del seguimiento. Se relajó un período de dos años y medio alrededor de cada variable de tiempo en unos cuantos casos donde no había más controles disponibles. Un caso de linfosarcoma se perdió, ya que no se halló pareo para la fecha de nacimiento, aún haciendo una concesión de tres años y medio alrededor de la fecha. Este fue el único caso perdido al análisis debido a la falta de un control pareado (Ex. 32-25, página 80)

Con sólo 59 casos, Santos-Burgoa estaba correctamente preocupado por la pérdida de datos valiosos de ser necesaria la eliminación de cualesquiera casos adicionales debido a la falta de otro pareo. También, en relación al potencial de distorsión, los abstractores fueron cegados al status de control o caso donde los datos de empleo estaban siendo recogidos. (Ex. 34-4, Vol. III, App. H-5) Así, es más probable que cualquier distorsión de mal cálculo no fuera diferencial, distorsionando los resultados del estudio hacia la nulidad.

(f) *Estudio de Seguimiento de Delzell et al. para el IISRP.* El estudio más reciente de los trabajadores de goma sintética fue conducido por Delzell et al. (Ex. 117-1) Este estudio fue actualizado y expandió la investigación sobre los trabajadores de SBR conducido por NIOSH, Matanoski et al., y Santos-Burgoa. Más específicamente, el estudio de Delzell et al. consiste en trabajadores en siete de ocho plantas previamente estudiadas por los investigadores de Johns Hopkins University (JHU), y las dos plantas incluidas en el estudio de NIOSH.

Este estudio de grupo retrospectivo evaluó las asociaciones entre la exposición ocupacional a BD, estireno y benceno y la mortalidad debida a cáncer y otras enfermedades entre los trabajadores de SBR. Hubo cinco objetivos de estudio:

(1) Evaluar las experiencias de mortalidad general y específica de causa de los trabajadores de SBR en relación a la de la poblaciones en general de Canadá;

(2) Avaluar la experiencia de incidencia de cáncer de los trabajadores de la goma sintética de Canadá en relación a la de la población general de Ontario.

(3) Determinar si los patrones de mortalidad general y específicos de causa varían por características de sujeto tales como edad, tiempo calendario, planta, período de reclutamiento, duración del empleo, tiempo desde el reclutamiento y status de nómina (por hora o asalariado);

(4) Examinar la relaciones entre las áreas de trabajo dentro de las plantas de estudio de SBR y los patrones de mortalidad específicos de causa;

(5) Evaluar la relación entre la exposición a BD y (estireno) y la ocurrencia de leucemia y otros cánceres linfopoyéticos entre los trabajadores de SBR (Ex. 117-1 p.10)

El estudio de población para esta investigación incluyó 17,964 trabajadores varones de goma sintética empleados en una de las ocho plantas ya fuera en EEUU o Canadá. Para ser elegible para la inclusión, el trabajador tenía que haber estado empleado por un total de al menos un año antes de la fecha de cierre del estudio, el 1ero de enero de 1992. Se desarrolló criterios de elegibilidad además para las plantas seleccionadas debido a las limitaciones en disponibilidad de expedientes de planta y seguimiento de los sujetos. Los criterios de elegibilidad en este estudio fueron considerados por los investigadores como más restrictivos que en los estudios de JHU o NIOSH. (Ex. 117-1, p.13) La mayoría de las exclusiones estuvieron basadas sobre menos de un año de empleo. Durante el periodo de estudio de 1943 a 1991, hubo 4,665 muertes en la población de estudio.

Los métodos usados en este estudio incluyeron el desarrollo de información de historial de trabajo y estimados de exposición cuantitativos retrospectivos para los miembros individuales de la población de estudio. La información de trabajo completa estuvo disponible para aproximadamente 97% de el grupo de estudio. Hubo un total de 8,281 combinaciones de "área de trabajo/trabajo" únicas para todas las plantas combinadas, con un alcance de 199 a 4,850. Además, se definieron 308 grupos de área de trabajo basado sobre información de planta individual concerniente a producción, mantenimiento y otras operaciones, así como trabajos y tareas dentro de cada tipo de operación. Cinco "grupos de proceso" y siete "subgrupos de proceso" fueron derivados de los grupos de área de trabajo. Los grupos de proceso incluyen: Producción de SBR, polimerización de solución (SP), polimerización líquida (LP), y producción de látex; mantenimiento; trabajo; laboratorios y otras operaciones.

Seis plantas tenían información de historial de trabajo individual suficientemente detallado para usarse en el desarrollo de estimados de exposición cuantitativa retrospectiva para BD y estireno, El proceso usado para producir estos estimados de exposición incluyeron: Estudios de recorridos de profundidad de cada planta; reuniones con la gerencia de cada planta; entrevistas con expertos

claves en la planta, tales como individuos empleados por largo tiempo. Las entrevistas fueron usadas para recoger información en relación al proceso de producción, tareas de trabajo específicas y potencial de exposición. además, se obtuvo los resultados del monitoreo de higiene industrial. El estimado de exposición actual estuvieron basados sobre:

La especificación del modelo de exposición; el estimado de las intensidades para tareas específicas en diferentes períodos de tiempo; el estimado de las intensidades de exposición para tareas específicas en diferentes períodos de tiempo; el estimado de las intensidades de exposición para títulos de trabajo genéricos (no específicos) (e.g., "trabajador de laboratorio"), en diferentes períodos de tiempo; validación de los estimados de intensidad de producción; el cómputo de índices sumarios de período de tiempo específico; y la recopilación de matrices de exposición de trabajo (JEMs), para BD, (estireno), y (benceno) y el enlace con los historias de trabajo de los sujetos. (Ex. 117-1, pp. 27-28)

Se condujo una validación limitada de los estimados de exposición cuantitativa, las cuales resultaron en la revisión de los estimados usados para análisis en los estimados usados en el estudio Delzell et al. (Ex. 117-1)

Los principales hallazgos de este estudio han sido informados por Delzell et al. en cinco categorías. Patrones de mortalidad general; mortalidad entre los sujetos de USA comparado con las poblaciones estatales; incidencia de cáncer; patrones de mortalidad por exposición estimada a monómeros. Los resultados clave de cada una de estas categorías, especialmente si están relacionadas con leucemia y otros cánceres LH, están brevemente presentados.

Primero, en relación a los patrones de mortalidad general, hubo déficits en todas las causas (SMR=87, 95% CI=85,90) y todos los cánceres (SMR=93, 95% CI=87, 99), para el grupo entero. (Ex. 117-1, p.53) De los cánceres LH. El exceso de mortalidad fue sólo observado para leucemia (SMR=131, 95% CI=97-174). (EX. 117-1, p.53) En un subgrupo de grupo que tenía 10 años o más de empleo y 20 años o más desde su reclutamiento, el exceso de muertes por leucemia fue aún mayor (SMR=201, 95% CI=134,288). (Ex. 117-1, p.54)

También se condujo análisis para explorar la posibilidad de diferencias raciales en los patrones de mortalidad general. En relación a la mortalidad debida a leucemia, los SMRs fueron más altos para los negros que para los blancos. En un subgrupo de trabajadores "siempre por hora" con 10 o más años de trabajo y 20 o más años desde su reclutamiento, los SMRs para leucemia fueron 192 (95% CI=119,294) para blancos y 436 (95% CI=176,901) para negros. (Ex. 117-1, p.55)

Además, se hizo análisis para grupos específicos de cánceres LH; Linfosarcoma, leucemia, y otros cánceres linfopoyéticos. Para el grupo general, hubo un exceso de mortalidad debida a linfosarcoma en aquellos miembros que murieron en 1985 y más allá (SMR=215, 95% CI=59,551). (Ex. 117-1, p.116) Este exceso fue observado en hombres blancos "siempre por hora"; no hubo muertes por linfosarcoma en negros. (Ex. 117-1, página 119)

En los "otras categorías de cánceres linfopoyéticos, el grupo general tuvo un ligero déficit de mortalidad (SMR=97, 95% CI=70,132)". (Ex. 117-1, p.116) Al ser analizado de acuerdo a grupos raciales, también se observó que los blancos tiene un déficit de mortalidad de este grupo de cánceres (SMR=91, 95% CI=63,127). (Ex. 117-1, página 118) Los negros, sin embargo, tenían un aumento de mortalidad de "otros cánceres linfopoyéticos" (SMR=142, 95% CI=61, 279). (Ex. 117-1, página 120)

Los análisis para mortalidad por leucemia en el grupo general mostraron un modesto aumento (SMR=131, 95% CI=97, 174). (Ex. 117-1, página 116) El aumento en mortalidad se halló principalmente en los subgrupos de los trabajadores que murieron en 1985 o más tarde, y aquellos que trabajaron por 10 o más años, y aquellos con 20 o más años desde su reclutamiento. Se observó un tipo de patrón de dosis- respuesta entre los sujetos "siempre por hora" en el análisis de la relación de leucemia y la duración del empleo; Menos de 10 años trabajados, el SMR=95 (95% CI=53,157); 10-19 años trabajados, el SMR=170 (95% CI=85,304); y 20 o más años trabajados, el SMR=204 (95% CI=123,318). (Ex. 117-1, p.117)

La mortalidad por leucemia también fue analizada para diferencias raciales entre los hombres "siempre por hora". En general, el SMR fue más alto para los sujetos negros (SMR=227, 95% CI=104,431), que para los sujetos blancos (SMR=130, 95% CI=91, 181). (Ex. 117-1, página 122) De hecho, hubo elevaciones estadísticamente significativas en el SMR para leucemia para hombres negros "siempre por hora" con 20 o más años trabajados (SMR=417, 95% CI=135,972), y 20 a 29 años desde el reclutamiento (SMR=446, 95% CI=145,1042). (Ex. 117-1, página 122)

Segundo, Delzell et al. analizó los datos de mortalidad del subgrupo de el grupo de USA usando los índices de población estatal general para comparación. El patrón general de estos análisis fue el de los SMRs "ligeramente más bajos" cuando se usó los índices de población estatal general. (Ex. 117-1, página 60) Por ejemplo, en el análisis para mortalidad por leucemia, el SMR usando los índices de USA fue 131 (95% CI no provisto), y disminuyó a 129 (95% CI=92, 176) cuando se aplicó los índices estatales. (Ex. 117-1, pp. 61, 136)

Tercero, los resultados del estudio Delzell et al. incluyen un análisis de la incidencia de cáncer en la planta canadiense (planta 8). No empece si la experiencia de cáncer de los trabajadores terminados fuera incluida o excluida, la incidencia de cáncer en general no fue elevada en este subgrupo de grupo (SIR=105, 95% CI=93, 117; SIR=106, 95% CI=94,119, respectivamente). (Ex. 117-1, pp. 61-62) Sin embargo, el análisis de este subgrupo de grupo, con los trabajadores terminado incluidos "revelaron un exceso de cánceres de leucemia antes de 1980 (grupo general 6 observados/ 3.0 esperados; siempre por hora; 6 observados/2.9 esperados)" (no se proveyó datos adicionales). (Ex. 117-1, p.62).

Cuarto, Delzell at al. examinó los patrones de mortalidad por grupo de trabajadores de proceso. Estos análisis produjeron SMRs elevados para linfosarcomas y leucemia. Hubo un exceso de

mortalidad por linfosarcoma en los trabajadores de mantenimiento de campo (SMR=219, 95% CI=88, 451), los trabajadores de producción (SMR=263, 95% CI=32,951), y trabajadores de mantenimiento (SMR=188, 95% CI=39,548). (Ex. 117-1, pp. 65-66) Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos y pueden ser debidos al azar. Para leucemia, los resultados fueron más notorios; Los trabajadores de polimerización tenían un SMR de 251 (95% CI=140, 414); los trabajadores en coagulación tenían un SMR de 248 (95% CI=100,511); los trabajadores de mantenimiento tenían un SMR de 265 (95% CI=141,453); y los trabajadores en los laboratorios tenían un SMR de 431 (95% CI=207,793). (Ex. 117-1, pp. 66,151) Debe señalarse que el exceso de mortalidad por grupo de trabajadores de proceso también fue observado para otros cánceres, i.e., cáncer pulmonar y cáncer de la laringe.

Quinto, la serie final de análisis realizada por Delzell et al. estuvo diseñada para examinar los patrones de mortalidad por exposición estimada a monómero, i.e., BD, estireno y benceno. Los análisis de regresión Poisson conducidos para explorar la asociación entre "BD ppm-años" y leucemia indicaron una relación de dosis-respuesta positiva, después de controlar para "ppm-años" de estireno, edad, años desde el reclutamiento, período calendario y raza. Específicamente, en el grupo de grupo que incluía toda persona-años y leucemia codificada como la causa subyacente o contribuyente de muerte, las razones de índice (RRs), fueron: 1.0, 1.1 (95% CI=0.4, 5.0), 1.8 (95% CI=0.6,5.4), 2.1 (95% CI=0.6,7.1), y 3.6 (95% CI=1.0,13.2) para grupos de exposición a BD ppm-años de 0, >0-19, 20-99, 100-199 y 200+ respectivamente. (Ex. 117-1, pp.68-69; 158) Los análisis de regresión Poisson también fueron conducidos usando categorías de exposición variadas de BD ppm-años. Estos análisis demostraron una relación más fuerte y consistente entre BD y leucemia que entre estireno y leucemia. (Ex.117-1, página 69, 159) Aunque una relación claramente positiva entre "años-pico" de BD y leucemia fue observado de los análisis de regresión Poisson adicionales, aún después de controlar para ppm-años de BD, ppm-años de estireno y los pico-años de estireno, la relación de dosis-respuesta fue menos clara, (Ex. 117-1, pp.71, 162)

En resumen, uno de los más importantes hallazgos de la investigación de Delzell et al. fue la fuerte y consistente evidencia de que el empleo en la industria de SBR producía un exceso de leucemia. En las propias palabras del autor:

Este estudio halló una asociación positiva entre el empleo en la industria de SBR y leucemia. La consistencia interna y la precisión de los resultados indicaron que la asociación es debida a la exposición ocupacional. El agente causal más probable es BD, o una combinación de BD y (estireno). La exposición a [benceno] no explicó el exceso de leucemia. (Ex. 117-1, página 85)

(g) *Sumario.* Estos estudios proveen un cuerpo de evidencia científica en relación a la asociación entre BD y cánceres de LH. Según discutido previamente, dos de los criterios comúnmente usados para determinar las relaciones causales son consistencia de la asociación y la fortaleza de la asociación. El criterio de consistencia para causalidad se refiere a la observación repetida de una asociación en diferentes poblaciones bajo diferentes circunstancias. La consistencia es quizá la

observación más notoria a ser hecha por esta colección de estudios. "Cada uno de estos estudios en mayor o menor extensión haya índices de exceso de muertes debidas a tumores del sistema linfático y hematopoyético." (Tr. 1/15/91, p.129)

La fortaleza de la asociación está determinada por la magnitud y la precisión del estimado de riesgo. En general, a mayor el estimado de riesgo, e.g., SMR o razones de probabilidad, y a más estrechos los intervalos de confiabilidad alrededor del estimado, mayor probabilidad de asociación causal. En el estudio de caso-control integrado, aunque los intervalos de confiabilidad fueron amplios, las razones de probabilidad proveen evidencia de una fuerte asociación entre leucemia y la exposición ocupacional a BD.

(iii) *Observación de una Relación de Dosis-Respuesta.* Hay presente una relación de dosis-respuesta cuando un aumento en la medida del efecto (respuesta), e.g., SMR o razón de probabilidad, está positivamente correlacionada con un aumento en la exposición, i.e., dosis estimada. Cuando se observa tal relación, se da seria consideración al proceso de determinar causalidad. Sin embargo, la ausencia de una relación de dosis-respuesta no indica necesariamente la ausencia de una relación causal.

OSHA ha sido criticada por su conclusión de que los datos epidemiológicos sugieren una relación de dosis-respuesta. (Ex. 113) El HSRP ofrece una interpretación diferente de los datos. En su opinión, los datos proveen un "hallazgo consistente de una relación inversa entre la duración del empleo y la mortalidad por cáncer." (Ex. 113, A-34) Esta observación está descrita subsiguientemente por John F. Acquavella, Ph.D., Senior Epidemiology Consultant, Monsanto Company, como "la paradoja de la epidemiología de butadieno." (Ex. 34-4, Vol. I, Appendix A) Esta interpretación asume que la exposición ocupacional acumulativa a BD aumentará con la duración del empleo y así, la mortalidad por cáncer aumentará con el aumento en la duración del empleo. (Ex. 113, A-35-39)

En la opinión de OSHA, esta es una asunción errónea: los datos epidemiológicos para BD cuentan una historia diferente. Para los trabajadores en estos estudios epidemiológicos, es improbable que la exposición ocupacional a BD sea constante durante la duración del empleo. De acuerdo con Landrigan, las exposiciones a BD fueron probablemente más altas durante los años de guerra que en los años subsiguientes. (Tr. 1/15/91, página 146) Es lógico que las exposiciones serían específicamente intensas durante este período de tiempo debido a la presión de producción del tiempo de guerra, el comienzo del proceso de producción en una nueva industria y la carencia general de controles de higiene industrial durante esa fase de la historia industrial. Desafortunadamente, sin datos de monitoreo cuantitativos de higiene industrial, los verdaderos niveles de exposición a BD para los trabajadores del tiempo de guerra no pueden ser verificados. En ausencia de tales datos, sin embargo, OSHA cree que es razonable considerar a los trabajadores del tiempo de guerra como un subgrupo ocupacional altamente expuestos. (Tr. 1/15/91, página 121; Tr. 1/16/91, pp. 225-227) Así, el exceso de mortalidad visto entre estos trabajadores provee otra pieza de evidencia para apoyar una relación de dosis respuesta entre la exposición ocupacional a BD y cánceres LH.

Apoyo adicional a que el exceso de mortalidad, entre los trabajadores expuestos a BD está relacionada a dosis puede hallarse en el análisis de los grupos de exposición de área de trabajo. Los estudios por Divine, Matanoski y Matanoski y Santos-Burgoa todos proveen evidencia de que el exceso de mortalidad es mayor entre los trabajadores de producción. (Ex.34-4, Vol. III, H-1; 34-4, Vol. III, H-6; 23-109, respectivamente. Los trabajadores de producción son característicamente los trabajadores más fuertemente expuestos a sustancias potencialmente tóxicas. (Ex. 34-4)

Los datos más impulsados que apoyan la existencia de una relación dosis-respuesta para exposición ocupacional a BD y cánceres LH son aquellos en el estudio de Delzell et al. (Ex. 117-1) Los análisis de la exposición a BD en ppm-años indica un riesgo relativo para todas las leucemias que aumenta positivamente con la exposición en aumento. Esta relación está presente aún con el ajuste estadístico para edad, años desde el reclutamiento, período calendario, raza y exposición a estireno. Es la opinión de OSHA que la identificación de una dosis-respuesta positiva en un estudio epidemiológico es una observación muy poderosa en términos de causalidad.

(iv) *Observación de Períodos Cortos de Latencia.* Los cortos períodos de latencia, i.e., tiempo desde la exposición inicial a BD y la muerte, fueron vistos en dos estudios epidemiológicos. En el estudio de NIOSH, tres de seis casos de leucemia tenían un período de latencia de tres a cuatro años. (Ex. 2-26) además, cinco de estos seis trabajadores fueron empleados antes de 1945. (Ex. 2-26)

En la actualización del estudio de Texaco, se vio un período de latencia de menos de 10 años en cuatro de 10 casos de linfoma no Hodgkin (linfosarcoma), y siete de estos trabajadores también estuvieron empleados durante el tiempo de guerra. (Ex. 34-4, Vol. III, H-1)

De acuerdo con el perito de OSHA, Dr. Dennis D. Weisenburger:

estos hallazgos son contrarios a la creencia aceptada de que, si un carcinógeno es activo en un ambiente, debe esperarse que los * * * SMRs sean más altos para los trabajadores a largo término que para los trabajadores a corto término (i.e., dosis acumulativas mayores). (Ex. 39, página 9)

Así, se ha argumentado que estos hallazgos parecen carecer de coherencia con lo que se conoce como historia natural y biología de los cánceres LH. (Ex. 113, A-40-42) Más aún, estos hallazgos han sido revisados como evidencia contra una asociación causal entre BD y estos cánceres LH. (Ex. 113, A-42)

En la opinión de OSHA, hay otras opiniones posibles para estas observaciones. Primero, según expresado por el Dr. Weisenburger, se ha hallado un período de latencia mediano de alrededor de siete años para leucemia en estudios de víctimas de bombas atómicas, pacientes de radioterapia y pacientes de quimioterapia que han recibido exposiciones de alta dosis a corto término. (Ex. 39) En contraste, el Dr. Weisenburger señala que una exposición de baja dosis a un carcinógeno ambiental, tal como benceno, tiene un período de latencia medio para leucemia de alrededor de

15-20 años. (Ex. 39) El concluye que las exposiciones de alta dosis a corto término pueden estar asociadas con un corto período de latencia, mientras que las exposiciones a largo término pueden estar asociadas con un largo período de latencia.

Segundo, la ocurrencia de largos períodos de latencia para mortalidad de cáncer LH en estos dos estudios estuvo concentrada en los trabajadores empleados inicialmente durante los años del tiempo de guerra. Según previamente discutido, es posible que las exposición a BD durante los años del tiempo de guerra fuera mayor que en los años subsiguientes. (Ex. 39; Tr. 1/15/91, página 121) El Dr. Weisenburger sugiere que "los cortos períodos de latencia para cáncer LH en estos estudios pueden ser explicados mediante las intensas exposiciones a BD durante un período de tiempo relativamente corto." (Ex. 39, p.10)

En su testimonio, el Dr. Landrigan, otro perito de OSHA, establece el punto de que "la duración del empleo es realmente una cruda sustitución de las exposiciones acumulativas en total, no una medida de exposición en si misma." (Tr. 1/15/91, página 121). En otras palabras, es posible que los trabajadores a corto término empleados durante los años del tiempo de guerra puedan actualmente haber tenido exposiciones a BD mayores que los trabajadores a largo término. (Tr. 1/15/91, pp.115-205). Al ser interexaminado, el Dr. Landrigan advirtió contra "asumir que la duración de la exposición se relaciona directamente con la exposición acumulativa." (Tr. 1/15/91, página 180) También declaró enfáticamente que un riesgo aumentado de cáncer en los trabajadores a corto término no sería inconsistente con una asociación causal. (Tr. 1/15/91, página 204)

(v) *El rol potencial de confundir las exposiciones y los resultados observados.* En los estudios epidemiológicos, "confundir" puede llevar a resultados inválidos. La confusión ocurre cuando hay una mezcla de efectos. Más específicamente, la confusión puede producir una situación donde una medida del efecto sobre una exposición sobre riesgo, e.g., SMR, RR están distorsionados debido a la asociación de la exposición con otros factores que influyen el resultado bajo estudio.

Por ejemplo, el IISPR ha sugerido que confundir las exposiciones de otro empleo fue responsable de los cánceres LH observados en los estudios de epidemiología de BD. (Ex. 113, A-43) Este argumento está basado sobre la pasada práctica de usar trabajadores de industria de la petroquímica, quienes también estuvieron expuestos a benceno, para comenzar las plantas de producción de SBR y BD. El IISRP halla apoyo para su posición en la observación de los elevados SMRs en los trabajadores a corto término empleados durante los años de tiempo de guerra, precisamente aquellos con mayor probabilidad de ser interempleados. (Ex. 113, A-43)

Sin embargo, hay un número de métodos de investigación en epidemiología ocupacional que están disponibles para controlar los factores confusores potenciales. Los métodos de investigación que eliminan el efecto de las variables confusoras incluyen: Pareo de casos y controles; ajuste de datos; y análisis de regresión. En el estudio de caso-control integrado, por ejemplo, los casos y los controles fueron pareados sobre variables que de otro modo pudieran haber confundido los resultados del estudio. En el testimonio provisto por Santos-Burgoa, el establece que "el esquema

de pareo nos permitió controlar el potencial de confusores y concentrar sólo en la variación de exposición," (Ex. 40, página 12)

Sobre el interexamen, Landrigan también trató el rol potencial de las exposiciones confusoras y los resultados de estudio observados. Primero, él observó que el Dr. Phillip Cole, Profesor del Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Alabama en Birmingham, uno de los críticos abiertos de la regla propuesta de OSHA, no halló evidencia para confusión en su revisión del estudio de Matanoski. (Tr. 1/15/91, página 178) Segundo, el Dr. Landrigan desechó la noción de exposición previa a benceno como el agente causante de los resultados observados en los trabajadores a corto término. (Tr. 1/15/91, página 178-179)

En sus análisis de patrones de mortalidad por exposición estimada a monómero, Delzel et al. usó regresión Poisson para controlar el potencial de factores confusores. (Ex. 117-1) Según previamente establecido, el análisis conducido para determinar la asociación entre BD y ppm-años y leucemia indicó una relación de dosis-respuesta positiva, aún después de controlar para ppm-años de estireno, edad, años desde el reclutamiento, período calendario y raza. En la opinión de los investigadores, la exposición a benceno no explica el exceso de riesgo de leucemia y el BD es el más probable agente causal. (Ex. 117-1, página 85)

(vi) *La base biológica para agrupar los cánceres LH relacionados.* Los estudios epidemiológicos que han examinado la asociación entre exposición ocupacional a BD y el exceso de mortalidad han agrupado los cánceres LH relacionados en su análisis. Este enfoque ha sido criticado como evidencia de una falta de "consistencia con respecto al tipo de célula", lo que "argumenta contra un agente etiológico común." (Ex. 113, A-45) En otras palabras, estos críticos sugieren que la relación entre BD y el exceso de mortalidad no cumple con el requisito de especificidad de asociación para una relación causal. Este requisito establece que la probabilidad de una relación causal está fortalecida cuando la exposición lleva a un efecto único, no a efectos múltiples y estos hallazgos también ocurren en otros estudios.

Más específicamente, OSHA ha sido criticada por su posición de que "amplias categorías, tales como 'leucemia' o 'todo LHC' deben ser usadas para evaluar los datos epidemiológicos." (Ex. 113, A-46) El Dr. Cole, por ejemplo, comentó que:

En un principio de la epidemiología - y de la investigación de enfermedad en general - que las entidades deben estar divididas tan finamente como sea posible para maximizar la posibilidad se ha delineado una entidad etiológica homogénea.. Las entidades pueden ser agrupadas para propósitos de investigación sólo cuando hay evidencia substancial de que comparten una etiología común. (Ex. 63, p.11)

Es la opinión del Dr. Coleman que los cánceres LH son "enfermedades distintas" con etiologías "heterogéneas y multifactoriales." (Ex. 63, página 47)

El Dr. Weisenburger, perito de OSHA en hematopatología, proveyó testimonio de lo contrario. (Ex. 39, pp. 7-8) De acuerdo con el Dr. Weisenburger, "LH (cáncer) no puede ser fácilmente

agrupado en categorías 'etiológicas' ", ya que las etiologías y patogénesis precisas de LA (cáncer), no están bien comprendidas." (Ex. 39, página 7) En su opinión, debido a que los cánceres LA "están relacionadas de cerca unas a otras y surgen de células comunes y/o células progenitoras, es válido agrupar los varios tipos de LA (cáncer), en categorías muy relacionadas para estudio epidemiológico." (Ex. 39, página 7)

El asunto de agrupar los cánceres LA para observar un efecto único también fue tratado por el Dr. Landrigan en su testimonio. (Tr. 1/15/91, pp. 131-133) El primer punto traído por el Dr. Landrigan es que las "categorías de diagnóstico [para cánceres LA] son imprecisas y * * * se traslapan." (Tr. 1/15/91, p.131) Por ejemplo, él explicó que en las prácticas clínicas, puede observarse las transiciones de los linfomas y mielomas a leucemias. En tal caso, un médico puede registrar las muertes como debidas a linfomas y otro puede listar leucemia como la causa de la muerte. (Tr. 1/15/91, p.131-132) además, el Dr. Landrigan testificó que "algunos pacientes con linfomas o mieloma múltiple pueden desarrollar subsiguientemente leucemia como resultado de sus tratamientos con radiación o drogas citotóxicas." (Tr. 1/15/91, página 132)

Estos registros de transición de enfermedad están además complicados por los cambios históricos que han ocurrido en la nomenclatura y la codificación de la International Classification of Disease (ICD). De acuerdo con el Dr. Landrigan:

ciertos linfomas y * * * leucemias, tales como leucemia linfática crónica son ahora consideradas por algunos investigadores * * * que representan diferentes expresiones clínicas del mismo proceso neoplástico. Ha habido recientes estudios inmunológicos y citogenéticos que indican que hay células de sostén que parecen tener la capacidad de desarrollarse variadamente a todas las varias clases de células hematopoyéticas, incluyendo linfocitos T, células de plasma, granulocitos, eritrocitos y monocitos. (Tr. 1/15/91, página 132)

El Dr. Landrigan resumió su testimonio sobre este asunto estableciendo que "estos tipos de células diferentes comparten un ancestro común * * * hay suficiente razón biológica para pensar que tengan factores etiológicos en común." (Tr. 1/15/91, pp. 132-133)

OSHA mantiene la opinión, la cual está bien apoyada por el expediente, de que hay base biológica y razón metodológica para agrupar los cánceres LA relacionados. Más aún, OSHA rechaza la crítica de que la observación de diferentes subtipos de cánceres LA argumenta contra la consistencia y especificidad de los hallazgos epidemiológicos.

(vii) *Relevancia de los análisis de los subgrupos de trabajo.* OSHA ha sido criticada por enfocar sobre y enfatizar los "pocos resultados positivos" vistos en los resultados de los análisis de subgrupo de trabajadores. (Ex. 113, A-48) Se ha señalado, por ejemplo, que en la actualización del estudio de grupo Matanoski "que había cientos de SMRs computados en ese estudio y no es sorprendente que uno o dos o aún más serían hallados estadísticamente significativos aún cuando

de hecho no esté pasando algo." (Tr. 1/22/91, página 1444) además, se ha sugerido que OSHA ha ignorado los "resultados negativos claramente generales" de los estudios epidemiológicos. (Ex. 113, A-48)

OSHA está de acuerdo con la observación de que cuando se hace muchos análisis estadísticos en una base de datos, es posible que algunos resultados negativos puedan deberse al azar. Sin embargo, OSHA rechaza la crítica de que la Agencia se ha concentrado inapropiadamente sobre los resultados positivos y no ha considerado los resultados negativos. Es la opinión de OSHA que hay un patrón forzado de los resultados en los estudios epidemiológicos.

Más aún, una explicación razonable para el SMR elevado para los trabajadores de producción negros en la actualización del estudio de grupo Matanoski es que esta subserie de la población en la actualidad tuvo una fuerte exposición a BD. El apoyo a esta explicación puede hallarse en los resultados de estudio de higiene industrial de Fajen et al. (Ex. 34-4) En este caso, entonces, el riesgo de exceso de mortalidad puede ser concentrado en la pequeña subserie de trabajadores de otro modo saludables e inexpuestos que sería diluido cuando los análisis estén basados sobre el grupo entero que esté siendo estudiado. El único modo de observar el riesgo en la subserie más altamente expuesta sería analizar los datos por subgrupos de la población.

(viii) *Adecuación de las poblaciones de referencia seleccionadas.* OSHA también ha sido criticada por "ignorar el hecho de que la mayoría de los estudios epidemiológicos de los trabajadores expuestos a butadieno sólo usaron índices de mortalidad de cáncer para comparación con la mortalidad de los trabajadores." (Ex. 113, A-49) El significado de esta crítica está basado sobre la observación por Down de que el "uso de los índices de (mortalidad) local para (comparación) tendía a traer el SMR cerca de 100." (Ex. 17-33, p.14) Este hallazgo resulta de índices de cáncer a lo largo de la costa del Golfo de Texas, que son más altos que los índices nacionales. (Ex. 17-33) En otras palabras, se ha argumentado que los índices de comparación nacionales inflan artificialmente los SMRs, mientras que los índices locales proveen un cuadro más preciso de la experiencia de mortalidad de los trabajadores con exposición ocupacional a BD. (Ex. 113, A-50)

El Dr. Landrigan capturó la esencia de este asunto en su testimonio sobre interexamen:

Este es un debate perenne en epidemiología de sobre si el uso de índices de comparaciones locales o regionales o nacionales, y hay (sic) argumentos para los dos lados. (Tr. 1/15/91. página 154)

El presentó varios argumentos para usar los índices nacionales. Primero, los índices de mortalidad de los EEUU están basados sobre la población entera, de modo que son más estables. Segundo, los índices nacionales son más comúnmente usados, de modo que es más fácil comparar los resultados de los diferentes estudios.

De la otra mano, el argumento en favor del uso de los índices locales se centra sobre el hecho de que la gente en un área local puede ser verdaderamente diferente de la población total o las

poblaciones regionales. Así, comparar una subpoblación local con la población local entera puede proveer resultados más precisos. Sin embargo, la debilidad de este argumento fue resaltada por el Dr. Landrigan cuando dijo que:

*** si hay factores que actúen sobre la población local, tal como contaminación ambiental, que pueda elevar los índices en el área local, entonces teóricamente al menos, se puede argüir que la población local está sobrepereada, demasiado similar a la población de empleados y que el uso del grupo de comparación nacional actualmente da un mejor reflejo de la realidad. (Tr. 1/15/91, página 155)

De hecho, continuó señalando que las plantas de BD han sido identificadas por la Environmental Protection Agency (EPA), como contaminadores principales del ambiente local con BD. (Tr. 1/15/91, página 155)

OSHA reconoce que hay pros y contras a ambos enfoques de la selección de la población de referencia. Sin embargo, en el estudio por Delzell et al., los datos de mortalidad del subgrupo de el grupo de EEUU fueron analizados usando varios índices de poblaciones estatales, i.e., local, general e índices de la población general (Ex. 117-1) Según previamente establecido, hubo poca diferencia en el patrón de estos análisis. (Ex. 117-1, página 60) Además, el estudio de caso control integrado de Santos-Burgoa usó el grupo de comparación más apropiado de todos: Aquellos empleados en las mismas facilidades. (Ex. 23-109 y 34-4, Vol. III, H-4) Así, dados los datos disponibles en el expediente, OSHA es de la opinión de que no puede ignorar los hallazgos de exceso de mortalidad que están basados sobre los índices de comparación nacional.

(ix) *Sumario y conclusiones.* (a) *Sumario.* La Tabla V-4 listan los criterios que pueden ser usados para juzgar la presencia de una asociación causal entre la exposición ocupacional a BD y cáncer del sistema hematopoyético. Cuando los resultados de estudio epidemiológico son examinados de esta manera, hay fuerte evidencia de causalidad. Los datos llenan todos los criterios listados: Relación temporal; consistencia; fuerza de asociación; relación dosis-respuesta; especificidad de relación; admisibilidad biológica; y coherencia.

En su testimonio el perito epidemiólogo de OSHA estuvo de acuerdo en que hay "evidencia definitiva para el hecho de que la exposición ocupacional a 1,3-Butadieno puede causar cáncer humano de los órganos hematopoyético y linfáticos." (Tr. 1/15/91, página 133) El Dr. Weisenburger, perito de OSHA en hematopatología, también concluyó que "sería prudente tratar el BD como si fuera un carcinógeno humano." (Ex. 39, p.11)

Tabla V-4 Evidencia de que el 1,3-Butadieno es un carcinógeno humano

Criterio para causalidad	Cumplido por BD
Relación temporal.....	Si.
Consistencia.....	Si.
Relación dosis-respuesta.....	Si.
Especificidad de asociación.....	Si.
Admisibilidad biológica.....	Si.
Coherencia.....	Si.

(b) *Conclusión.* Sobre las bases del análisis precedente, OSHA concluye que hay fuerte evidencia de que la exposición de lugar de trabajo a BD presenta un riesgo aumentado de muerte debido a cánceres del sistema linfo hematopoyético. Los hallazgos epidemiológicos suplementan los hallazgos de los estudios animales que demuestran una dosis-respuesta para tumores múltiples y particularmente para linfomas en ratones expuestos a BD.

C. Efectos reproductores

Además de los efectos carcinogénicos establecidos de la exposición a BD, varios informes han llevado la preocupación sobre los efectos reproductores y desarrolladores potenciales de la exposición a BD. El término efectos reproductores se refiere a aquellos sobre los sistemas reproductores femenino y masculino y el término desarrollador se refiere a los efectos sobre el feto en desarrollo.

La toxicidad reproductora masculina es generalmente definida como la ocurrencia de efectos adversos sobre el sistema reproductor masculino que pudiera resultar de la exposición a agentes químicos, biológicos o físicos. La toxicidad puede ser expresada como alteraciones a los órganos reproductores masculinos y/o el sistema endocrino asociado. Por ejemplo, las exposiciones tóxicas pueden interferir con la espermatogénesis (la producción de esperma), resultando en efectos adversos sobre el número, morfología o función del esperma. Esto puede afectar adversamente la fertilidad.

Los machos humanos producen esperma desde la pubertad por el resto de la vida y así el riesgo de espermatogénesis alterada es de preocupación para la toda la vida adulta del hombre.

La toxicidad reproductora femenina es generalmente definida como la ocurrencia de efectos adversos sobre el sistema reproductor femenino que pudieran resultar de la exposición a agentes químicos, biológicos o físicos. Esto incluye efectos adversos en el comportamiento sexual, el comienzo de la pubertad, ovulación, ciclo menstrual, fertilidad, gestación, partos (nacimiento del feto), lactancia o envejecimiento reproductor prematuro.

La toxicidad desarrolladora está definida como efectos adversos en el organismo en desarrollo que pudiera resultar de la exposición a antes de la concepción (cualquiera de los padres), durante el

desarrollo prenatal o postnatalmente al tiempo de la maduración sexual. Los efectos desarrolladores inducidos por la exposición antes de la concepción pueden ocurrir, por ejemplo, cuando las mutaciones son químicamente inducidas en el esperma. Si el esperma mutado fertiliza un óvulo, los efectos desarrolladores adversos pueden ser manifestados en los fetos en desarrollo. Las mutaciones también pueden ser inducidas en los óvulos. Las principales mutaciones de toxicidad del desarrollo incluyen la muerte del feto en desarrollo, anormalidad estructural, crecimiento alterado y deficiencia funcional.

Para determinar si una condición de exposición presenta un riesgo reproductor o desarrollador, hay dos categorías de estudios de investigación sobre los cuales basarse: Epidemiológicos, o estudios humanos, y toxicológicos, o estudios experimentales de los animales expuestos u otros sistemas biológicos.

Muchos resultados, tales como la pérdida embrionaria temprana o el aborto espontáneo no son fácilmente detectables en las poblaciones humanas. Más aún, algunos efectos adversos pueden ser muy raros y requieren poblaciones de estudio muy grandes, para tener el poder estadístico adecuado para detectar un efecto, si de hecho hay uno presente. Con frecuencia, estas poblaciones no están disponibles para estudio. Además, hay muchos resultados que pueden ser factiblemente medidos en humanos, según comparado a animales de laboratorio. No hay estudios humanos disponibles para tratar los efectos reproductores y desarrolladores de la exposición a BD a los trabajadores. Así, la evidencia sobre la toxicidad reproductora y desarrolladora del BD viene de los estudios toxicológicos realizados usando principalmente ratones.

Los estudios con animales han resultado útiles para estudiar los resultados reproductores/desarrolladores para predecir el riesgo en humanos. Una ventaja muy importante del enfoque toxicológico es la capacidad del experimentador para cuantificar completamente la concentración y condiciones de la exposición. Aunque la extrapolación de los riesgos humanos sobre una base cuantitativa está aceptada, la extrapolación cuantitativa de los resultados de estudio es más compleja. Esto incluye los efectos adversos en el comportamiento sexual, el comienzo de la pubertad, ovulación, ciclo menstrual, fertilidad, gestación, parto (nacimiento del feto), lactancia o envejecimiento reproductor prematuro (envejecimiento).

La toxicidad desarrolladora está definida como efectos adversos sobre el organismo en desarrollo que pudiera resultar de la exposición antes de la concepción (cualquiera de los padres), durante el desarrollo prenatal, o postnatalmente al tiempo de la maduración sexual. Los efectos desarrolladores inducidos por la exposición antes de la concepción pueden ocurrir, por ejemplo, cuando las mutaciones son químicamente inducidas en el esperma. Si el esperma mutado fertiliza el óvulo, los efectos desarrolladores adversos pueden manifestarse en los fetos en desarrollo. Las mutaciones también pueden ser inducidas en los óvulos. Las principales manifestaciones del desarrollo de toxicidad incluyen la muerte del feto en desarrollo, la anormalidad estructural, el crecimiento alterado y la deficiencia funcional.

Para determinar si una condición de exposición presenta un riesgo de desarrollo o reproductor, hay dos categorías de estudios de investigación sobre los cuales basarse: Epidemiológicos o estudios de humanos y toxicológicos, o estudios experimentales de animales expuestos u otros sistemas biológicos.

Muchos resultados, tales como la pérdida embrionaria temprana o los abortos espontáneos no son necesariamente detectables en poblaciones humanas. Más aún, algunos efectos adversos pueden ser muy raros y requerir poblaciones de estudio muy grandes para tener el poder estadístico adecuado para detectar un efecto, si en efecto estuviera presente. Con frecuencia, estas poblaciones no están disponibles para estudio. Además, hay muy pocos resultados que puedan ser factiblemente medidos en humanos, comparado con los animales de laboratorio. Por ejemplo, la pérdida embrionaria temprana es difícil de medir en el estudio de humanos, pero puede ser medida en animales experimentales. No hay estudios de humanos disponibles para tratar los efectos reproductores y del desarrollo de la exposición a BD de los trabajadores. Así, la evidencia sobre la toxicidad reproductora y del desarrollo del BD viene de los estudios toxicológicos realizados usando principalmente ratones.

Los estudios con animales fueron útiles para estudiar los resultados reproductores y desarrolladores para predecir los riesgos humanos. Una ventaja importante al enfoque toxicológico es la capacidad del experimentador de cuantificar completamente la concentración y condiciones de la exposición. Aunque la extrapolación del riesgo a humanos sobre bases cualitativas está aceptada, la extrapolación cuantitativa de los resultados de estudio es más compleja.

En su testimonio, el perito de OSHA, Dr. Marvin Legator, un toxicólogo genético internacionalmente reconocido de la University of Texas Medical Branch en Galveston, advirtió que al evaluar el riesgo "los humanos en general han resultado ser mucho más sensibles que los animales * * * a agentes caracterizados como tóxicos desarrolladores." (Ex. 72) También señaló "de los 21 agentes considerados ser directamente toxinas desarrolladoras humana en 19 * * * se ha mostrado que los humanos son más sensibles que los animales * * * " También señaló que la posibilidad de los subgrupos de la población humana puede ser aún más altamente sensible que la población promedio.

OSHA cree que los estudios de inhalación con animales diseñados para determinar el efecto del BD sobre la reproducción y el desarrollo de estos animales indicó que el BD causa efectos adversos sobre los sistemas reproductores de los animales machos y hembras y produce efectos desarrolladores adversos. Estos estudios están brevemente resumidos y discutidos a continuación.

Toxicidad a los órganos reproductores.

En el primer bioensayo de NTP, se observó una incidencia aumentada de atrofia testicular en los ratones machos expuestos a concentraciones atmosféricas de BD de 625 ppm. (Ex. 23-1) En ratones hembra, se observó una incidencia aumentada de atrofia ovárica a 625 y 1,250 ppm. Estos

efectos adversos fueron confirmados en informes del segundo estudio de NTP, que usó concentraciones más bajas de exposición. Este último bioensayo vitalicio expuso a los ratones machos y hembras B3C6F1 a 0, 6.25, 20, 62.5, 200 y 625 ppm de BD. (Ex. 114, página 115) Véase la Tabla V-5. La atrofia testicular en machos fue significativamente aumentada en la dosis más alta probada, 625 ppm, y se observó pérdida de peso testicular de exposiciones de 200 ppm de BD. (Ex. 96) Estos últimos datos no están mostrados en la Tabla. En los ratones hembras, al sacrificio terminal, 103 semanas, la atrofia ovárica fue significativamente aumentada en todos los niveles de exposición, incluyendo la dosis más baja probada, 6.25 ppm, comparado con los controles. La evidencia de toxicidad ovárica también fue vista entre los sacrificios durante el estudio, pero en estos casos fue el resultado de más altos niveles de exposición. Después de 65 semanas de exposición, 90% de los ratones expuestos a 62.5 ppm experimentaron atrofia ovárica.

Tabla V-5 Atrofia ovárica y testicular en ratones expuestos a BD

Lesión	Semanas de exposición	Concentración de exposición (ppm)					
		0	6,25	20	62,5	200	62
Incidencia (%)							
Atrofia testicular	4,06510e+13	0/10(0) 0/10(0) 1/50(2) 0/10(0) 0/10(0)	NE NE 3/50(6) NE 0/10(0)	NE NE 4/50(8) NE 1/10(10)	NE NE 2/48(4) 0/10(0) 9/19(90)	0/10(0) 0/10(0) 6/49(12) 9/10(90) 7/10(70)	6/10(60) 4/7(57) 53/72(74) 8/8(100) 2/2(100)
Atrofia ovárica		4/49(8)	19/49(39)	32/48(67)	42/50(84)	43/50(86)	69/79(87)

NE, no examinados microscópicamente

Fuente: Ex. 114.

Se recibió comentario extenso sobre la atrofia ovárica inducida por BD de la Dra. Mildred Christian, una toxicóloga que ofreció testimonio de parte de la Chemical Manufacturers Association. Ella cuestionó la relevancia de usar los datos de los estudios con ratones para extrapolar los riesgos de atrofia ovárica a humanos, porque la mayor parte de la evidencia fue observada entre animales que fueron sacrificados después de completarse la vida reproductora de la especie y sólo después de prolongada exposición a 6.25 ppm y 20 ppm. (Ex. 118-13, Art 3, p.4) De la otra mano, los Drs. Melnick y Huff, toxicólogos del National Institute of Environmental Health Sciences declaró que: "Aunque la atrofia ovárica en el grupo de 6.25 ppm no fue observado hasta tarde en el estudio, cuando probablemente existía la senectud reproductora, los datos de dosis-respuesta claramente establecen el ovario como un órgano blanco de la toxicidad del 1,3 butadieno en concentraciones tan bajas como 6.25 ppm, la concentración más baja estudiada." (Ex. 114, p.116) Además, debe señalarse que una elevada incidencia de atrofia ovárica fue observada en períodos de sacrificio intermedios de ratones hembras expuestos a 20 ppm que tuvieron lugar en el período de 65 semanas de exposición, un tiempo antes de las edades donde se esperaba que ocurriera la senectud. NIOSH también aceptó el punto de vista del Dr. Melnick de que los ratones expuestos a 6.25 ppm de BD demostraron atrofia ovárica. (Ex. 32-35) OSHA sigue preocupada por la atrofia ovárica demostrada a bajos niveles de exposición en el

estudio NTP. Así, OSHA concluye que la exposición a niveles relativamente bajos de BD resultaron en la inducción de atrofia ovárica en ratones.

Estudio de morfología de cabeza de esperma

Los investigadores de NTP/Battelle también describieron hallazgos de morfología de cabeza de esperma usando ratones B6C3F₁ expuestos según descrito en el estudio letal dominante descrito mencionado a continuación, e.g., exposiciones a 200, 1000 y 5000 ppm de BD. Los ratones fueron sacrificados en la quinta semana postexposición y examinados para lesiones mayores del sistema reproductor. (Ex. 23-75) Los autores del estudio seleccionaron este intervalo como que tenía mayor probabilidad de detectar anomalías del esperma. Las suspensiones espermáticas epididimales fueron examinadas para morfología. El porcentaje de cabezas de esperma morfológicamente anormales fue significativamente aumentado en los ratones expuestos a 1,000 ppm y 5,000ppm, pero no para los expuestos a 200 ppm. Los autores del estudio concluyeron que "estas diferencias significativas en los porcentajes de anomalías entre los ratones de control y los machos expuestos a 1000 y 5000 ppm [BD] indicaron que espermatogonia tardía o espermátocitos tempranos eran sensibles a estos químicos." (Ex. 23-75, p.16)

Al revisar este estudio, la Dra. Mildred Christian declaró que estos resultados no estaban necesariamente correlacionados con las anomalías desarrolladoras o la fertilidad reducida y son "de naturaleza reversible" y que las diferencias observadas son "biológicamente insignificantes." (Ex. 76, página 14) En sus submisiones, el Departamento de Servicios de Salud de California dijo: "No puede hacerse una conclusión en relación a las consecuencias reproductoras de estas anomalías de este estudio." (Ex. 32-168) Al revisar los comentarios de la Dra. Christian, OSHA está de acuerdo en que la observación de un exceso significativo de anomalías de cabezas de esperma como resultado de la exposición a BD no está necesariamente correlacionado con el desarrollo de fetos anormales o fertilidad reducida; sin embargo, el estudio Anderson, el cual no evaluó la anomalía fetal ni la fertilidad reducida, demostró un exceso significativo de anomalía fetal y mortalidad fetal temprana y tardía como resultado de la exposición de los ratones machos a BD. (Ex. 117-1, Página 171) Estas observaciones de mortalidad fetal pueden ocurrir solamente como resultado de un efecto adverso sobre el esperma. En respuesta al comentario de la Dra. Christian de que la anomalía de cabeza de esperma observada en el estudio es reversible, la reversibilidad dependería del cese de la exposición. Ya que los trabajadores pueden estar expuestos a BD diariamente, el significado de la reversibilidad puede ser discutible.

Toxicidad desarrolladora

Estudios Letales Dominantes

Un estudio letal dominante fue conducido por Battelle/NTP para evaluar los efectos de exposición de cinco días de ratones CD-1 machos a concentraciones de BD atmosférico de 0, 200, 1,000 y 5,000 ppm de BD por seis horas al día sobre la capacidad reproductora de los machos expuestos

durante un período de postexposición de los machos expuestos. (Ex. 23-74) Si estaban presentes, los efectos letales dominantes están expresados ya sea como una disminución en la incidencia de muerte intrauterina, o ambos en las hembras apareadas con los machos expuestos. La letalidad dominante se piensa que surja de las mutaciones letales en la línea de células germinales que están predominantemente expresadas mediante la mortalidad de la prole. En este estudio, la única evidencia de toxicidad al ratón macho adulto fue transitoria y ocurrió durante un período de 20 a 30 minutos siguiente a la exposición a 5000 ppm. Los machos fueron luego apareados a una hembra distinta semanalmente por ocho semanas. Después de 12 días, se mató a las hembras y se las examinó para el status reproductor. Los úteros fueron examinados para número, posición y status de implantación. Las hembras apareadas a los machos expuestos a BD durante las primeras dos semanas postexposición fueron descritas como con mayor probabilidad que los animales de control de tener números aumentados de implantaciones muertas por preñez.

Para la semana uno, el porcentaje de implantaciones muertas en las camadas engendradas por los machos expuestos a 1,000 ppm fue significativamente más alta que los controles. Hubo aumentos menores a 200 ppm y 1000 ppm que no fueron estadísticamente significativos. El porcentaje de las hembras con dos o más implantaciones muertas fue significativamente más alto que el valor de control para todos los tres grupos expuestos. Para la semana dos, los números de implantaciones muertas por preñez en las camadas engendradas por los machos expuestos a 200 ppm y 1000 ppm también estuvieron significativamente aumentadas, pero no para aquellos expuestos a 5000 ppm. No se observó aumentos significativos en los puntos finales evaluados en las semanas tres a la ocho. Estos resultados sugieren a los autores que las células más maduras (espermatozoides y espermáticas), pueden ser adversamente alteradas por la exposición a BD. (Ex. 23-74)

El Departamento de Servicios de Salud del estado de California concluyó que el estudio antes mencionado no mostraba efectos adversos de la exposición BD, con la posible excepción del aumento en muerte intrauterina vista como resultado de las exposiciones de los machos a 1000 ppm de BD. (Ex. 32-16) Ya que los valores para el grupo de exposición de 5000 ppm no fueron significativamente elevadas para este mismo período de seguimiento, el Departamento de Salud pensó que el significado biológico de los resultados de la exposición a 1000 ppm eran cuestionables. (Ex. 32-16) Ya que los valores del grupo de exposición a 5000ppm no estaban significativamente elevada para este mismo período de seguimiento, el California Department of Health pensó que el significado biológico de los resultados de la exposición a 1000 ppm era cuestionable. (Ex. 32-16) De la otra mano, el Dr. Marvin Legator recalcó la baja sensibilidad del ensayo letal dominante el cual, pensó él, se debía a la letalidad de punto final. Expresó la opinión de que los estudios eran "consistentes con un efecto sobre las células germinales maduras." (Ex. 72) El pensó que ya que había un efecto observable en este ensayo relativamente insensitivo, que sólo se observaba la "punta del iceberg" y que "el daño genético transmisible, desplegado en un espectro de resultados anormales puede ser anticipado en concentraciones (de BD) bajo aquellas identificadas en el procedimiento de ensayo letal dominante." (Ex. 72, p.17)

El efecto letal dominante de la exposición a BD fue más recientemente confirmado por Anderson et al. en 1993. (Ex. 117-1, página 171) Estudiaron ratones CD-1 usando un diseño de estudio algo modificado. Se usó dos regímenes de exposición. En el primero, "estudio agudo" los ratones machos fueron expuestos a 0 (n=25), 1250 (n=25), o 6250 (n=50) ppm BD por seis horas solamente. Cinco días más tarde fueron enjaulados con dos hembras no expuestas. Se permitió que una hembra pariera su camada y se mató a la otra a los 17 días de gestación y se examinó el número de fetos vivos, número de muertes tempranas y tardías postimplantación y el tipo de cualquier deformidad mayor. Los autores declararon que el sacrificio el 17mo día (en vez de los 12 a 15 días regulares), permitió el examen de los embriones casi a término para supervivencia y anormalidades. El número medio de los implantes por hembra fue reducido comparado con los controles en ambas concentraciones de BD, pero fue estadísticamente significativo sólo a 1250 ppm. Ninguna pérdida postimplante ni anomalía fetal estuvo significativamente aumentada en ninguna concentración. Los autores concluyeron que "una única exposición aguda de seis horas a butadieno era insuficiente para obtener un efecto letal." (Ex. 117-1, página 171)

En la segunda fase del estudio, el "estudio subcrónico", se expuso ratones CD-1 a 0 (n=25), 12.5 (n=25), 12.5 (n=25) o 1250 (n=50) ppm BD por seis horas por día, cinco días a la semana, por 10 semanas. Luego fueron apareados. La exposición más alta a 1250 ppm de BD resultó en números significativamente reducidos de implantaciones y en números significativamente aumentados de mutaciones letales dominantes expresadas como muertes tanto tempranas como tardías. Véase la Tabla V-6. Las mutaciones no letales expresadas como anormalidades de nacimiento fueron observadas en los fetos vivos (3/312; 1 hidrocefalia y 2 enanos)

La exposición más baja (12.5 ppm), no resultó en disminuciones en el número total de implantes, ni en el de muertes tempranas; sin embargo, las frecuencias de las muertes tardías y anormalidades fetales (7/282; 3 exencefalias en una camada y una en otra, dos enanos y uno con sangre en el saco amniótico) fueron significativamente aumentadas.

Los autores pensaron que su hallazgo de muertes tardías aumentadas y anormalidades fetales en una exposición baja subcrónica de 12.5 ppm fue el principal nuevo hallazgo del estudio. Ellos señalaron estos efectos adversos a la salud fueron aumentados de dos a tres veces durante los controles históricos. Al evaluar estos últimos dos estudios, OSHA señala que aunque no había efecto demostrable sobre la letalidad dominante como un resultado de una exposición única a 1250 ppm de BD, la exposición subcrónica a 12.5 ppm, la más baja dosis probada, resultó en la inducción de mutaciones letales dominantes y quizá mutaciones no letales. (Ex. 117-1, p.171) OSHA tiene algunas reservas sobre si las anormalidades fetales observadas en el estudio "subcrónico" de

Anderson et al. fueron actualmente causadas por mutaciones no letales o por algunas mutaciones no letales o por otros mecanismos porque fueron observados en sólo unas cuantas de las camadas producidas por el ratón. (Ex. 117-1, p.171)

Tabla V-6.- Efecto del BD sobre los resultados reproductores en ratones CD-1

	Implantaciones		Muertes tempranas		Muertes tardías		Muertes tardías, fetos muertos inclusive		Fetos anormales	
	Núm.	Media	Núm.	Media	Núm.	Media	Núm.	Media	Núm.	Media
Control.....	3e+08	12.09±1.276	131687	0.050±0.0597	76	0.23 ^{***} ±0.038	287	0.007±0.222	0	0.024 [*] ±0.062
12.5.....		12.75±2.507		0.053±0.0581		0.014 ^{***} ±0.0324		0.026±0.0424	7	0.011 ^{***} ±0.043
1250 ppm.....		10.68 ^{***} ±3.103		0.204 ^{***} ±0.161				0.016±0.339	3	s

* Significativamente diferente del control en: *p<0.05; *** p<0.01; **** p<0.001 (mediante análisis de variación y prueba de menor significado sobre los datos de transformación "arc-sine")

^a Por implantación

^b Cuatro exencefalas (tres en una camada), dos enanos (<70% y 60% del peso medio de cuerpo de los otros de la camada; total de tamaños de camada camada 7 y 9, respectivamente un feto con sangre en el saco amniótico, pero ninguna deformidad mayor visible (significado de la diferencia no alterado si se excluye este feto).

^c Una hidrocefalia, dos enanos (71% y 75% del peso medio de cuerpo en otros de la camada; total de tamaños de camada; 2 y 11, respectivamente).

Adler et al. también llevó a cabo una prueba letal dominante (Ex. 126) Macho (102/E1XC3H/E1)F₁ ratones machos fueron expuestos a 0 y 1300 ppm de BD. Fueron apareados cuatro horas después de la exposición después de terminar la exposición con hembras vírgenes no tratadas. Las hembras fueron examinadas para la presencia tapón vaginal cada mañana. Las hembras tapadas fueron cambiadas por otras. El apareamiento continuó por cuatro semanas consecutivas. En los días 14 y 16 de la preñez se mató a las hembras y el contenido de los úteros fue evaluado para los implantes vivos y muertos. La exposición de los ratones machos a 1300 ppm BD causó un aumento de implantes muertos durante la primera a la tercera semana de apareamiento después de cinco días de exposición. El índice de implantación muerta fue significativamente diferente de los controles concurrentes, sólo durante la segunda semana de apareamiento. Adler et al. concluyó que las mutaciones letales dominantes fueron inducidas por el BD en los espermatozoides y las espermáticas de etapa tardía y que estos hallazgos confirmaron los resultados del estudio de Battelle/NTP, que mostró efectos sobre las mismas etapas de desarrollo del esperma. (Ex. 23-74) Los autores fueron de la opinión de que el BD puede inducir translocaciones heredables de estas etapas de las células germinales.

El estudio reproductor más temprano informado sobre BD fue conducido por Carpenter et al. en 1944. (Ex. 23-64) En este estudio, las ratas hembras y machos fueron expuestos mediante inhalación a 600, 2,300 o 6,700 ppm BD, 7.5 horas al día, seis días a la semana por un período de ocho meses. Aunque este estudio no estaba específicamente diseñado como un estudio reproductor, la fertilidad y el número de la progenie fue registrado. No se señaló efectos significativos debidos a la exposición a BD para el número de camadas por animal hembra, ni para el número de crías en la camada.

En el estudio Hazelton ratas Sprague-Dawley (SD) fueron expuestas mediante inhalación a 0, 200, 1,000 o 8,000 ppm de BD en los días 6 al 15 de la gestación. (Ex. 2-32) Hubo efectos relacionados con dosis sobre el aumento de peso materno, el peso medio fetal y la longitud de la corona a los cuartos traseros. La pérdida postimplante fue ligeramente más alta que en todos los grupos expuestos a BD. Además, hubo aumentos significativos en hematomas en las crías en los grupos de exposición a 200 y 1000 ppm. En el grupo de exposición de 8,000 ppm, un número significativamente aumentado de crías tenían opacidades del lente y había un número aumentado

de opacidades por animal. De acuerdo con los autores, los grupos de exposición más altos también tenían números significativamente aumentados de fetos con variaciones esqueléticas, una alta incidencia de centros torácicos bipartitas, incidencia elevada de osificación incompleta del esternón, incidencia más alta de osificación irregular de las costillas y "otras anomalías del cráneo, la espina, huesos largos y costillas." Los autores concluyeron que la respuesta fetal no fue indicio de un efecto teratogénico, sino el resultado de toxicidad materna.

En el estudio Battelle/NTP, las ratas Sprague-Dawley (SD) preñadas y las ratonas suizas preñadas fueron expuestas a 0, 40, 200 o 1,000 ppm de BD por seis horas por día desde el día sexto al 15to de la gestación. (Ex. 23-72) Los animales fueron sacrificados y examinados un día antes del parto esperado. En las ratas, se notó poco efecto: en el grupo de exposición a 1,000 ppm sólo hubo evidencia de toxicidad materna, i.e., ganancias de peso corporal deprimidas durante los primeros cinco días de exposición. No se observó evidencia de toxicidad del desarrollo en las ratas SD evaluadas en el estudio, e.g., el número de fetos vivos por camada y el número de muertes intrauterinas estaban dentro de los límites normales.

En el ratón, la exposición a las concentraciones antes mencionadas no resultaron en una toxicidad materna significativa, con la excepción de la reducción en la ganancia de peso extragestral para las hembras expuestas a 200 y 1000 ppm de BD. En los ratones hembras hubo una significativa depresión del peso del cuerpo fetal sólo en los niveles de exposición de 200 y 1,000 ppm. El peso de cuerpo fetal para las crías machos fue reducido en todas las concentraciones de exposición, incluyendo el nivel de exposición de 40 ppm, aunque la evidencia de toxicidad materna no fue observada en esta concentración de exposición. No se señaló diferencias significativas en la incidencia de deformidades entre los grupos. Sin embargo, la incidencia de costillas supernumerarias y osificación reducida del esternón embrionario fue significativamente aumentada en las camadas de ratones expuestos a 200 y 1,000 ppm de BD.

Al revisar estos datos, los Drs. Melnick y Huff señalaron que ya que la ganancia de peso del cuerpo materno fue reducida en los niveles de exposición de 200 y 1000 ppm y los pesos corporales de los fetos machos fueron reducidos en los niveles de exposición de 40, 200 y 1000 "el feto macho es más susceptible que la hembra al 1,3 butadieno inhalado." (Ex. 114, página 116) Declararon además que "los resultados del estudio en ratones revela que un efecto tóxico del 1,3 butadieno era manifestado en el organismo en desarrollo en ausencia de toxicidad materna." Sobre las bases de este estudio, los autores concluyeron que el "1,3-butadieno no parece ser teratogénico en las ratas ni en los ratones, pero hay algún indicio de fetotoxicidad en el ratón." (Ex. 23-72)

De la otra mano, la Dra. Mildred Christian fue de la opinión de que la disminución significativa en la ganancia de peso del cuerpo fetal en los machos no fue un efecto selectivo del BD sobre el concepto, sino más bien un resultado de los análisis estadísticos usados, los cuales ella consideró inapropiados. (Ex. 118-13, Att. 3, página 6) También fue de la opinión de que las camadas más grandes en el grupo de exposición a 40 ppm según comparado con el grupo de control contribuyó al hallazgo estadístico. La Dra. Christian, sin embargo, no presentó información

especifica alguna sobre el tipo de análisis usado para las pruebas estadísticas que ella pensó que hacían los resultados inapropiados. En general, se esperaría que la evaluación de los datos de los tamaños de camadas mayores darían mayor confianza en los hallazgos estadísticos.

Al revisar el mismo estudio, el estado de California, Departamento de Servicios de Salud, fue más cauto. Declaró que: "La incidencia aumentada de la osificación reducida y las reducciones en peso fetal en ausencia de toxicidad materna aparente en los grupos de 40 y 200 ppm es evidencia de fetotoxicidad * * * en los ratones suizos (CD-1)." Después de revisar los resultados del estudio y los argumentos sobre el estudio, OSHA concluyó que el estudio NTP provee evidencia de fetotoxicidad en el ratón. (Ex. 23-72)

Prueba de mancha de ratón

Adler et al. (1994), condujo una prueba de mancha en ratones. (Ex. 126) La prueba de mancha es un método *in vivo* para detectar mutaciones de células somáticas. Una mutación en un melanoblasto es detectada como una mancha de color en la piel de otro modo negra de progeñe. Las hembras preñadas fueron expuestas a 0 o 500 ppm de BD por seis horas por día en los días 8, 9, 10, 11 y 12 de la preñez. Se les permitió llegar a término y destetar a las crías. Las crías fueron inspeccionadas para manchas de color en la piel a las edades de dos y tres semanas. Las anomalías mayores también fueron registradas. La exposición a una concentración de 500 ppm no causó embriotoxicidad, ni se observó anomalías mayores. La exposición a BD, sin embargo, aumentó significativamente la frecuencia de las manchas de color en la piel de las crías. Este estudio demuestra que la exposición a BD es capaz de causar mutaciones de células somáticas transplacentalmente inducida que puede resultar en un efecto teratogénico en ratones.

Sumario del efecto reproductor y del desarrollo

OSHA ha limitado su discusión sobre los riesgos reproductores y del desarrollo a una evaluación cualitativa de los datos. Este enfoque fue escogido porque no se presentó un modelo matemático generalmente aceptado para estimar el riesgo reproductor/desarrollador sobre una base cuantitativa durante la reglamentación. Por ejemplo, el panel CMA Butadiene estuvo en desacuerdo con los hallazgos de OSHA en la propuesta en relación al potencial de riesgos reproductores y desarrolladores presentados por la exposición a BD usando un enfoque de factor incierto. (Veáse Ex. 112) Ellos citaron la conclusión de la Dra. Christian de que el ratón posee una "sensitividad especial" al BD y no debe usarse como un modelo sobre el cual basar los estimados de riesgo.

La agencia ha determinado, sin embargo, que los estudios en animales, tomados como un entero, ofrecen evidencia cualitativa persuasiva de que la exposición a BD puede afectar adversamente a la reproducción en ambos roedores machos y hembras. La Agencia también señala que el BD es mutagénico en las células somáticas y germinales. (Ex. 23-71; Ex. 114; Ex.126)

Alguna evidencia de toxicidad materna y desarrolladora fue vista en las ratas expuestas a BD, pero las concentraciones usadas fueron mucho más altas que aquellas que obtienen una respuesta del

ratón. (Ex. 118-13, Att. 3, página 2) En ratones, la evidencia de fetotoxicidad fue observada en la presencia o ausencia de toxicidad materna, esta última evidencia provista por la disminución del peso de cuerpo fetal en los ratones machos cuyas madres fueron expuestas a 40 ppm de BD, la dosis más baja probada en el estudio. Además, se observó un efecto teratogénico en ratones (prueba de mancha de color en la piel), como resultado de una mutación de célula somática inducida transplacentalmente.

OSHA también está preocupada sobre la observación de un exceso significativo de anomalías de cabezas de esperma como resultado de la exposición a BD, aunque esta expresión de toxicidad no está necesariamente correlacionada con el desarrollo de fetos anormales o de fertilidad reducida. El estudio Anderson, que evaluó la fertilidad reducida y la anomalía fetal, demostraron un exceso significativo de mortalidad fetal temprana y tardía y quizá anomalía fetal como resultado exposición de BD a ratones machos. (Ex. 117-1, Página 171) Estas observaciones podrían solamente ocurrir como resultado de un efecto adverso sobre el esperma. Dos estudios adicionales también proveen evidencia de la letalidad dominante como resultado de la exposición de los machos a BD. (Ex. 23-74; Ex. 126) La observación de las células germinales está apoyada por la evidencia adicional de genotoxicidad en células somáticas, tal como está demostrado por los resultados positivos en las pruebas de micronúcleo y en la prueba de mancha de ratón. (Ex. 126)

Algunos de los efectos adversos relacionados a la toxicidad reproductora y desarrolladora en el ratón, e.g., atrofia ovárica, atrofia testicular, peso testicular reducido, cabezas de esperma anormales, efectos letales dominantes, fueron reconocidos por la Dra. Christian, pero instó a la Agencia a confiar sobre estos hallazgos debido a los resultados de estudio negativos en otras especies, o debido a que los hallazgos positivos en otras especies requería niveles de exposición mucho más altos. (Ex. 118-13, Att. 3, p.1)

Por ejemplo, un perito de CMA ha argumentado que el diepóxido es responsable de la atrofia ovárica observada en relación a la exposición a bajo nivel de BD (6.25 ppm). (Ex. 118-13, Att.3) Sin embargo, el monoepóxido también puede representar un papel en la atrofia ovárica y la evidencia indica que los humanos pueden formar el monoepóxido de BD y que los humanos pueden tener enzimas presentes que pudieran causar la conversión a diepóxido. Por lo tanto, sobre bases cualitativas, la observación de atrofia ovárica en el ratón es significativa según el punto de vista de OSHA. Además, los factores metabólicos relacionados con la atrofia testicular, esperma deformada y mutaciones letales dominantes en el ratón no son conocidos. (Véase la sección sobre los estudios metabólicos *in vitro*.) Estas observaciones apoyan además los hallazgos en ratones como significativos para humanos sobre una base cuantitativa. La prueba de mancha de ratón que demuestra una mutación de célula somática que lleva a un efecto teratogénico inconsistente con los datos que muestran la capacidad del BD para causar efectos adversos sobre los cromosomas y las mutaciones *hprt* en humanos expuestos a BD.

OSHA también señala que los estudios de los trabajadores expuestos a bajas concentraciones de BD demostraron un exceso significativo de rotura cromosomal y la incapacidad de reparar daño

al ADN. Así, la exposición a BD parece ser capaz de inducir daño genético en humanos como resultado de exposición de bajo nivel. Por lo tanto, los estudios de ratón que demostraron daño genético en humanos como resultado de la exposición de bajo nivel. Por lo tanto, los estudios de ratón que demuestran daño genético (mutaciones), en las células somáticas y gérminales parece ser mejor modelo sobre las bases cualitativas que la rata para predecir estos efectos adversos en humanos.

D. Otros estudios relevantes

1. Riesgos agudos

A muy altas concentraciones, el BD produce narcosis con depresión del sistema nervioso central y parálisis respiratoria. (Ex. 2-11) Los valores LC_{50} (la concentración que produce la muerte en 50% de los animales expuestos), fueron informados ser 122,170 ppm (12.2% v/v), en ratones expuestos por cuatro horas. (Ex. 2-11, 23-91) Estas concentraciones presentarían un riesgo de explosión, limitando así la probabilidad de que los humanos arriesguen cualquier explosión tal excepto en situaciones de emergencia extrema. Se ha informado valores LD_{50} orales (dosis oral que resulta en la muerte de 50% de los animales) de 5.5 g/kg de peso de cuerpo para ratas y 3.2 g/kg de peso de cuerpo para ratones. (Ex. 23-31) Estos efectos letales ocurren a dosis tan altas que el BD no sería considerado "tóxico" para propósitos del Apéndice A de la Norma de Comunicación de Riesgos de OSHA (29 CFR 1910.1200), el cual describe un esquema de clasificación para la toxicidad aguda basada sobre datos de letalidad.

En concentraciones algo sobre el nivel de exposición permisible previo de 1,000 ppm, el BD es un irritante sensorial. Las concentraciones de varios miles de ppm se informó que causan irritación a la piel, ojos y garganta. (Ex. 23-64, 23-94) Dos sujetos humanos expuestos a BD por ocho horas a 8,000 ppm informaron irritación de los ojos, visión empañada, tos y mareos. (Ex. 23-64)

2. Efectos sistémicos

En el preámbulo a la propuesta, OSHA revisó la literatura para discernir los efectos sistémicos de la exposición a BD. (55 FR 32736 at 32755) OSHA discutió una revisión de IARC que examinaba brevemente varios estudios de la antigua Unión Soviética. En estos estudios, varios efectos adversos, tales como desórdenes hematológicos, agrandamiento del hígado y enfermedad hepática y del conducto biliar, disfunciones renales, laringotraqueitis, irritación del tracto respiratorio superior, conjuntivitis, gastritis, varios desórdenes de la piel y una variedad de síntomas neurasténicos, fueron adscritos a la exposición ocupacional a BD. (Ex. 23-31) OSHA y IARC han hallados que estos estudios son de uso limitado principalmente debido a su falta de información sobre exposición. Excepto para los efectos de irritación sensorial y los cambios hematológicos, la evidencia de los estudios de otros grupos expuestos ha fallado en confirmar estas informaciones.

Melnick y Huff resume los efectos no neoplásicos observados de la exposición a BD en los bioensayos de ratones NTP I y NTP II. Ellos listaron los siguientes efectos asociados con la exposición de ratones B6C3F¹ a BD por seis horas al día por cinco días a la semana por hasta 65 semanas:

* * * la hiperplasia epitelial del "forestomach", hiperplasia endotelial del corazón, hiperplasia epitelial alveolar, necrosis hepatocelular, atrofia testicular, atrofia ovárica y lesiones tóxicas en el tejido nasal (inflamación crónica, fibrosis, metaplasia ososa y cartilaginosa y atrofia del epitelio olfatorio). (Ex. 114, p. 114)

Ellos señalaron que las lesiones nasales se vieron sólo en el grupo de ratones machos expuestos a 1,250 ppm de BD y que no se observó tumores en este sitio. Además, Melnick y Huff sugirieron que algunas lesiones proliferadoras observadas en el bioensayo pudieran representar cambios pre-neoplástico.

Los hallazgos de atrofia testicular y ovárico están discutidos más completamente en la sección de Efectos Reproductores de este preámbulo.

La nefropatía, o degeneración de los riñones, fue el más común de los efectos no carcinogénicos informados para las ratas machos en el estudio Hazelton Laboratory Europe (HLE) en el cual las ratas estaban expuestas a 1000 o 8000 ppm de BD por seis horas, cinco días por semana por hasta dos años. La nefropatía fue una de las principales causas de muerte para los machos de alta dosis. (Ex. 2-31, 23-84) La incidencia combinada de nefropatía marcada o combinada fue significativamente elevada en el grupo de alta dosis sobre la incidencia en el grupo de baja dosis y sobre la incidencia en los controles ($p < .001$). El análisis de HLE de nefropatías "ciertamente fatales" muestra una tendencia de dosis-respuesta significativa ($p < .05$), pero cuando se incluyó casos "inciertoamente fatales", la tendencia desapareció.

Los autores del estudio HLE concluyeron que la interpretación de los datos de incidencia de nefropatía fue equívoca. Ellos declararon que "un aumento en la prevalencia de grados más severos de nefropatía, un cambio común en el riñón relacionado con la edad, fue considerado más probable como un efecto secundario asociado con otros factores desconocidos y que no representa un efecto citotóxico del artículo de prueba del riñón."

Al revisar el estudio de ratas de HLE para la regla propuesta, OSHA expresó preocupación de que sólo 75% de las ratas machos de baja dosis en el estudio HLE exhibieron nefropatía, mientras que 87% de las ratas de control tuvieron algún grado de nefropatía, sugiriendo que las ratas machos de baja dosis eran menos susceptibles a la degeneración del riñón que las ratas de control, disminuyendo así la comparabilidad entre ratas en los grupos de baja dosis y control. (55 FR 32736 at 32744) El Dr. Robert K. Hinderer, testificando para el CMA BD Panel, contradijo que el estudio de ratón NTP 1 también hubiera "seleccionado casos donde la respuesta en el grupo de prueba (fuera) más baja que en los controles" y que " * * * uno no puede mirar a respuestas de un sitio único o de unos cuantos individuos para evaluar el status de salud o el efecto general de un químico." (Ex. 51) OSHA está de acuerdo en que puede haber alguna variabilidad en los

índices de respuesta de trasfondo para resultados específicos. Sin embargo, la Agencia cree que es importante evaluar el impacto de la variabilidad en los índices de respuesta de trasfondo al llegar a conclusiones sobre tendencias relacionadas con dosis en los datos. Esto no fue hecho en el análisis de nefrología del estudio HLE.

Otros efectos no carcinogénicos observados en el estudio de ratas HLE fueron la incidencia elevada de metaplasia en el pulmón y de las ratas machos de alta dosis al sacrificio terminal, según comparado con la incidencia en los controles machos al sacrificio terminal y un aumento significativo en los pesos de los riñones, corazón, pulmones y páncreas de las ratas machos sobre los pesos de los órganos en las ratas de control machos.

3. Defectos de la médula ósea

Hay un único estudio de humanos expuestos a BD discutido en la propuesta-un estudio por Checkoway y Williams que examinó 163 trabajadores de producción por hora que fueron empleados en la facilidad SBR estudiada por McMichael et al., (descrito más detalladamente en la Sección de Epidemiología de este Preámbulo.) (Ex. 23-4, 2-28).

La exposición a BD, estireno, benceno y tolueno fue medida en todas las áreas de la planta, las concentraciones de BD y estireno, 20 (0.5-65) ppm y 13.7 (0.14-53) ppm, respectivamente, fueron considerablemente más altas que en la Granja de Tanques que en otros departamentos. En contraste, las exposiciones a benceno, promediando 0.03 ppm, y las concentraciones de tolueno, promediando 0.53 ppm, fueron bajas en la Granja de Tanques. Los autores compararon los perfiles hematológicos de los trabajadores de la Granja de Tanques (n=8) con aquellos de otros trabajadores examinados.

La investigación enfocó sobre dos efectos potenciales, depresión de la médula ósea e inmadurez celular. La depresión de la médula ósea fue sospechada si había niveles bajos de eritrocitos, hemoglobina, neutrófilos y plaquetas. La inmadurez fue sugerida por el aumento en reticulocitos y valores de forma de banda de neutrófilo.

Aunque las diferencias fueron pequeñas, ajustadas para edad y status médico, los parámetros hematológicos en los trabajadores de la Granja de Tanques difirieron de aquellos de otros trabajadores. Excepto para el conteo total de leucocitos, los perfiles hematológicos de los trabajadores de Granja de Tanques fueron consistentes con un indicio de depresión de médula ósea. Los trabajadores de Granja de Tanques también tuvieron aumentos en neutrófilos de banda, una posible señal de inmadurez celular, pero ninguna evidencia de destrucción aumentada de reticulocitos fue la causa.

Aunque reconociendo las limitaciones del diseño de corte transversal del estudio, los autores pensaron, no obstante, que sus resultados eran "sugestivos de posibles efectos biológicos, las "cuyas últimas consecuencias clínicas no son fácilmente aparentes." OSHA halla cualquier evidencia de cambios hematológicos en los trabajadores expuestos a niveles de BD muy por debajo

de los límites permisibles existentes (1000 ppm), ser de preocupación, ya que tal información sugiere la inadecuacidad del límite de exposición presente. Sin embargo, este estudio de corte trasnversal envolvía sólo a ocho trabajadores con niveles relativamente altos de exposición a benceno, de modo que es muy insensible a los cambios menores en los parámetros hematológicos.

En una revisión de los estudios relacionados con BD, publicado en 1986, un Grupo de Trabajo de IARC pensó que el estudio de Checkoway y Williams no pudieron ser considerados indicadores de un efecto de BD sobre la médula ósea (Ex. 2-28). En 1992, IARC concluyó que los "cambios no pueden ser interpretados como un efecto de 1,3-butadieno sobre la médula ósea particularmente ya que el insumo de alcohol no fue evaluado." (Ex. 125, p. 262)

A la luz de los más recientes estudios de animales que no estuvieron disponibles a IARC, sin embargo, OSHA cree que la médula ósea es un blanco de la toxicidad de BD a 20 ppm indica que tales mediciones pueden resultar un indicio sensible de exposición excesiva a BD.

En testimonio para el CMA BD Panel, el Dr. Michael Bird declaró su conclusión de las diferencias hematológicas entre los ocho trabajadores de granja de tanques y el grupo de trabajadores de menos exposición no fue "estadísticamente significativo mediante las estadísticas convencionales usuales." (Tr. 1/18/1991, p. 1078) El creyó que aunque los datos brutos no estaban disponibles, las medias informadas estuvieron dentro del alcance histórico y esperado para estos parámetros. (Tr. 1/18/1991, p., 1078) En contraste, OSHA concluye de este estudio que las diferencias hematológicas observadas en los trabajadores expuestos a BD, aunque pequeños, son sugestivos de un efecto de BD sobre la médula ósea bajo condiciones de exposición ocupacional.

Así, OSHA considera el estudio de Checkoway y Williams como sugestivos de efectos hematológicos en humanos, pero no lo considera como definitivo. Ningunos otros efectos sistémicos potenciales de la exposición a BD en esta población fueron discutidos en el estudio de Checkoway y Williams.

En 1992, Melnick y Huff revisaron los estudios toxicológicos de la exposición a BD en animales de laboratorio. (Ex. 114) Sólo se observó efectos ligeros no sistémicos en un estudio temprano de ratas, conejillos de India, conejos y perros expuestos a BD hasta 6,700 ppm diario por ocho meses. (Ex. 23-64) El estudio de ratas Sprague-Dawley expuestas a dosis de BD de hasta 8,000 ppm diariamente por 13 semanas tampoco resultó en efectos hematológicos, bioquímicos, neuromusculares ni urinarios. Sin embargo, hubo efectos marcados vistos en los ratones expuestos.

Los estudios epidemiológicos de la industria de goma de estireno-butadieno (SBR) sugiere que los trabajadores expuestos a BD están en riesgo aumentado de desarrollar leucemia o linfoma, dos formas de malignidad hematológica (véase la sección del preámbulo sobre epidemiología). Consecuentemente, los investigadores han buscado evidencia de toxicidad hematopoyética resultante de exposición a BD en animales y en trabajadores. Por ejemplo, Irons y sus

colaboradores en CET hallaron que la exposición de ratones B6C3F₁ a 1,250 ppm de BD por de 6 a 24 semanas resultó en anemia megaloblástica macrocítica, un aumento en micronucleos de eritrocitos y leucopenia, principalmente debida neutropenia. Los tipos de células de médula ósea en general no fueron alterados, pero hubo un aumento en el número de células en la médula ósea de los ratones expuestos debido a un aumento en la síntesis de DNA. (Ex. 23-12)

Melnick y Huff también revisaron la información disponible sobre la toxicidad en médula ósea. (Ex. 114, p. 114) La Tabla V-7 representa los hallazgos informados de un estudio de 10 ratones B6C3F₁ sacrificados después de la exposición a 6.25-625 ppm de BD por 40 semanas. Los autores concluyeron que estos datos demostraron una disminución dependiente de concentración en el número de células rojas, concentración de hemoglobina y volumen de células rojas comprimidas a niveles de exposición a BD de 62.5 a 625 ppm de BD. Los efectos no fueron observados a niveles de exposición de 6.25 y 20 ppm. Melnick y Kohn también señalaron el aumento en el volumen corpuscular medio en ratones expuestos a 625 ppm y sugirieron que esta y otras observaciones (tales como las de Tice (Ex. 32-38D), quienes observaron una disminución en el número de células divisoras en ratones e índice disminuido de su división), sugirieron que la exposición a BD llevó a la supresión de hematopoyesis en la médula ósea. Melnick y Huff concluyeron que, a su vez, llevó a la liberación de grandes células inmaduras de sitios tales como el páncreas, lo que se consideró indicio de anemia megaloblástica macrocítica por Irons. Ellos concluyeron que estos hallazgos "establecen la médula ósea como un blanco de la toxicidad del 1,3-butadieno en ratones." (Ex. 114, p.115)

Tabla I.-Cambios hematológicos en los ratones B6C3F₁ machos expuestos por seis horas/día, cinco días/semana por 40 semanas.

Exposición a BD (ppm)	Contaje de células rojas (x10 ⁶ /ul)	Concentración de hemoglobina (g/dl)	Volumen de RBC comprimido (ml/dl)	Volumen corpuscular medio
0.....	10.4±0.3	16.5±0.4	48.1±1.5	46.3±0.8
6.25.....	10.3±0.3	16.4±0.5	47.8±1.7	46.4±1.0
20.....	10.4±0.4	16.7±0.7	48.2±2.2	46.3±0.8
62.5.....	*9.9±0.5	*15.9±0.6	*45.9±2.1	46.7±1.2
200.....	*9.6±0.5	*15.6±0.9	*45.4±2.7	47.2±1.0
625.....	*7.6±1.2	*13.5±1.8	*39.9±5.3	*53.2±2.9

Adaptado de Melnick y Huff, Exhibit 114.

*Diferente de control de cámara (0 ppm), P<0.05. Los resultados de los grupos tratados fueron comparados a los de los grupos de control usando la prueba t de Dunnett.

4. Mutagenicidad y otros efectos genotóxicos

OSHA discutió los efectos genotóxicos de la exposición a BD en algún detalle en la propuesta. (55 FR 32736 a 32760) Brevemente, el BD es mutagénico a las cepas de *Salmonella typhimurium* TA1530 y TA 1535 al ser activadas con una fracción de hígado de ratas tratadas con fenobarbital o Arochlor 1254. Estas cepas bacteriales son sensibles a mutágenos de sustitución par-base. Ya que se requiere la fracción de hígado para obtener la respuesta mutagénica positiva, el BD no es

un agente mutágeno de acción directa y probablemente deba ser metabolizado a una forma activa antes de convertirse en mutagénico en este sistema de prueba. IARC publicó una lista extensa de "efectos genéticos y relacionados del 1,3-butadieno." (Ex. 125) Ellos señalaron al resumir los datos que el BD negativo en pruebas para mutaciones somáticas y recombinación en *Drosophila* y que ni el hígado de ratón ni de rata de los animales expuestos a 10,000 ppm de BD mostraron evidencia de síntesis de ADN no programada.

Según OSHA describió en la regla propuesta, y Tice et al. informaron en 1987, el BD es un agente genotóxico potente *in vivo* en las células de la médula ósea de los ratones que induce a aberraciones cromosomales e intercambio de cromátida similar en las células de la médula ósea y micronúcleos en las células rojas periferal. (55 FR 52736 at 52760) Algunos de estos efectos fueron evidentes en las exposiciones tan bajas como 6.25 ppm (seis horas/día, 10 días). Sin embargo, no se observó efectos similares en las células de las ratas expuestas a altos niveles de BD (10,000 ppm por dos días).

El intercambio de cromátidas hermanas es un evento de recombinación en el cual el ácido nucleico es intercambiado entre dos cromátidas hermanas en cada cromosoma. Se piensa que resulte de roturas o cortes en el ADN. Irons et al. describió los micronúcleos como " * * * fragmentos de cromosomas o cromosomas que restan como resultado de un efecto no disyuntor. Su presencia en la circulación es frecuentemente asociada con anemia megaloblástica." (Ex. 23-12).

En un estudio subsiguiente, Filser y Bolt expusieron a ratones B6C3F₁ a las mismas tres concentraciones de BD, 6.25, 62.5 o 625 por seis horas/día, cinco días a la semana por 13 semanas. (Ex. 23-10) Se tomó muestras de sangre periferal de 10 animales por grupo y se valorizó para eritrocitos policromáticos (PCE) y eritrocitos normocromáticos micronucleados (MN-NCE). La respuesta MN-NCE, la cual refleja una respuesta acumulada, estuvo significativamente aumentada en ambos sexos en todas las concentraciones de BD, 6.25 ppm inclusive.

Ciertos metabolitos de BD también producen efectos genotóxicos. Estos están detallados en un número de revisiones (véase, por ejemplo, Ex. 114, 125). Brevemente, el epoxibuteno (el monoepóxido), es mutagénico en sistemas bacteriales en ausencia de activación metabólica exógena. El epoxibuteno también reacciona con ADN, produciendo dos aducciones estructuralmente idénticas y se ha mostrado que induce el intercambio de cromáticas hermanas en las células ováricas de los cricetos chinos y en la médula ósea de los ratones *in vivo*.

IARC en su revisión concluyó que el diepóxido, 1,2,3,4-diepoxibutano, indujo a enlaces cruzados en hepatocitos de ratón y como el epoxibuteno, es mutagénico sin activación metabólica. Según discutido a continuación, el diepóxido de BD también indujo a SCE y aberraciones cromosomales en las células cultivadas.

Un estudio de sección trasnversal humana que envolvía a un número limitado de trabajadores en una planta de BD en Texas indicó efectos genotóxicos. (Ex. 118-2D) Los linfocitos periferales

fueron cultivados de 10 trabajadores no fumadores y de controles pareados por edad y género que trabajaron en un área de muy baja exposición a BD (0.03 ppm). Las áreas de producción en la planta tenían una exposición media de 3.5 ppm de BD, con los trabajadores más expuestos en la muestra experimentando una exposición de aproximadamente 1 ppm de BD.

Se realizó avalúo estándar para aberraciones cromosomales y un avalúo de confirmación de irradiación gamma que fue diseñado para detectar deficiencias de reparación de ADN. Los resultados del avalúo estándar indicaron que el grupo expuesto tenía una frecuencia más alta de células con aberraciones de cromosoma y roturas cromosomales comparado con el grupo de control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el avalúo de confirmación, el grupo expuesto tenía una frecuencia significativamente aumentada de células aberrantes, roturas de cromátidas, dicéntricas (cromosomas con dos centrómeros), y una frecuencia más alta marginalmente significativa de eliminaciones cromosomales que los controles. Au y sus colaboradores concluyeron que las células expuestas a BD con probabilidad tienen mayor dificultad en reparar el daño inducido por radiación. (Ex. 118-2D)

Para determinar el potencial mutagénico de ambos BD y sus tres epóxidos metabolitos, Cochrane y Skopek estudiaron los efectos en las células linfoblastoides humanas (TK6) y en las células pancreáticas T de los ratones B6C3F₁. (Ex. 117-2, p. 195) Las células TK fueron expuestas por 24 horas a epoxibuteno (0-400 uM), 3, 4-epoxi-1, 2 butadienol (0-800 uM), o diepoxibutano (0-6 uM). Todos los metabolitos fueron mutagénicos en ambos *hprt* (hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa), y *tk* (timidina kinasa) loci, con el diepoxibutano activo en concentraciones 100 veces más bajas que el epoxibuteno o epoxibutadienol.

Ellos también estudiaron ratones expuestos a 625 ppm de BD por dos semanas y hallaron un aumento triple en frecuencia de mutación *hprt* en las células T del bazo comparado con los controles. También tuvieron la intención de dar dosis IP diarias de epoxibutano (60, 80 or 100mg/kg) o diepoxibutano (7, 14 o 21 mg/kg) en días alternos por tres días. Sin embargo, sólo los animales a los cuales se dio la dosis más baja de diepóxido recibieron tres dosis debido a letalidad. Después de dos semanas de tiempo de expresión, las células fueron aisladas para determinación de frecuencia de mutación. Ambos regímenes de exposición resultaron en frecuencia de mutación aumentada. Por ejemplo, en la más alta exposición a epoxibuteno, la frecuencia de mutación promedio fue 8.6×10^6 , mientras que el grupo expuesto a diepóxido tenía una frecuencia de 13×10^6 , comparada a un control de frecuencia de mutación de 1.2×10^6 .

Cochrane y Skopek usaron electroforesis de gelatina de gradiente desnaturizador para estudiar la naturaleza de las mutaciones *hprt* de las células T del bazo en el ADN. Ellos hallaron que alrededor de la mitad eran mutaciones estructurales. También se describió un lugar crítico potencial en el cual una mutación estructural de más uno (+1), en una serie de seis bases de guanina fue observado en cuatro de los ratones expuestos a BD, en cuatro ratones expuestos a epoxibuteno y en dos ratones expuestos a diepóxido. Ellos observaron sustituciones de pares de bases G:C y A:T en el grupo tratado con epóxido; sin embargo, similar a los hallazgos de Recio, et al. (descrito anteriormente), las sustituciones de A:T fueron observadas sólo en el grupo tratado

con BD. Los autores no ofrecieron una hipótesis para esta observación. Estos investigadores también señalaron una relación significativa de dicéntricos con la presencia de un metabolito de BD (1,2-dihidroxi-4-(N-acetyl-cysteinyl-S)butano), en la orina de los trabajadores expuestos. Ellos concluyeron subsiguientemente que :

Este estudio indica que los trabajadores tenían efectos mutagénicos inducidos por la exposición. Junto con la observación de la mutación de genes en una subserie de la población, este estudio indica que la exposición ocupacional actual a butadieno puede no ser segura para los trabajadores. (Ex. 118-2D)

Un sumario por Hallberg sometido a la Environmental Mutagenesis Society describe un ensayo de reacción de célula-huésped en la cual los linfocitos interactuados con un plasmodio con un gen de referencia con transferasa acetil cloramfenicol (CAT), fueron retados para reparar el plasmodio dañado y reactivar el gene CAT. No se notó efecto entre las células de los trabajadores expuestos a 0.3 ppm de benceno; sin embargo, los trabajadores expuestos a BD (exposición media 3 ppm) tuvieron capacidad de reparación de ADN significativamente reducida ($p=0.001$). Los autores creyeron que este hallazgo confirmó el defecto de reparación de ADN debido a la exposición a BD observado en el ensayo de estudio de Au et al. (Ex. 118-2D)

Ward y sus colaboradores informaron los resultados de un estudio preliminar para determinar si un biomarcador para exposición a BD y un biomarcador para el efecto genético de BD pudieran ser detectados en los trabajadores expuestos a BD. (Ex. 118-12A) El biomarcador para exposición fue la excreción de un metabolito urinario de BD, (1,2-dihidroxi-4-(n-acetilcisteinil-S)butano. El biomarcador genético fue la frecuencia de los linfocitos que contenían mutaciones en locus de hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (*hprt*). Los sujetos de estudio incluyeron a 20 sujetos de una planta de producción de BD y 9 de la universidad de los autores; todos eran no fumadores verificados. Siete trabajadores estaban en áreas o en trabajos que eran "considerados con probabilidad de exponerlos a niveles más altos de butadieno que en otras partes de la planta." Diez trabajaban en áreas donde la probabilidad de exposición a BD era baja. Diez trabajadores en áreas donde la probabilidad de exposición a BD era baja. Tres empleados "variables" trabajaban en ambos tipos de trabajos o áreas. Los avalúos de *hprt* de 6 de los 7 del grupo de alta exposición y 5 de los 6 grupos no expuestos fueron completados al tiempo del informe. Se usó muestreo de aire para estimar la exposición. En el área de producción, la media fue aproximadamente 3.5 ppm, con la mayoría de las muestras bajo 1 ppm. En el área de control central (baja exposición), la media fue 0.03 ppm. La frecuencia de los linfocitos mutantes en el grupo de alta exposición comparado con el grupo de baja o no exposición fue significativamente aumentada. Los grupos de baja y no expuestos no fueron significativamente diferentes de otras frecuencias de mutación.

Similarmente, la concentración del metabolito de BD en orina fue significativamente mayor en el grupo de alta exposición que en los grupos de exposición más baja o no expuestos. Hubo una fuerte correlación entre los sujetos efectos entre el nivel del metabolito en orina y la frecuencia de los mutantes *hprt* ($r=0.85$). (Ex. 118-2A)

Otro estudio de humanos para efectos citogénicos potenciales de la exposición a BD fue informado recientemente por Sorsa et al., en el cual se sustrajo sangre periferal de 40 trabajadores de facilidad de producción de BD y de 30 controles elegidos de otros departamentos de las mismas plantas, pareados aproximadamente para edad y hábitos de fumar. (Ex. 124) Las aberraciones de cromosomas, micronúcleos e intercambio de cromátidas hermanas fueron analizadas. No se vio efectos relacionados con exposición en ninguno de los extremos citogenéticos. La exposición característica informada fue 3 ppm. (Ex. 124)

Entre el número limitado de estudios humanos que envuelven a trabajadores expuestos a BD está el de Osterman-Golker, que evaluó la formación aductora posexposición en la hemoglobina de ratones, ratas y un pequeño número de trabajadores. (Ex. 117-2, p.127) Los ratones y ratas fueron expuestos a 0, 2, 10 o 100 ppm por seis horas por día, cinco días a la semana por cuatro semanas y su sangre fue probada para la presencia y cantidad del metabolito 1,2-epoxibuteno, formando un acercamiento con la valina N-terminal de la hemoglobina. El resultado fue una respuesta lineal para ratones a 2, 10 y 100 ppm; y para ratas a 2 y 10 ppm, con el grupo de dosis de 100 ppm desviado de la linealidad. Además, aunque el nivel de aducción por gramo de hemoglobina en las ratas ppm fue alrededor de cuatro veces más bajo que el nivel observado en ratones expuestos a 100 ppm de BD, en las exposiciones más bajas, los niveles de aducción fueron similares.

En la porción del estudio que trata de los efectos en humanos, la sangre fue tomada de cuatro trabajadores en dos áreas de una planta de producción química con exposición conocida a BD, y cinco trabajadores de área de no producción, donde las concentraciones a BD eran bajas. En el área de exposición más alta, la exposición media a BD era alrededor de 3.5 ppm, según determinado por el muestreo ambiental. Las áreas de baja exposición tenían un nivel de BD medio de alrededor de 0.03 ppm. En el nivel de un mol de aducto por gramo de hemoglobina, los niveles de aducto en los trabajadores más expuestos a BD fueron 70 a 100 veces más bajas que los de las ratas o ratones expuestos al nivel de 2 ppm discutido anteriormente. Los trabajadores de producción tuvieron niveles de aducto que variaron de 1.1 a 2.6 pmol/g globina. La mayoría de los controles en el estudio estuvieron bajo el nivel de detección del avalúo (0.5 pmol aducto/g globin). (Dos fuertes fumadores informados de un estudio previo tuvieron niveles de aducto más alto que los no fumadores; sus niveles se acercaron a los observados en los trabajadores expuestos a BD y fueron consistentes con la cantidad de BD en el humo en la tendencia principal.)

Albretch et al. informaron resultados similares para ratas y ratones expuestos a BD. (Ex. 117-2, p. 135) En este estudio que expuso a los roedores a 0, 50, 200, 500 o 1300 ppm por seis horas/día, por cinco días consecutivos, los niveles de aducto monoepóxido de BD en la hemoglobina de los ratones fueron alrededor de cinco veces el de la rata en la mayoría de las concentraciones de exposición a BD. Los humanos no fueron estudiados en este informe.

Otra observación pertinente a citogenéticos humanos con implicaciones potencialmente importantes para enfermedad humana inducida por BD está contenida en un informe por Wiencke y Kelsey.

(Ex. 117-2, p. 265) Estos investigadores estudiaron el impacto del metabolito de BD, dipoxibutano, exposición sobre frecuencias de intercambio de cromátidas hermanas (SCE) en varios grupos de cultivos de células sanguíneas humanas (n=173 trabajadores saludables). Ellos descubrieron que las poblaciones de estudio estaban bimodalmente distribuidas de acuerdo a su sensibilidad de inducción de SCEs cuando los cultivos fueron expuestos a 6 uM de diepoxibutano. Wiencke y Kelsey informaron que ellos habían observado en estudios anteriores que la "deficiencia genética de la glutanione S-transferasa tipo u lleva a inducción bimodal de SCEs a través de sustratos de epóxidos de la isozima" y las células de los individuos con la deficiencia tenían alcances de inducción de SCE que eran significativamente más altos que los observados en la población general. (Ex. 117-2, p. 271) Aproximadamente 20% de los grupos probados fueron sensibles a la inducción de SCE y el 80% restante fue relativamente insensible.¹ Las pruebas subsiguientes indicaron que la población sensible también era sensible a la inducción de aberraciones cromosomales por diepoxibutano con aumentos significativos en las frecuencias de eliminaciones de cromátida, eliminaciones de isocromátida, intercambios de cromátida y aberraciones totales. La relevancia de estos hallazgos aún no está clara; sin embargo, pueden indicar que ciertas subseries de la población son más altamente susceptibles a los efectos de este metabolito mutagénico de BD.

Recio et al. usaron ratones transgénicos que contenían un vector de enlace con un gen lac 1 recubrible para estudiar la mutagenicidad *in vivo* de BD y el espectro de las mutaciones producidas en varios tejidos. (Ex. 118-7D) Los ratones fueron expuestos a 62.5, 625 o 1250 ppm de BD por cuatro semanas (cinco días/semana, seis horas/día). Los investigadores extrajeron ADN de la médula ósea y determinaron mutagenicidad en el transgene lac 1.

El ADN mutante fue secuenciado. Se observó mutagenicidad dependiente de dosis-hasta un aumento triple sobre los controles de aire-entre los ratones expuestos a 625 o 1250 ppm. Aunque se señaló un número de diferencias en patrones, el más notorio fue que el análisis de secuencia indicaba un aumento en la frecuencia de mutaciones punto *in vivo* inducidas por la exposición a BD en los pares base de adenina y timina (A:T) siguiente a la inhalación.

En estudios subsiguientes de ratones transgénicos expuestos a BD, Sisk y sus colaboradores expusieron a ratones B6C3F₁ a 62.5, 625 o 1250 ppm de BD por cuatro semanas (seis horas/día, seis días/semana). (Ex. 118-7Q) Las células de médula ósea fueron aisladas y la frecuencia y espectro de mutación evaluadas. Las frecuencias de mutación lac 1 fueron significativamente aumentadas en todos los tres niveles de exposición y fueron respondedores de dosis en los ratones expuestos a 62.5 y 625 ppm de BD, comparado con los controles. Un plató en las frecuencias de mutación fue observado en los ratones expuestos a 1250 ppm de BD, indicando quizá saturación o pérdida mutante debidas a los efectos de exposición a alto nivel.

Cuando los mutantes fueron secuenciados, varios de los mismos animales se halló que tenían mutaciones idénticas. Aunque pudieran haber surgido independientemente, Sisk et al. pensaron que esto era debido a la expansión clonal de una célula de médula ósea con un gen lac 1 mutado.

Al igual que Recio et al., Sisk et al. observaron una frecuencia más alta de mutaciones en los sitios A:T del ADN de los ratones expuestos, comparado con los controles. Las transiciones A:T a G:C comprendieron sólo 2% de las mutaciones de trasfondo, pero constituyeron sólo 15% de aquellos en los ratones expuestos.

Sisk et al. concluyeron que su observación pareada con estudios *in vitro* " * * * sugirieron que el BD puede mutar las células hematopoyéticas." (Ex. 118-7Q, p. 476)

Según discutido en la sección de carcinogenicidad animal en este preámbulo, los tumores de los ratones inducidos por BD se ha hallado que tiene protooncógenos. Específicamente, el oncógeno K-ras es activado y es el oncógeno más comúnmente detectado en humanos. (Ex. 129)

OSHA concluye que el BD es mutagénico en una hueste de pruebas que muestran mutaciones de punto y estructura, mutaciones *hprt*, rotura cromosomal y SECs en animales y humanos. Los datos sugieren que los ratones son más susceptibles que las ratas a estas alteraciones. Además, ciertas subseries de la población humana puede ser más susceptible a los efectos de la exposición a BD que otros (basado sobre el estudio Wiencke y Kelsey de cultivos de células sanguíneas humanas, Ex. 117-2, p. 265). OSHA señala que además que con preocupación el hecho de que los datos sugieren que la exposición a BD a niveles relativamente bajos afectan adversamente a los mecanismos de reparación del ADN en humanos y está asociado con efectos mutacionales.

5. Metabolismo

Los estudios de genotoxicidad *in vitro* han mostrado que el BD es mutagénico sólo después de ser metabólicamente activado. La biotransformación es probablemente también importante a la carcinogenicidad de este gas. Y se piensa que la formación de epóxidos, específicamente epoxibuteno, también llamado "monoepóxido" y 1,2:3,4-diepoxibutano, llamado el "diepóxido", está requerido para la actividad y que la reacción está mediada² por el citocromo P450. Ambos el mono y diepóxido son mutagénicos en el ensayo de Salmonella, con el diepóxido más activo. Los epóxidos reactivos pueden ligar al ADN y la formación de aductos de ADN se hipotetiza que inicie una serie de eventos que lleve a la malignidad.

Según descrito anteriormente, para la mayoría de los sitios de cáncer, los ratones son más sensibles a los efectos carcinogénicos del BD que las ratas. Se ha emprendido estudios del metabolismo del BD en el intento de delucidar las contribuciones de los factores dosis-métrica para las diferencias observadas en la carcinogenicidad entre las especies.

Mucha de la investigación en esta área ha sido realizada en el Chemical Industry Institute of Toxicology y en laboratorios alemanes. El trabajo sobre el metabolismo de BD fue descrito por OSHA en la propuesta 1990. (55 FR 32736 at 32756) OSHA revisó la literatura actual en el expediente y concluyó:

1. El índice de metabolismo de BD en ratones es aproximadamente el doble que en ratas;
2. Los ratones acumulan más equivalentes de BD radiomarcados en una exposición de seis horas que las ratas en la misma concentración;
3. Los ratones tienen alrededor de el doble de la concentración del metabolito (1,2-epoxy-3-buteno) (BMO) en sangre que las ratas expuestas a concentraciones similares;
4. En un amplio alcance de exposiciones, los ratones recibieron una gran cantidad de BD inhalado por unidad de peso de cuerpo que las ratas, y tenían una concentración más alta de BMO en la sangre que las ratas (Según esperado, debido a las diferencias de tamaño de cuerpo e índices respiratorios y alguna enzimología);
5. El BD es fácilmente absorbido y ampliamente distribuido en los tejidos de ratas y ratones, con concentraciones de tejido por "unmole" de BD inhalado más alto en ratones que en ratas, por factores de 15 veces mayor o más;
6. Aunque hay diferencias en especies en la cantidad de metabolismo de BD en varios sitios, ambos ratas y ratones metabolizan BD a los mismos metabolitos reactivos sospechados de ser los carcinógenos últimos.

En comentarios en la propuesta de OSHA, el Dr. Michael Bird de Exxon testificó de parte de CMA BD Task Group que el ratón "obtendrán una cantidad significativamente más alta de epóxidos durante un período más largo de tiempo que las ratas ... o primate al ser expuesto a butadieno." (Ex. 52, p.27) El Dr. Bird concluyó que las diferencias en metabolismo de BD en las especies ayudan a "explicar la mayor sensibilidad del ratón a la actividad carcinogénica del BD." Concluyó además que las diferencias en índices de los procesos mediados por enzimas indican que los primates no humanos tienen concentraciones internas más bajas de BD o BMO, y que "el hombre es más similar al primate con respecto a la formación del 1,2-epoxi-3-buteno que la rata o el ratón." (Ex. 52. p. 22) El arguyó puede ser "únicamente sensible" a la carcinogenicidad del BD y la "eliminación del epóxido 1, 2-epoxi-3-buteno es saturable en ratones, pero no en ratas." (Ex. 52, p. 21) El pensó que esta observación correlacionaba bien con la respuesta citogenética y de médula ósea (vista en ratones, pero no en ratas.)

Otros sostienen una opinión distinta, e.g., Melnick y Kohn arguyó que "debido a que la rata parece ser excepcionalmente insensible a la inducción de leucemia/linfoma, el ratón debe ser considerado como el modelo más apropiado para evaluar el riesgo humano para cánceres linfáticos y hematopoyéticos." (Ex. 130, p. 160)

² El citocromo está definido como cualquier clase de hemoproteína cuya función biológica esté transportada en virtud de un cambio de valencia revisable en su hierro heme. Los citocromos están ampliamente distribuidos en tejidos de plantas y animales.

El Dr. Bird instó a OSHA a usar los datos sobre monos de Dahl, et al. los cuales indicaron que el índice de retención para el BD en primates es sobre seis veces más bajos que el del ratón, al "sacar alguna conclusión firme sobre el riesgo de cáncer a humanos." (Ex. 52, p. 36) Durante la vista pública, el trabajo de Dahl fue presentado como un informe preliminar. (Ex. 44) Dahl expuso a tres monos cynomologus a BD y midió la toma y metabolismo. Cada animal fue expuesto a tres concentraciones de BD-marcado con C^{14} , progresando de 10,300 a 8000 ppm con al menos tres de meses de separación entre la re-exposición de cada mono. Se tomó sangre post-exposición. En cada animal fue medida la frecuencia de respiración y el volumen tidal.

Dahl y sus colaboradores hallaron que la toma de BD era más baja en monos que en ratas. Los niveles de sangre de los epóxidos fueron también más bajos en monos que los niveles informados por Bond et al. en ratas y ratones.

Dahl et al. intentaron cuantificar el total de metabolitos mediante la recolección de heces, orina y material exhalado mediante el uso de trampas criogénicas. La medición del material marcado residual retenido en los animales al final del período postexposición de 96 horas no fue determinado. La identificación del material atrapado mediante HPLC (cromatografía líquida de alta ejecución), indicó que sólo 5 a 15% de la radioactividad estaba presente como monoepóxido.

Melnick y Huff, al revisar este estudio, halló que su significado "nublado" debido a que sólo se usó tres animales de edad desconocida y había incertidumbre sobre la capacidad de destilación criogénica de línea de vacío y las cantidades de metabolitos de BD. (Ex. 114, p. 133) En testimonio en la vista pública, el Dr. James Bond de CIIT reconoció las limitaciones del uso de destilación criogénica de línea la vacío como sigue:

*** habrá algún material no importa que clase de vacío se le aplique *** simplemente no se moverá a las trampas. A eso se hace referencia como material no volátil.

No sabemos lo que ese material sea y creo que es un componente importante de este estudio, porque, de hecho, en muchos casos puede representar 70 a 80% del material que actualmente se destila. (Tr. 1/22/91, p. 1553)

Melnick y Huff también estuvieron preocupados porque sólo los monos, no las ratas ni los ratones fueron anestesiados durante la exposición y cuestionó qué impacto pudiera haber tenido sobre los índices respiratorios y cardíacos y cuál pudiera haber sido la farmacocinésis del BD. (Ex. 114, p.133) En su revisión de 1992, Melnick y Huff concluyeron que los estudios a la fecha no han revelado diferencias de farmacocinésis de especies de suficiente magnitud "para justificar las diferentes respuestas tóxicas o carcinogénicas en una cepa de ratas comparada a dos cepas de ratones." (Ex. 114, p. 134) En comentarios postvista el Dr. David A. Dankovic de NIOSH revisó este tópico y concluyó " * * * el curso más prudente es basar el avalúo de riesgos del 1,3-butadieno sobre la concentración de exposición externa, a menos que se haga mejoras substanciales a la metodología para obtener estimados de dosis "internas." (Ex. 101, Att. 2, p.5)

Estudios Recientes

Los estudios recientes han enfocado sobre el metabolismo del BD a los epóxidos, epoxibuteno y diepoxibutano y su destoxificación por hidrolasa de epóxido y glutanione. Bond et al. recientemente revisaron los datos de toxicología de BD. (Ex. 118-7G) Se informó que el epoxibuteno y diepoxibutano ser carcinogénicos a ratones y ratas via aplicación de la piel y/o inyección subcutánea, con el diepóxido con mayor potencia carcinogénica. Bond et al. también concluyeron que el diepóxido es más mutagénico que el monoepóxido por un factor de casi 100 sobre una base molar. El diepóxido también induce a daño genético *in vitro* en células de mamíferos (células ováricas de cricetos chinos y linfocitos de sangre periferal humana). Estos estudios están resumidos en esta discusión del preámbulo de los efectos reproductores.

Estudios metabólicos in vitro

En 1992 Csanady et al. informaron el uso de preparaciones microsomales y citosólicas de hígados y pulmones de ratas Sprague-Dawley, ratones B6C3F₁ y humanos para examinar el metabolismo del citocromo dependiente de P450 del BD. (Ex. 118-7AA) Las preparaciones fueron colocadas en viales sellados y se inyectó BD mediante el uso de una jeringuilla hermética a gas. Las muestras de aire fueron tomadas del espacio superior en intervalos de cinco minutos y analizadas mediante cromatografía de gas para epoxibuteno.

El metabolismo del citocromo dependiente de P450 del monoepóxido al diepóxido fue examinado. La hidrólisis mediada por enzimas del BMO mediante hidrolasa de epóxido fue medida. (La hidrólisis no mediada por enzimas fue determinada usando tejido activado por calor y no se observó ninguna.) Las constantes de índice de segundo orden fueron determinadas usando 100mM de monoepóxido y 10 mM GSH. Las muestras humanas fueron bastante variables, con los índices variando desde 14 a 98 nmol/min/mg de proteína.

El índice máximo para oxidación de BD a monoepóxido (V_{max}), fue determinado ser el más alto para microsomas² de hígado de ratón (2.6 nmol/mg proteína/min); los valores V_{max} para humanos fueron intermedios, a 1.2 nmol/mg proteína/min; los valores V_{max} para ratas fue 0.6 nmol/mg proteína/min. Para microsomas de pulmón, la V_{max} en el ratón se halló ser muy similar al índice de hígado de ratón, pero sobre 10 veces mayor que para humanos o ratas.

De estos datos, Csanady et al. calcularon una razón de activación para destoxificación para cada especie probada. Estos valores, expresados como mg proteína citosólica/ gm hígado [glutathione-S-transferasa es una enzima citosólica], resultó en la determinación de una activación general: razón de destoxificación de 12.3 para el ratón, 1.3 para la rata y 4.4 para las muestras humanas.

Si estos estudios microsomales *in vitro* pueden ser extrapolados a todo el animal *in vivo*, entonces esto implica, según señalado por Kohn and Melnick, que el ratón produce 2.8 veces tanto BMO por mol de BD como el humano y que la razón de activación:destoxificación humana es 3.4 veces la de la rata. Sin embargo, el estudio de Csanady et al. demostró una alta variabilidad en la

actividad metabólica entre los tres microsomas humanos y se halló una variación de 60 veces en 10 hígados humanos por Seaton et al. (Ex. 118-7N) Kohn y Melnick señalaron que esta variabilidad humana en CYP2E1, la enzima P450 principalmente responsable de la actividad, sugiere que una " * * * fracción de la población humana puede ser tan sensible al butadieno como lo son los ratones. " (Ex. 131, p. 620).

Un estudio similar al de Csanady et al., informado por Duescher y Elfarra en 1994, determinó que las razones V_{max}/K_m para metabolismo en humanos y en microsomas de hígado de ratón son similares y fueron casi 3 a 3.5 más alto que la razón obtenida con microsomas (Ex. 128) Duescher y Elfarra sugieren que las diferencias entre sus resultados y los de Csanady et al, pueden deberse en parte a diferencias en metodología experimental, tal como métodos de incubación y avalúo. Duescher y Elfarra hallaron que dos isozimas P450, 2A6 y 2E1, eran las más activas en formar BMO de las enzimas probadas. Ellos concluyeron que ya que los microsomas del hígado humano oxida BD al menos tan eficientemente como los microsomas de hígado de ratón (y mucho más que los microsomas del hígado de rata), esto "sugiere que si un índice de formación de [BMO] es el principal factor que lleva a toxicidad, los humanos pueden estar en mayor riesgo de expresar toxicidad a BD que los ratones o ratas y que el ratón puede ser el modelo animal más apropiado para avaluar toxicidad." Duescher y Elfarra también pensaron que ya que P450/2A6 parece jugar un papel principal en la oxidación del BD en los microsomas del hígado humano y que es más similar al del P450/2A5 que al P450/2A1 de la rata, el ratón puede ser un mejor modelo para usarse en el avalúo del riesgo humano.

En 1994, Himmelstein et al., hipotetizó que "Las diferencias de especies en activación y destoxificación metabólica con mayor probabilidad contribuyen a la diferencia en la potencia carcinogénica del BD modulando los niveles de sangre circulante a los epóxidos." (Ex. 118-13, Att 3) Para discutir esto, Himmelstein y sus colegas miraron los niveles de BD, BMO y BDE en la sangre de ratas y ratones expuestos a 62.5, 625 o 1250 ppm de BD. Las muestras fueron recogidas a las dos, tres, cuatro y seis horas de la exposición para BD y BMO y tres y seis horas para BDE. La sangre fue obtenida de los ratones mediante punción cardíaca y de las ratas a través de una cánula yugular fijas. Melnick y Huff criticaron los estudios anteriores que omitieron el uso de fistulas fijas.

Debido a que los niveles constantes de [monoepóxido] son más bajos en ratas que en ratones y debido a que el índice de eliminación metabólica para este compuesto es cinco veces más rápido en ratas que en ratones, cualquier dilación en obtener muestras de sangre inmediatas tendrían un efecto mucho mayor en análisis en muestras de sangre obtenidas de ratas que de las obtenidas de los ratones. (Ex. 114, p. 133)

Himmelstein et al. halló que la concentración de BD en sangre no era directamente proporcional a la concentración de BD inhalada, sugiriendo que la toma de BD era saturable en la concentración más alta inhalada. En ratas y ratones los niveles de BD y BMO sangre fueron constantes a las 2, 3, 4 y 6 horas de exposición y declinaron rápidamente cuando cesó la exposición. Esto es consistente con que la exhalación es la ruta primaria de eliminación de BD. (Ex. 118-7B)

Genter y Recio usaron análisis de mancha e inmunohistoquímico para detectar P450/2E1 en médula ósea de los ratones B6C3F₁. (Ex. 118-7T) Aunque ambos métodos detectaron la presencia de proteína en los hígados de ratones y ratas hembras, no se vió ninguna en la médula ósea. Los límites de detección no fueron establecidos en el informe. El autor hipotetizó que el BD pudiera ser convertido a monoepóxido en el hígado antes de la toma por la médula ósea, o que otro paso (e.g., mieloperoxidasa), es responsable de la oxidación de BD en la médula. Recio y Genter sugieren que la mayor sensibilidad de los ratones a carcinogenicidad inducida por BD puede ser explicado en parte por los niveles más altos de ambos epóxidos en la sangre de los ratones comparado con el de las ratas.

Himmelstein et al., ampliaron este trabajo en 1955 en un informe en el cual determinaron que los niveles de epóxidos en los hígados y pulmones de ratas y ratones expuestos a BD. (Ex. 118-7/O) Los animales fueron expuestos a 625 o 1250 ppm de BD por tres o seis horas. Himmelstein et al. hallaron que en ratones expuestos a este régimen, los niveles de monoepóxidos fueron más altos en pulmones que en hígados. Las ratas a 625 y 1250 ppm tenían concentraciones más bajas de BMO en los pulmones e hígados que los ratones. Cuando las ratas fueron expuestas a 8000 ppm de BD, la concentración máxima en el pulmón y en el hígado era casi la misma. Los niveles de diepóxido en los pulmones de los ratones expuestos a 625 y 1250 ppm fueron 0.71 y 1.5 nmol/g respectivamente. El diepóxido no fue detectado en los hígados o pulmones de las ratas expuestas en cualquier nivel probado.

Himmelstein et al., también observaron la pérdida de glutathione en muestras de hígado y pulmón de ambas especies de roedores. Siguiendo a la exposición de seis horas los pulmones de los ratones exhibieron mayor pérdida de GSH que el hígado de los ratones, hígado de ratas o pulmones de ratas en todas las concentraciones BD probadas. La conclusión alcanzada con los autores del estudio fue que sus datos indicaron que la pérdida de GSH está asociada con la carga de tejido de los epóxidos y que esta dosimetría de órgano blanco pudiera llegar a explicar algunas de las incongruencias de los sitios de cáncer observadas entre las especies. OSHA señala sin embargo, que la pérdida de por ciento de GSH fue más alta en el pulmón del ratón, el aumento de pérdida mayor fue a 1250 ppm de BD, aunque la incidencia de tumor pulmonar fue aumentada en el ratón hembra a 6.25 ppm y en los ratones machos a 62.5 ppm. La pérdida de glutathione dependió de la concentración y duración de la exposición a BD.

Himmelstein et al., enfatizaron la importancia del hecho de que se detectó diepóxido en el pulmón del ratón pero no fue cuantificable en el hígado del ratón y declaró que si el diepóxido se formó en el hígado, es rápidamente desintoxicada o de otro modo movida fuera de hígado. Ellos también hallaron que la pérdida del glutathione fue mayor en los tejidos de los ratones que de las ratas para concentraciones inhaladas similares de BD y concluyeron que la conjugación del monoepóxido con glutathione mediante glutathione S-transferasa es un paso importante de desintoxicación.

En contraste a las ratas y ratones los pulmones e hígado de los humanos tenían índices mucho más rápidos de hidrólisis de monoepóxido microsomal por hidrolasa de epóxido comparado a la conjugación citósolica con glutathione mediante la transferasa (Ex. 118-7AA).

Thornton-Manning et al., en 1995 examinó la producción y disposición de monoepóxido y diepóxido en tejidos de ratas y ratones expuestos a 62.5 ppm BD. (Ex. 118-13, Att. 3) Ellos hallaron que el monoepóxido estaba sobre el trasfondo de tejido en sangre médula ósea, corazón, pulmón, grasa, bazo, y timo de los ratones después de dos o cuatro horas de exposición a BD. En ratas los niveles del monoepóxido estuvieron elevados en tejidos de sangre, grasa, bazo, y timo. No se observó aumento en monoepóxido en pulmones de ratas. El diepóxido más mutagénico fue detectado en todos los tejidos de los ratones examinados inmediatamente siguiente a la exposición de cuatro horas. Fue detectado en el corazón, pulmones, grasa, bazo y timo de las ratas pero a niveles de 40 a 160 veces más bajo que los vistos en ratones.

En ratones, el nivel de diepóxido excede a los niveles de monoepóxidos inmediatamente después de la exposición en tales órganos blanco como el corazón y los pulmones. Thornton-Manning et al., concluyeron que las altas concentraciones de diepóxido en corazón y pulmones que observaron les sugiere que este compuesto puede ser particularmente importante en la carcinogénesis inducida por BD.

Los autores del estudio señalaron que ninguno de los epóxidos fueron detectados en el hígado de las ratas y estaba presente sólo en concentraciones muy bajas en el hígado de los ratones. Thornton-Mannings et al. halló esto sorprendente, ya que los epóxidos presentes en sangre en el hígado debiera haber resultado en valores mayores que los observados en las muestras de hígado. Ellos hipotetizaron que pudiera deberse al metabolismo anterior de los epóxidos antes de alcanzar el hígado o pudiera ser un artefacto debido al metabolismo postexposición de los epóxidos en el hígado.

Thornton-Manning et al., no detectaron el monoepóxido en pulmones de rata, y hallaron que el nivel de diepóxido ser bastante bajo. En contraste, en los ratones, hallaron ambos epóxidos presentes en tejidos pulmonares, con el nivel de monoepóxido presente en una concentración menor que la esperada usando valores de volumen de sangre y el nivel de diepóxido de acuerdo con lo esperado como función de volumen de sangre. Thornton-Manning et al. concluyeron que estos resultados " * * * sugieren que el pulmón es capaz de metabolizar BDO, pero quizá es menos activo en metabolizar BDO₂ " (Ex. 118-13, Att. 3) Más aún, Thornton-Manning et al. creyeron que aunque el BD es metabolizado oxidativamente por pasos metabólicos similares en las ratas y ratones, las diferencias cuantitativas en los niveles de tejidos entre especies puede ser responsable de la carcinogenicidad aumentada del BD en los ratones.

Tabla V-8.- Niveles de tejido [pmol/gm tejido, media $\pm$ S.E.] de epoxibuteno y diepoxibutano en ratas y ratones siguiente a una exposición de 4 horas a 62.5 ppm de BD mediante inhalación

Tejido	Epoxibuteno		Diepoxibutano	
	Ratas	Ratones	Ratas	Ratones
Sangre.....	36 $\pm$ 7	295 $\pm$ 27	5 $\pm$ 1	204 $\pm$ 15
Corazón.....	46 $\pm$ 16	120 $\pm$ 15	3 $\pm$ 0.4	144 $\pm$ 16
Pulmón.....	ND	33 $\pm$ 9	0.7 $\pm$ 0.2	114 $\pm$ 37
Hígado.....	ND	8 $\pm$ 4	ND	20 $\pm$ 4
Grasa.....	267 $\pm$ 14	1303 $\pm$ 21	2.6 $\pm$ 0.4	98 $\pm$ 15
Bazo.....	7 $\pm$ 6	40 $\pm$ 19	1.7 $\pm$ 0.5	95 $\pm$ 12
Timo.....	12.5 $\pm$ 3.2	104 $\pm$ 55	2.7 $\pm$ 0.7	109 $\pm$ 19
Médula ósea ¹	0.2 $\pm$ 0.1	2.3 $\pm$ 1.5	ND	1.4 $\pm$ 0.3

ND= No detectado

¹ Los datos de médula ósea están presentados como media pmol/mg proteína $\pm$; n=3 o 4 para cada determinación. Adaptado de Ex. 118-13, Att. 3.

Estos datos están mostrados en la Tabla V-8. Seaton et al. examinaron las actividades de los isozimas P450 expresado en cADN expresados en el citocroma humano para su capacidad para oxidar epoxibuteno a diepoxibutano. (Ex.118-7N) Ellos también determinaron el índice de formación del epóxido mediante muestras de microsomas de hígado humano (n=10) y en microsomas de hígado de ratón y rata. Seaton et al. hallaron que dos tipos de isozimas P450 de citocroma, CYP2E1 y CYP3A4, catalizaron la oxidación de 80 μ M de monoepóxido a niveles detectables de diepóxido y que el CYP2E1 catalizó la reacción a niveles más altos de monoepóxido (5mM), sugiriendo la predominancia de actividad 2E1 a bajas condiciones de sustrato. Los microsomas hepáticos de todas las tres especies formaron el diepóxido al ser incubados con el monoepóxido. Seaton et al. hipotetizó que la diferencia entre estos resultados y los de Csanady et al. (quién no detectó el diepóxido cuando el monoepóxido era sustrato en un estudio microsomal similar), fue debida a en metodología experimental.

Seaton et al. señalaron una variabilidad de 25 veces en Vmax/Km entre los cuatro hígados humanos. Ellos informaron que Vmax/Km para oxidación del monoepóxido a diepóxido para las cuatro muestras humanas fue 3.8, 1.2, 1.3 y 0.15, aunque el de las muestras de ratas reunidas fue 2.8 y la razón de ratón fue 9.2.

Los autores, usando datos variables, calcularon una razón de activación/destoxificación general (Vmax/Km para oxidación de BD al monoepóxido), tomando en cuenta la hidrólisis del monoepóxido mediante hidrolasa epóxida y la conjugación con glutathione. La razón de activación/destoxificación fue estimado en 1295 para el ratón, 157 para ratas y 230 para humanos. Sin embargo, Melnick y Kohn señalan que "cuando se consideró el rendimiento de contenido de proteína microsomal y citosólica y tamaño de hígado, la razón de activación a destoxificación fue sólo 2.8 veces mayor en ratones que en humanos y 3.4 veces mayores en humanos que en ratas. Estas razones no toman en cuenta la variabilidad interindividual en las actividades de las enzimas envueltas." (Ex. 131)

Recientemente, Seaton et al. estudiaron la producción del monoepóxido en vías de aire completas aisladas de pulmón de rata y ratón. (Ex. 118-7C) Ellos explicaron el ímpetu de usar tejido intacto fresco declarando que las fracciones subcelulares pulmonares, como empleado en experimentos por Csanady et al., descrito arriba, mezcla contenida de tipo de célula "tal que la capacidad metabolizadora de la población de ciertas células puede haber sido encubierto." Ellos anticiparon que el uso de tejidos de vías de aire permitiría la cuantificación más precisa de las diferencias en metabolismo de pulmón de BD.

Las vías de aire o bronquiolos enteros aislados de ratones machos B6C3F₁ y ratas Sprague-Dawley fueron incubados por 60 minutos con 34 μ M BD. Los niveles de 10.4 ± 5.6 nmol de epoxibuteno/mg proteína fueron detectados en pulmones de ratón, mientras que 2-3 nmol/mg de proteína fue observado en las regiones de aire de los pulmones de rata. Seaton et al. señaló que aunque las diferencias de especie "no son dramáticas", pueden contribuir en parte a las diferencias en carcinogenicidad observadas en ratones y ratas.

Para caracterizar la conjugación de metabolitos de BD con glutathione (GSH), Boogard et al. preparó citosol de pulmones e hígados de ratas y ratones y seis donantes de hígado humano y los incubó con 0.1 a 100 mM de diepóxido y glutathione marcado (GSH) (Ex. 118-7J) Se usó técnicas de NMR (resonancia de masa nuclear), y HPLC para caracterizar y cuantificar la conjugación de conjugado.

La reacción no enzimática se concluyó que era insignificante. Los índices de conjugación (V_{max}) en hígado de ratas y ratones fueron similares y 10 veces mayores que los observados en las muestras humanas. El índice inicial de conjugación (V_{max}) fue mucho más alto en pulmones de ratón que de ratas. Esto llevó a Boogard et al. a concluir que los niveles más altos de diepóxidos observados en ratones expuestos a BD comparados con ratas "no se deben a diferencias en conjugación GSH pulmonar o hepática de BDE (el diepóxido)," y más ya que los humanos oxidan BD a epóxidos a un bajo índice, la baja actividad de conjugación de GSH del diepóxido en citosol de hígado humano demostrado en este estudio "no lleva necesariamente a niveles de BDE (diepóxido) aumentados en humanos potencialmente expuestos a BD." También señalaron la necesidad de determinar el índice de detoxificación de BDE por otros medios, específicamente por hidrolasa de epóxido en todas las tres especies.

Estudios de metabolitos urinarios de BD

Dos metabolitos de BD han sido identificados en la orina de los animales expuestos por Sabourin et al. (Ex. 118-13 Att. 3) Estos son 1,2-dihidroxy-4-N-acetylcysteinyl-S-)butano, designado MI, y MII, lo cual es 1-hydroxy-2-N-acetylcysteinyl-S-)3-butene. (Ex. 118-13- Att 3)

Estos ácidos mecaptúricos son formados al añadir glutathione (GSH) en cualquiera de los enlaces dobles (MI) o el epóxido (MII). Se piensa que MI se forme mediante la conjugación de la conjugación de GSH con butenediol, el producto de hidrólisis del monoepóxido, mientras se piensa que MII se forme de la conjugación del monoepóxido con GSH.

Sabourin et al. midieron MI y MII en orina de ratas, ratones, cricetos y monos. Se observó que los ratones excretan de tres a cuatro veces tanto MII como MI, mientras que los cricetos y las ratas produjeron alrededor de 1.5 veces tanto MII como MI. Los monos produjeron principalmente MI.

La razón de formación de metabolito I a la formación total de dos ácidos mercaptúricos, MI y MII, correlaciona bien con la actividad hepática conocida de hidrolasa epóxida en las diferentes especies, sugiriendo que el monoepóxido sufre conjugación más rápida con glutathione en el ratón que en el criceto o rata y que la conjugación menos rápida ocurre en el mono. La disponibilidad epóxida está inversamente relacionada a la actividad hepática de la hidrolasa epóxida, que removió el epóxido mediante hidrólisis.

En 1994, Bechtold et al. publicó un ensayo que describía la comparación de estos metabolitos entre ratones, ratas y humanos.⁴ En trabajadores expuestos a concentraciones atmosféricas históricas de 3 a 4 ppm de BD, Bechtold midió niveles de orina de MI y MII mediante el uso de cromatografía de gas de dilución de isótopo y halló MI, pero no MII fácilmente detectable. Bechtold et al. halló que los empleados que trabajan en áreas de producción (con una exposición de 3-4 ppm de BD), pudiera ser distinguida mediante este estudio de los controles exteriores y que el bajo nivel de las exposiciones humanas a BD resultó en la formación de epóxido.

Bechtold et al. declaró en su abstracto que ya que los monos exhibieron una mayor razón de MI a MI+MII que los ratones, y porque se "conoce que los humanos tienen actividades de hidrolasa epóxida más similar a la de los monos que los ratones, postulamos que después de la inhalación los humanos excretarían predominantemente MI y poco MII." (Ex. 118-13 Att 3) Sus observaciones sugirieron que el paso predominante para la liberación de monoepóxido en humanos es la hidrólisis antes que la conjugación con glutathione.

Bechtold et al. halló cuando los ratones y ratas fueron expuestos a 11.7 ppm de BD por cuatro horas y la razón de los metabolitos fue luego medida, para ratones, la razón de MI a MI+MII (o el porcentaje del total el cual es MI) fue 20%, que las ratas fue 52%, mientras que los humanos exhibieron más de 97% MI. Estos datos también indican la predominancia de la liberación mediante pasajes de hidrólisis en vez de conjugación de GSH en el humano.

Nauhaus et al. usaron técnicas de NMR para estudiar metabolitos urinarios de ratas y ratones expuestos a [(1, 2, 3, 4)-¹³C]-butadieno). (Ex. 118-71) Ellos caracterizaron los metabolitos en orina de ratones y ratas siguiente a la exposición mediante inhalación a aproximadamente 800 ppm de BD por cinco horas. La orina recogida durante 20 horas de los animales expuestos y de control, centrifugada y congelada.

Los hallazgos de este estudio son muy extensos y están brevemente resumidos como sigue. Nueve metabolitos fueron detectados y químicamente identificados en orina de ratón y cinco en la de rata. Cinco fueron similares en las dos especies, aunque difiriendo marcadamente en concentración. Uno fue único a la rata y cuatro al ratón. Nauhaus et al. observaron que "cuando está normalizado al peso de cuerpo (umol/kg peso de cuerpo), la cantidad de metabolitos derivados de

diepóxido fue cuatro veces mayor en orina de ratón que en orina de rata." Ellos hipotetizaron subsiguientemente que "la mayor carga corporal del (diepóxido) en el ratón y la mayor capacidad de la rata para destoxificarlo a través de hidrólisis puede estar relacionada a la mayor toxicidad de BD en el ratón." Nauhaus et al. hallaron que ambos ratones conjugaron el monoepóxido con glutathione, pero la rata conjugó preferencialmente en el carbono dos, mientras que el ratón conjugó preferencialmente en el carbono uno. además, el hallazgo de un metabolito de 3-butenal, un intermedio propuesto en la oxidación de BD a crotonaldehído, un carcinógeno animal, es sugestivo de un paso carcinogénico alterno para BD. En general, este estudio apoya los hallazgos *in vitro* de Csanady et al., quienes informaron índices similares para conjugación de BMO con glutathione entre ratas y ratones. (Ex. 118-7AA)

Interacción de Butadieno con otros químicos

Bond et al. describieron el uso de datos variables para simular la interacción potencial del BD con otros químicos de lugar de trabajo. (Ex. 118-7V) Específicamente modelaron la interacción potencial asumiendo la inhibición competitiva del metabolismo del BD por estireno, benceno y etanol. El modelo predijo que la coexposición a estireno reduciría la cantidad de BD metabolizado, pero que debido a su insolubilidad relativa, el BD no inhibiría el metabolismo del estireno. El benceno, que como el BD es metabolizado por P450/2E1, también se predijo ser un inhibidor altamente efectivo de BD debido a su solubilidad en tejidos. Los modelos predijeron que el etanol tendría sólo un efecto marginal sobre el metabolismo de BD en concentraciones de BD "relevantes a la exposición humana."

La coexposición de BD y estireno con frecuencia ocurre en la industria de SBR y ambos son metabolizados mediante oxidación para activar metabolitos, en mayor parte, por P450/2E1 citocromo. Para determinar el efecto metabólico de la exposición conjunta a BD y estireno, Levans y Bond desarrollaron y compararon dos modelos PBPK, uno con un pasaje oxidador y competencia entre BD y estireno y otro con dos pasajes de oxidación para BD y estireno. (Ex. 118-7E) Para validación de modelo, Levans y Bond expusieron a ratones machos a mezclas de BD y estireno de 100 y 1000 ppm de BD y 50, 100 o 250 ppm de estireno por ocho horas. Ellos usaron concentraciones de entrada y salida de cámara para calcular la toma y, al alcanzarse el estado constante, calcularon el índice de metabolismo. Ellos analizaron sangre para estireno, óxido de estireno, epoxibuteno y diepoxibutano mediante GC-MS.

Leavan y Bond hallaron el metabolismo de BD inhibido cuando los ratones fueron coexpuestos a estireno. La inhibición se acercó al valor máximo en concentraciones de coexposición de estireno sobre 100 ppm.

El informe también describió el desarrollo preliminar de los modelos farmacocinéticos para simular el índice observado de metabolismo de BD en los ratones coexpuestos. Sus resultados apoyaron la hipótesis de que "más de una isozima de P450 metabolizó BD y estireno y no ocurre competencia entre BD y estireno para todas las isozimas." Fueron incapaces de predecir

exactamente las concentraciones estireno en sangre siguiente a la exposición, y pensaron que "quizá el diepóxido puede inhibir el metabolismo del estireno compitiendo por la misma enzima P450."

Aunque de naturaleza preliminar y reflejando efectos de exposiciones relativamente altas, estas observaciones de interacciones entre exposiciones a estireno y BD pueden tener implicaciones para el patrón observado de efectos inducidos por BD en las poblaciones humanas expuestas conjuntamente. Específicamente, los efectos de cáncer vistos en los trabajadores de producción de SBR pueden subestimar los efectos de BD sin exposición a estireno o benceno.

Modelado farmacocinético de metabolismo de BD

En una publicación reciente, Bond et al. revisaron los resultados de la aplicación de un número de modelos de dosimetría farmacocinética (PBPK) con bases fisiológicas. (Ex. 118-7M) Ellos señalaron que tres de los modelos que incluían disposición de monoepóxido (Kohn y Melnick, Johanson y Filser, Medinsky), predijeron que para cualquier concentración de exposición, los niveles de monoepóxido de estado constante serán más altos para ratones que para ratas. Bond et al. observaron además que "aunque los tres modelos predicen precisamente la toma de BD en ratas y ratones, ellos sobreestimaron las concentraciones de monoepóxido en sangre circulante de (monoepóxido), en estas especies comparado a la medida experimentalmente por Himmelstein." Sus resultados también llevaron a Bond et al. a concluir que el desacuerdo entre las predicciones de modelo para monoepóxido y los datos experimentales sugieren que los valores de estructura y/o parámetro empleados en estos modelos no son precisos para predecir los niveles de sangre de los epóxidos de BD, y las conclusiones basadas sobre predicciones de modelo de los niveles de epóxido en sangre o tejido pueden estar erradas." (Ex. 118-7M, p. 168) OSHA está de acuerdo con estos autores en que los niveles de epóxido no deben usarse para evaluar riesgo. En la discusión, los autores señalaron la necesidad de incluir la toxicocinético de diepóxido (así como la de monoepóxido) en futuros ejercicios de modelado, ya que creen que el diepóxido es el metabolito carcinogénico último del BD.

Kohn y Melnick, en una publicación reciente, usaron los datos disponibles y trataron de aplicar un modelo PBPK para ver si era consistente con la toma y metabolismo observados *in vivo*. (Ex. 131) El modelo incluía compartimientos para tejidos de perfusión rápida y lenta. Las ecuaciones de índice para formación de monoepóxido, en su hidrólisis, y para conjugación con glutathione fueron incluidas.

Kohn y Melnick reconocieron numerosas fuentes de incertidumbre al aplicar el modelo a los datos (en los cuales hay muchas lagunas), necesitan asunciones. Sus cálculos los llevaron a concluir que el "modelo reproduce las observaciones de cuerpo completo para ratones y ratas" y que predice que la "toma de inhalación de butadieno y la formación y retención de epoxibuteno están controladas a mucho mayor extensión por los parámetros fisiológicos que por los parámetros bioquímicos..." (Ex. 131)

Cuando Kohn y Melnick intercambiaron los parámetros bioquímicos en los modelos de ratón y humano para ver si "las diferencias en toma neta calculada de butadieno entre las tres especies fue debida a las diferencias en actividad metabólica," ellos hallaron que el uso de parámetros humanos en el modelo de ratón disminuyó el nivel de absorción de BD, pero no a un nivel tan bajo como en de humano. Kohn y Melnick señalaron que las predicciones de modelo de niveles de epoxibuteno en el corazón y pulmones y ratas no justificaron la observación de que los ratones, pero no las ratas, desarrollen tumores en esos sitios. Kohn y Melnick sugirieron que factores distintos de los niveles de epoxibuteno, no justificados por el modelo, son probablemente cruciales para la inducción de carcinogénesis.

Conclusiones

Muchos estudios de metabolismo han sido conducidos *in vitro* e *in vivo*, mayormente en ratones y ratas para determinar los procesos metabólicos, distributivos y eliminadores del BD, y estos estudios han sido extendidos en intentos de explicar, al menos en parte, la mayor potencia de carcinogenicidad del BD en el ratón, si el ratón o la rata es el mejor sustituto para avalúo de cáncer humano y riesgo reproductor, y cuál sea la dosis-métrica apropiada para usarse en avalúos de dosis-respuesta. La pregunta de si el ratón o la rata es un mejor modelo para el humano sobre las bases de la respuesta de tumor está tratada en parte en la sección de avalúo de riesgos de este preámbulo.

Esta sección considera más específicamente si estos estudios metabólicos en total pueden explicar las diferentes respuestas y potencias de cáncer observadas en ratones, ratas y humanos. Lo que es claro a través del expediente es que la mayoría de los científicos que estudian el tema consideran que no el BD mismo, sino los principales metabolitos de epóxidos de BD, BMO y BDE y 1,2-epoxibuteno-3, 4-diol, ser los agentes carcinogénicos putativos. La mayor parte de esta investigación ha enfocado sobre la producción relativa de especie de BMO y BDE. Ambos BMO y BDO han sido informados en estudios tempranos como carcinogénico a ratones y ratas via aplicación por la piel y/o inyección subcutánea, con el BDO algo más potente. (Ex. 23-88, Ex. 125).

El metabolismos de BD a BMO en el hígado y pulmones de ratones, ratas y humanos es mediante el pasaje de oxidación de P450, con CYP2E1 y CYP1A6 siendo las principales enzimas. Basado sobre los estudios revisados por OSHA, en general el ratón metaboliza BD a monoepóxido y el diepóxido en estos órganos a un índice más rápido que la rata o el humano. Esto está apoyado por la siguiente evidencia: (1) El ratón tiene niveles más altos de BMO y BDE en la sangre, pulmones e hígado (i.e., véase Ex. 118-7S, Ex. 118-7D, and Ex. 118-13), los cuales son los órganos blanco para cáncer en el ratón, pero no en la rata; (2) el ratón tiene más altas razones de microsomas Vmax/Km de pulmones e hígado *in vitro* para metabolismo de BD y BMO que las ratas o los humanos. (Ex. 118-7AA); y (3) el ratón tiene niveles de aducto de hemoglobina-BMO más altos que las ratas y niveles mucho más altos que los humanos. (Ex. 118-7Y) Una excepción mayor a los hallazgos de estos estudios por Duescher y Elfarra, quienes hallaron que las razones Vmax/km de BD *in vitro* fueron iguales en microsomas hepáticos de ratones y humanos

y 3-4 veces más alto de lo que eran en ratas, sugiriendo que los ratones y los humanos tienen potencial metabólico de BD similar, al menos en el hígado. (Ex.128) Se halló grandes variaciones, alrededor de 60 veces, entre 10 actividades metabólicas de microsoma de BD del hígado humano. (Ex.118-7N) Un estudio reciente de metabolismo de BD *in vitro* por Seaton et al. de aislados de vías de aire enteras del pulmón de ratas y ratones halló que el ratón producía alrededor del doble de BMO que la rata (esta diferencia no pudo explicar la diferencia entre la incidencia de tumores entre ratas y ratones). (Ex.118-7C)

El BMO y BDE también fueron medidos en corazón, bazo, timo y médula ósea (sitios blanco para ratones, pero no tumores de rata), siguiente a la exposición por inhalación de cuatro horas de BD (62.5 ppm), a ratones y ratas. (Ex.118-13) En estos tejidos, los niveles de BMO y BDE en ratones fueron de 3 a 55 veces más alto que los niveles para ratas para los mismos metabolitos, aunque los niveles de órgano de ratón de estos metabolitos se correlacionan pobremente con la respuesta de cáncer de órgano blanco de ratón a este nivel de exposición. Sólo altos niveles de BDE en los pulmones de ratón fueron consistentes con la incidencia de mortalidad por cáncer (véase identificación de riesgo-sección de estudios de animales, Ex.114). Esto sugiere que los niveles de metabolito de BD en tejido puede, en el mejor caso, explicar sólo parcialmente las diferencias en respuesta cardiogénica. Las diferencias en ambas especies y la sensibilidad de tejido también deben ser justificadas.

El estudio de Thornton-Manning y otros estudios también proveen información sobre la eliminación de BD. (Ex.118-71) Con niveles de exposición experimental más altos, la principal ruta de eliminación de BD es vía expiración. La eliminación de BMO ocurre mediante diferentes pasajes en diferentes especies y diferentes órganos. A concentraciones de exposición a BD más alta, se expira algún BMO. El hígado y pulmones de ratón parecen eliminar BMO predominantemente mediante conjugación directa con GSH². Para la rata hay aproximadamente igual eliminación a través de los pasajes mediados por GSH y EH, mientras que para los humanos y monos la hidrólisis de butadienol es el principal pasaje para excreción. (Ex. 118-13 Att.3) Esta diferencia de pasaje de eliminación entre especies es una explicación parcial para los niveles más altos de BMO y BDE vista en el ratón, asumiendo que la mayor parte del metabolismo de BD tiene lugar en el hígado. Con respecto a la distribución y metabolismo de BD en la médula ósea, los niveles de ratón de los metabolitos de BD en la médula ósea fueron más bajos que en cualquiera de los otros órganos blanco estudiados. (Ex.118-13) Los estudios *in vitro* por Gentler y Recio no han hallado P4502E1 detectable en la médula ósea de los ratones B6C3F₁ (Ex.118-7T) Estos autores concluyen que esto "sugiere que el BD es convertido a BMO fuera de la médula ósea y es subsiguientemente concentrada en la médula ósea, o que la conversión de BD a BMO ocurre mediante pasajes enzimáticos alternos dentro de la médula ósea." Esto último parece ser lo más probable, ya que Maniglier-Poulet y sus colaboradores mostraron que el metabolismo de BD a BMO *in vitro* en médula ósea de ratones B6C3F₁ y humanos ocurre por un proceso mediado por peroxidasa y no vía el sistema de citocroma P450. (Ex. L-133) Ya que en sus sistemas la médula ósea de ratones y humanos generó alrededor de la misma cantidad de BMO/célula, esto sugiere que la distribución de BD a la médula ósea y las reacciones metabólicas locales deben ser consideradas en extrapolaciones de especie a especie y en modelado de PBPK.

La inclusión de reacciones locales de médula ósea se tornan aún más importantes al considerar las especies animales a usarse para modelar cáncer humano. El BD es genotóxico en la médula ósea de ratones, pero no de ratas. (Tice et al. 1987; Cunningham et al. 1986, reported in Ex.131) BD y BMO han sido implicados como que afectan las células de origen y progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea relacionadas a leucemia de célula T y anemia en el ratón. (Irons et al., 1993, in Ex. 117-2) El BD causa linfoma en ratones, pero no linfoma o leucemia en ratas, aún a 8,000 ppm. Más aún, el cuerpo de evidencia epidemiológica indica fuertemente que la exposición a BD presenta un riesgo aumentado de leucemia humana (véase la sección epidemiológica y especialmente Ex.117-1).

El almacenado en grasa de BD durante la exposición, y la liberación siguiente al cese de la exposición, también es una preocupación mayor, al estimar los niveles de órgano blanco y al determinar las diferentes especies. Hay poco en el expediente sobre el efecto del almacenado de grasa y su liberación. En el estudio Thornton-Manning discutido anteriormente, los niveles BMO y BDE en grasa de ratones y las ratas declinaron rápidamente siguiente al cese de la exposición, sugiriendo pocos efectos permanentes. Sin embargo, Kohn y Melnick presentan un modelo en el cual la liberación postexposición del BD de la grasa resultará en producción de epóxido en humanos en contraste con el ratón. (Ex.131)

Bond et al. sugieren que el metabolismo más rápido de BD a BMO en el ratón y los pasajes de eliminación de EH y BMO más rápidos en la rata y humanos puede ser una explicación para los niveles más bajos de BDE, si alguno, vistos en microsomas hepáticos de rata y humanos y por qué el BD no será carcinogénico a humanos en los niveles de exposición vistos en el ambiente o el lugar de trabajo. (Ex. 130) También concluyeron que: "Ya que la inducción de tumor significativa ocurre sólo a 8000 ppm de BD, los niveles de BMO probablemente no son predictores de una respuesta carcinogénica." Thornton-Manning et al. caracterizan los niveles pico de BDE en los pulmones y corazón de ratón como mayores o equivalentes a los niveles pico para BMO y sugiere que "la formación de BDE puede ser más importante que la formación de BMO en la carcinogenicidad última de BD." (Ex.118-13) Sin embargo, los niveles de BMO en estos órganos también fueron bastante altos y fueron más altos que los niveles de BDE en sangre y médula ósea, los órganos blanco para los cánceres del sistema hematopoyético. OSHA cree que la evidencia no es suficiente para desechar la contribución potencial del BMO a la carcinogenicidad de ratones, ratas o humanos; para concluir que el BDE debe ser considerado más activamente carcinógeno que el BMO; o para hallar que los niveles de BDE están suficientemente caracterizados en tejidos de ratón o humano para ser usados como la métrica de dosis para el avalúo del riesgo humano a BD.

Así, OSHA concluye, basado sobre el cuerpo de evidencia metabólica y otra evidencia presentada, y la discusión anterior, que el ratón es el modelo animal apropiado para propósitos de avalúo de riesgo de cáncer debido a BD para humanos, y que el metabolismo de BD a metabolitos activos es probablemente necesario para carcinogenicidad. Sin embargo, aunque la toma, distribución y metabolismo de BD a agentes carcinogénicos activos son importantes, las reacciones metabólicas locales a BD y sensibilidades específicas de especie parecen tener al menos un impacto tan grande

sobre la potencia del BD en las varias especies. Esto es probable que sea especialmente cierto en el humano, cuyo proceso metabólico parece ser mucho más variable que con respecto a BD. Así, aunque los estudios de metabolismo proveen discernimiento sobre los procesos metabólicos del BD en varias especies y órganos (con la posible excepción de tumorigenicidad pulmonar de ratón relacionada con los niveles pulmonares de BDE y eslabonado cruzado de proteínas), OSHA halla que quedan demasiadas preguntas sin contestar, ambos con los esfuerzos de modelado de PBPK y con las mediciones actuales *in vivo* (y la falta de mediciones en humanos), para basar un avalúo de riesgo cuantitativo sobre la equivalencia de nivel de metabolito de BD entre ratones y humanos. (Ex. L-132)

VI. Avalúo de Riesgo Cuantitativo

A. Introducción

En 1980, el Tribunal Supremo de los EEUU reglamentó sobre la necesidad de un avalúo de riesgo en el caso de *Industrial Union Department, AFL-CIO v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. (607), la "Decisión de Benceno." El Tribunal Supremo de EEUU concluyó que la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional (OSH), requiere, antes de la emisión de una norma, que la nueva norma esté basada sobre evidencia substancial en el expediente considerada como un entero, de que hay un riesgo significativo de daño a la salud en los límites de exposición permisible (PELs) actuales, y que la emisión de la norma reducirá significativamente o eliminará el riesgo. El Tribunal declaró que, antes de que el Secretario del Trabajo pueda promulgar alguna norma de seguridad o salud permanente, se le requiere hacer un hallazgo umbral de que el lugar de empleo es inseguro en el sentido de que hay riesgos significativos presentes y pueden ser eliminados o disminuidos mediante un cambio en prácticas. (448 U.S. 642)

En 1981, la reglamentación del Tribunal sobre la Norma de Polvo de Algodón de OSHA (*American Textile Manufacturers Institute v. Donovan*, 452 U.S. 490 (1981)) reafirmó su posición anterior en la Decisión de Benceno, de que un avalúo de riesgo no sólo es apropiado, sino que a OSHA se requiere identificar riesgos a la salud significativos a los trabajadores y determinar si una norma propuesta alcanzará una reducción en riesgo, y OSHA como asunto de política está de acuerdo con que los avalúos deben ponerse en términos cuantitativos a la extensión posible.

Para esta reglamentación, OSHA ha conducido un avalúo de riesgo cuantitativo para estimar el exceso de riesgo para cáncer y consecuentemente para muertes prematuras asociadas con la exposición a un promedio de tiempo ponderado (TWA) de ocho horas, cinco días/semana, 50 semanas/año, 45 de exposición a BD en concentraciones que varíen de 0.1 a 5 ppm, el alcance de los límites de exposición permisibles (PELs) considerados por OSHA en esta reglamentación. Los datos usados en el avalúo de riesgo cuantitativo fueron de un estudio de inhalación un Programa de Toxicología Nacional (NTP), en el cual se expuso ratones B6C3F₁ de ambos sexos a aire ambiental o a concentraciones de exposición de BD que variaron desde 6.25 a 200 ppm, conocidas

como NTP II. (Ex.90) Para siete combinaciones de sitio género-tumor; se ajustó modelos Weibull multietapa a estos datos NTP II. Los modelos fueron elegidos via una prueba de razón de bitácora-probabilidad.

El estimado de máxima probabilidad (MLE) de OSHA del exceso de riesgo de desarrollar cáncer y la subsiguiente muerte prematura como resultado de una exposición ocupacional vitalicia a un TWA de ocho horas a 2 ppm de BD, el PEL propuesto por OSHA en 1990 fue 16.2 por 1,000 trabajadores, basado sobre la combinación de sitio género-tumor, tumores pulmonares en ratones hembras. Si el nivel de exposición promedio de tiempo ponderado (TWA) de ocho horas vitalicio es bajado a 1 ppm de BD, basado sobre los tumores pulmonares en ratones hembras, el estimado de exceso de cáncer y muerte prematura baja a 8.1 por 1,000 trabajadores. En otras palabras, una reducción en exposición ocupacional vitalicia a un TWA de ocho horas de 2 ppm a 1 ppm de BD se espera que evite, en promedio, ocho casos adicionales de cáncer y probables muertes prematuras por 1,000 trabajadores expuestos. Basado sobre los datos de dosis-respuesta de sitio de tumor, los cuales están mejor caracterizados por un modelo de tiempo-a-tumor Weibull de 1 etapa (macho-linfoma, macho-pulmón, hembra-linfoma y ovárico), en promedio se esperaría que hubiera entre 1 y 6 casos de exceso menos de cáncer por 1,000 trabajadores basado sobre una exposición ocupacional vitalicia a un TWA de ocho horas a BD a 1 ppm versus BD a 2 ppm. Los estimados de muertes por leucemia en el antiguo TWA de ocho horas PEL de 1,000 ppm de BD, para una vida de trabajo ocupacional, no están presentados debido a que las exposiciones contemporáneas a BD generalmente están muy por debajo de este nivel.

B. Avalúo de riesgo carcinogénico

1. Selección de base de datos para avalúo de riesgo cuantitativo

La selección de datos provee la plataforma para avalúo de riesgo cuantitativo (QRA). Ya sean los estudios con animales que evalúan la relación dosis-respuesta entre la exposición a BD y tumorigénesis o dosis-respuesta epidemiológica pueden ser fuentes de datos apropiadas.

Los estimados de riesgos cuantitativos para humanos pueden estar basados sobre la experiencia con animales de un estudio de exposición vitalicia crónica. Los bioensayos de inhalación vitalicia crónica con ratas y ratones generalmente duran dos años o dos terceras partes del alcance de la vida del animal. (Ex.114) Estos tipos de estudio proveen discernimiento sobre la naturaleza de la relación entre la concentración de exposición, duración y respuesta bajo un ambiente controlado. Más aún, algunos investigadores han estimado una variedad de medidas de dosis de BD, incluyendo dosis inhalada y absorbida, así como metabolitos de BD, para estimar los riesgos humanos basados sobre la relación dosis-respuesta observada de los animales en el bioensayo; la forma de la dosis usada en un análisis de dosis-respuesta se llama dosis-métrica.

La carcinogenicidad de la inhalación vitalicia de BD fue estudiada en las ratas Sprague-Dawley por el Informational Institute of Synthetic Rubber Producers (IISRP) y en ratones B6C3F₁ por el National Toxicology Program. El IISRP auspició un bioensayo de inhalación de dos años de ratas

Sprague-Dawley realizado en Hazelton Laboratories Europe (HLE). (Ex. 2-31) Grupos de 110 ratas Sprague-Dawley hembras y machos fueron expuestos seis horas al día, por cinco días a la semana a 0, 1,000 o 8,000 partes por millón (ppm) de BD. Los machos fueron expuestos por 111 semanas y las hembras por 105 semanas. Se halló índices significativamente aumentados de tumores en las ratas machos y hembras. Entre las ratas machos expuestas, hubo un aumento en ocurrencia de tumores pancreáticos y testiculares, y entre las hembras expuestas hubo incidencia más alta de tumores uterino, de la glándula Zymbal, mamarios y tiroideos que en los grupos de control.

El National Toxicology Program (NTP) ha realizado dos bioensayos de inhalación crónica usando ratones B6C3F₁. (Ex.23-1;90;96) El primer estudio, NTP I, tenía la intención de ser un bioensayo de dos años, exponiendo a grupos de 50 ratones machos y hembras a 0, 625 o 1,250 ppm de BD por seis horas al día, cinco días/semana. El estudio fue prematuramente abreviado a las 60 semanas para los machos y 61 semanas para las hembras causado por una incidencia de mortalidad de cáncer inusualmente alta debida a neoplasmas malignos en múltiples órganos. A pesar de algunas debilidades en la manera en que fue conducido el estudio, los resultados muestran que el BD es claramente carcinogénico en estos ratones, con aumentos estadísticamente significativos en linfomas malignos, hemangiosarcomas cardíacos, tumores pulmonares y tumores de "forestomach" en comparación con los controles para los ratones machos y hembras expuestos. (Ex.90)

El segundo bioensayo de inhalación crónica NTP BD, NTP II, tenía grupos de 70 (excepto por el grupo expuestos a la más alta concentración, que contenía 90), ratones machos y hembras expuestos a concentraciones de 0, 6.26, 20, 62.5, 200 y 625 ppm por seis horas /día, cinco días/semana por hasta 104 semanas. El bioensayo NTP II proveyó exposiciones más bajas, más cerca de los niveles de exposición ocupacional prevaeciente que los estudios de inhalación crónica NTP I y HLE. El NTP II sostuvo el patrón de respuesta carcinogénica hallado en NTP I. Los ratones machos y hembras expuestos a BD desarrollaron tumores en múltiples sitios, incluyendo: linfomas, hemangiosarcomas cardíacos y tumores pulmonares, tumores del hígado, "forestomach" y la glándula Harderian (una glándula lacrimal accesoria en la esquina interior del ojo en los animales; son rudimentarias en el hombre). Los tejidos reproductores también fueron adversamente afectados. Entre los machos expuestos hubo aumentos significativos en tumores de la glándula prepucial; entre las hembras hubo aumentos significativos de tumores ováricos y mamarios.

En 1996, un estudio de grupo retrospectivo fue sometido a OSHA por Delzell y sus colaboradores de alrededor de 18,000 hombres que trabajaron en plantas de goma sintética de Norteamérica. (Ex. 117-1). En estudio los investigadores derivaron los estimados de la exposición ocupacional a BD usando una variedad de recursos, tal como historiales de trabajo, datos de ingeniería, notas de producción y las memorias institucionales de los empleados. En su informe del 2 de diciembre de 1995, Dr. Delzell et al. caracterizaron sus esfuerzos como sigue:

Se hizo estimación de la exposición cuantitativa retrospectiva para aumentar el poder del estudio para detectar las asociaciones y para asistir con el avalúo del impacto de los niveles de exposición específicos sobre mortalidad debida a leucemia y otros cánceres linfopoyéticos. (Ex. 117-1)

En abril de 1996, el Dr. Delzell expresó preocupación por las posibles discrepancias entre las exposiciones estimadas acumulativas y las mediciones actuales. (Ex. 118-2) OSHA cree que en un estudio bien conducido, los estimados de exposición retrospectiva pueden ser razonablemente sustituidos por exposiciones verdaderas; la mala clasificación o incertidumbre pueden disminuir la precisión de los estimados de riesgo derivados de un estudio tal, pero el problema debe ser severo difundido para invalidar los hallazgos básicos.

Al tiempo de la publicación de la norma propuesta sobre exposición ocupacional a BD (agosto de 1990), sólo los bioensayos NTP I de ratón y HLE de rata estaban disponibles para avalúos de riesgo cuantitativo (QRA). En la Tabla V-9 se presenta una lista de la autoría y la serie de datos usada en varios QRAs sometidos al sumario de OSHA. Con una excepción, el resto de los QRAs en el sumario de BD se han basado sobre bioensayos de exposición vitalicia crónica de animales. Cada uno de los cinco avalúos de riesgo discutidos en la propuesta basó su avalúo de riesgo cuantitativo sobre uno o ambos de los bioensayos de exposición más alta crónica (los grupos expuestos a concentraciones de BD variaron entre 625-8,000 ppm). (Exs. 17-5; 17-21; 23-19; 28-14; 29-3; 32-27) Los tres QRAs conducidos usando datos de bioensayos subsiguientes a la publicación del estudio NTP II usaron datos del NTP II con exposiciones de 6.25-625 ppm de BD, más cerca a las exposiciones ocupacionales actuales, para calcular sus mejores estimados de riesgo. (Exs. 90; 118-1b; 32-16)

A continuación un resumen de los diez QRAs:

Tabla V-9-Tabla sumaria de avalúos de riesgos cuantitativos (QRAs) en orden de su revisión en la norma de BD de OSHA

Exhibit	Author	Data-set
90.....	Natinal Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (Preliminary).	NTP II ^a bioassay (preliminary).
118-1b.....	NIOSH.....	NTP II bioassay.
118-1.....	NIOSH.....	Delzell et al. Epidemiological study.
17-21.....	United Statel EPA Carcinogen Assessment Group (CAG).....	NTP I ^b and HLE ^c bioassys; Epidemiological based on Fajen Exposure Data.
32-27.....	California Occupational Health Program (COHP) of the California Department of Health services CDHS).	NTP I; HLE bioassays Epidemiological based on Fajen Exposure Data
32-16.....	Shell Oil Corporation.....	NTP I, NTP II and HLE bioassays.
17-5.....	United States EPA Office of Toxic Substances (OTS).....	NTP I bioassays.
23-19.....	ICF/Clement Inc.....	NTP I bioassays.
29-3.....	Center for Technology, Policy, and Industrial Development at the Massachusetts Institute of Technology.	NTP I and HLE bioassays.
28-14.....	Environ Inc.....	HLE bioassay.

^a NTP II, The National Toxicology Program, Technical Report 434, bioensayo de dos años de ratones B6C3F, a cinco grupos de exposición que recibieron entre 6.25 y 625 partes por millón (ppm) de BD

^b NTP I, The National Toxicology Program, bioensayo a largo tiempo prematuramente terminado de ratones B6C3F, a dos grupos que recibieron 625 o 1,200 ppm de BD.

^c HLE, Hazelton Laboratories Europe, bioensayo vitalicio de ratas Sprague Dawley, los grupos expuestos recibieron 1,000 ppm de BD u 8,000 ppm de BD.

Avalúos de riesgo cuantitativo de NIOSH basado sobre NTP II

A principio de los '90, se condujo dos QRAs secuencialmente por el National Institutes for Occupational Safety and Health (NIOSH). Uno fue preliminar y el otro final, con el último usando datos de patología final para sarcomas histiocíticos y un tipo particular de linfoma de NTP II. En 1991, NIOSH sometió un QRA preliminar usando los datos de patología de tumor de NTP II preliminar para varios sitios de órganos individuales (8 de los ratones hembras y 6 de los ratones machos), para estimar el exceso de riesgo de cáncer a diferentes exposiciones de BD durante una vida de trabajo. (Ex. 90) Para todos los análisis de sitios género-tumor, NIOSH excluyó el grupo de exposición a 625 ppm en su mejor estimado de riesgo ya que la plétora de tumores⁶ en competencia en este grupo de alta exposición provee menos información para análisis de dosis-respuesta de sitios de tumor individuales que los datos de algunos de los grupos de más baja exposición. Otra razón para la exclusión fue que la relación dosis-tiempo-respuesta en ratones está saturada para exposiciones sobre 500 ppm y que los datos así proveerían muy poca información adicional para extrapolación de baja dosis. El QRA de NIOSH se basó sobre la conversión alométrica de peso de cuerpo al tres cuartos de potencia (mg/kg)^¾, e igualó un ratón de 900 días

a un humano de 74 años. Para evitar la duplicación de los riesgos, NIOSH presentó sólo estimados de probabilidad máxima basado sobre el agregado de todos los tipos de linfomas aunque los datos de respuesta también estaban disponibles para la subserie de linfoma linfocítica.

De las catorce series de datos de sitios de género-tumor, NIOSH modeló para extrapolar los datos animales a los humanos, 12 (86%) resultaron en riesgos excesivo mayores de dos muertes por cáncer por 1,000 trabajadores, dada una exposición ocupacional vitalicia de TWA de ocho horas a 1 ppm de BD. Los estimados de riesgos de exceso a los trabajadores basado sobre los modelos de mejor ajuste para cada una de las seis relaciones de tiempo-respuesta para sitios de tumor en machos fueron entre 0.4 y 15.0 por 1,000 trabajadores asumiendo una exposición ocupacional de 45 años a un TWA de ocho horas, a 1 ppm de BD. Entre los estimados basados sobre los datos de dosis-respuesta de ratones, los estimados de exceso de riesgo más alto y más bajo fueron de hemangiosarcoma cardíaco y de la relación dosis-respuesta de la glándula Harderian, respectivamente. Para estimados de exceso de riesgo basado ya sea sobre la serie de género de las relaciones dosis-respuesta de tumor individual, sólo los datos de hemangiosarcoma cardíaco predijeron un riesgo de menos de 1 por 1,000 trabajadores con una exposición ocupacional vitalicia de 1 ppm; estos datos predijeron 0.4 y 3×10^{-3} de casos de exceso de cáncer por 1,000 trabajadores basado sobre los modelos mejor ajustados para ratones machos y hembras, respectivamente.

Basado sobre el los sitios de tejido en hembras, los estimados de exceso de riesgo para una exposición ocupacional vitalicia a 1 ppm de BD variaron entre 4 y 31 por 1,000 trabajadores.

NIOSH presentó sus hallazgos para la exposición vitalicia a 2 ppm como sigue:

Basado sobre los tumores en los sitios más sensibles., el pulmón del ratón hembra (asumiendo conversión de $(\text{mg/kg})^*$), nuestros estimados de probabilidad máxima del riesgo humano aumentado proyectado de cáncer debido a la exposición ocupacional vitalicia a BD a un TWA PEL de 2 ppm es aproximadamente 60 en 1,000 (trabajadores). (Ex. 90)

Para los modelos lineales, si la escala fuera sobre las bases de (mg/kg) en vez de sobre $(\text{mg/kg})^*$ usado por NIOSH para conversión alométrica, el estimado revisado de riesgo de cáncer excesivo para una vida de exposición ocupacional TWA de ocho horas a BD disminuiría aproximadamente seis veces a 9.2 por 1,000 trabajadores basado sobre los mismos datos de tumor pulmonar de ratón hembra.

En 1993, NIOSH finalizó sus estimados de exceso de riesgo causado por la exposición ocupacional basado sobre la experiencia de tumorigénesis de los ratones en el estudio NTP II (Ex. 118-1B). Los estimados de probabilidad máxima redondeados (MLE) del QRA final están presentados en la Tabla V-10. NIOSH expandió los sitios género-tumor para incluir sarcoma histiocítico para ratones machos y hembras. NIOSH eligió presentar sólo su estimado de riesgo basado sobre linfoma linfocítico, en vez de un avalúo basado sobre el agregado de linfomas. En los QRAs preliminar y final de NIOSH, los modelos de una etapa tiempo a tumor redondearon los estimados

de riesgo asociados con la exposición vitalicia a 1 ppm de BD variaron desde 1 a 30 casos de exceso de cáncer por 1,000 trabajadores, con los estimados basados sobre linfoma linfocítico en machos y los datos de dosis-respuesta pulmonar para hembra proveyendo los extremos superior e inferior del alcance de riesgo, respectivamente.

Como parte de su análisis de sensibilidad, NIOSH derivó los estimados de riesgo basado sobre (1) ecuación de una vida humana a la edad equivalente del ratón de 784 días, una cifra que OSHA ha usado, y (2) igualando una vida humana a una vida de ratón de 900 días (una cifra usada con mayor frecuencia por NIOSH.) Los mejores estimados de riesgo igualando la vida humana a la vida de ratón de 784 días fueron más bajos, en alrededor de un tercio, que aquellos que asumen una equivalencia de vida humana a 900 días para el ratón, todo lo demás constante.

PROSHO

Tabla V-10.-Avalúos de riesgo cuantitativo (QRA) finales de NIOSH^a, Estimados de probabilidad máxima (M.L.E.s)^b por 1,000 trabajadores de exceso de riesgo vitalicio debido a una exposición ocupacional^c a 1 ppm de BD usando los modelos mejor ajustados, según designado por número de etapas del modelo tiempo a tumor Weibull

Sitio género-tumor	MLE, QRA final (etapas)
Ratón macho:	
"Forestomach".....	0.32 (2)
Glándula Harderian.....	10 (1)
Hemangiosarcoma cardíaco.....	0.5 (2)
Sarcoma histiocítico.....	8 (1)
Hígado.....	4(1)
Todo linfoma.....	NA
Linfoma linfocítico.....	0.9 (1)
Pulmón.....	10 (1)
Ratón hembra:	
"Forestomach".....	5 (1)
Glándula Harderian.....	7 (1)
Hemangiosarcoma cardíaco.....	3x10 ⁻³ (3)
Sarcoma histiocítico.....	10 (1)
Hígado.....	7 (1)
Todo linfoma.....	NA
Linfoma linfocítico.....	9 (1)
Pulmón.....	30 (1)
Mamario.....	4 (1)
Ovárico.....	9 (1)

^a Basado sobre NTP II, excluyendo la categoría de exposición a 625, igualando un ratón de 900 días a un humano de 74 años y asumiendo una conversión alométrica de (mg/kg)^a.

^b Redondeado a una cifra significativa.

^c La vida ocupacional es un promedio de tiempo ponderado de ocho horas, 40 horas por semana, 50 semanas por año, promedio de tiempo ponderado (TWA) por 45 años.

QRA del Carcinogen Assessment Group

El Carcinogen Assessment Group (CAG) y el Reproductive Effects Assessment Group de la Office of Health and Environmental Protection Agency en United States Environmental Protection Agency (EPA) también condujeron un avalúo de mutagenicidad y carcinogenicidad de BD. (Ex. 17-21) En su avalúo de riesgo cuantitativo, CAG usó datos de respuesta de machos y hembras de los dos bioensayos crónicos disponibles en ese tiempo, NTP I con ratones B6C3F₁ y el estudio HLE con ratas Sprague-Dawley. El análisis de CAG está basado sobre los procedimientos establecidos por EPA para análisis de riesgo cuantitativo, que ajusta el número total de animales con tumores significativamente aumentados o altamente inusuales con el modelo multietapa linealizado y usa el nivel superior de intervalo de confiabilidad de 95% . Los ratones que murieron antes de la semana 20 y las ratas que murieron durante el primer año del estudio (antes de la observación del primer tumor), fueron eliminados del análisis para ajustar para mortalidad diferencial no tumor.

La dosis-métrica estuvo basada sobre un informe preliminar por el Lovelace Inhalation Toxicology Research Institute de su estudio de exposición de inhalación en ratones B6C3F₁ y ratas Spregue-Dawley en diferentes concentraciones de BD, algo correspondiente a las concentraciones usadas en NTP I y HLE, con la dosis de BD interno total equivalente expresada como una función de la concentración de exposición. Entonces CAG estimó la cantidad y por ciento de BD retenido para las varias concentraciones de exposición en estos bioensayos. Estos estimados de dosis interna fueron luego extrapolados a los humanos basado sobre la equivalencia de concentración de ppm en aire animal-humano.

CAG ajustó los estimados de riesgo del estudio de ratón mediante un factor de (duración/vida de estudio)³ para justificar las observaciones de menos de toda la duración de la vida, ya que el estudio NTP I fue prematuramente terminado a las 60 semanas para los machos y a las 61 semanas para hembras debido a la mortalidad por cáncer predominante. CAG extrapoló los datos de la corta duración de la vida de los ratones a una vida de ratón esperada, 104 semanas, para estimar el riesgo vitalicio a los humanos.

CAG estimó todos los riesgos basados sobre la exposición continua a BD, 24 horas al día, 365 días al año, por una vida de 70 años. Los estimados de riesgo de unidad incremental para los ratones hembras fueron ocho veces tan altas como para las ratas hembras; para los machos, el estimado de riesgo de unidad incremental para ratones fue alrededor de 200 veces tan alto como para las ratas. El estimado de riesgo de unidad incremental de CAG de 0.64 (ppm)⁻¹ está basado sobre la media geométrica de los estimados de curva de límite superior para ratones hembras y machos y predeciría un límite superior de cánceres de exceso de 640 por 1,000 personas expuestas a 1 ppm continuamente durante toda su vida, 70 años. Extrapolando este mismo estimado a una vida de trabajo de 45 años equivalente de 240 días de trabajo por año a una exposición TWA de ocho horas de 1 ppm de BD resultaría en un estimado de riesgo de límite superior de 90 cánceres en exceso por 1,000 trabajadores. Si se asume que el día de trabajo requiere la mitad (10m³), del volumen de flujo diario, la cantidad total de inhalación de aire, el exceso sería 135 cánceres por 1,000.

California Occupational Health Program (COHP) QRA

En 1990, cinco años después de que CAG condujera su avalúo de cuantitativo, el California Occupational Health Program (COHP), produjo su estimado de riesgo con un avalúo de la carcinogenicidad de BD similar, usando los mismos bioensayos disponibles, con información más reciente sobre el riesgo de BD en humanos, modelado farmacocinético (PK) y eficiencia de absorción de baja exposición de animales. (Ex.32-16) Usando dos dosis-métricas separadas para cada bioensayo y modelos multietapa para categorizar la relación dosis-respuesta básica, CAG presentó varios estimados cuantitativos de riesgos de unidad vitalicia incremental. Los modelos multietapa de respuesta vitalicia cuántica fueron ajustados a los datos. COHP, como NIOSH, usaron los datos individuales con un modelo multietapa Weibull tiempo-tumor para caracterizar

la relación dosis-respuesta. COHP declaró que también ajustó modelos Mantel-Bryan y log-normal a los datos, y que los modelos multietapa dieron un mejor ajuste; los resultados obtenidos con estos otros modelos no fueron informados.

COHP llevó a cabo cálculos sobre cada sitio de tumor primario separadamente y también hizo cálculos sobre el grupo de tumores primarios que mostraron incidencias de tumores significativamente aumentadas. Para su dosis-métrica principal, COHP refinó el enfoque de CAG, usando un estimado revisado de absorción de baja exposición vía inhalación. COHP también incluyó un estimado del modelo PK de los metabolitos de monoepóxido de BD, pero desenfató su uso declarando que eran presentados "con propósitos de comparación, solamente." La tercera dosis-métrica fue la conversión directa de ppm para especies de animales a humanos (ajustando para la duración de exposición). COHP declaró:

(COHP) siguió la práctica estándar de EPA y asumió que una cierta concentración de exposición en ppm o mg/m^3 en animales experimentales fue equivalente a la misma concentración de exposición en humanos. (Ex. 32-16)

Al igual que CAG, COHP también ajustó para supervivencia de menos del alcance de vida en el estudio de ratones NTP I, pero usando un poder de tiempo cúbico (duración del estudio/vida)³. El ajuste de estimado de potencia de COHP para el estudio de ratones machos con supervivencia de 60 semanas fue 5.21; para la supervivencia de 61 semanas de los ratones hembras el ajuste fue 4.96.

Con todas las combinaciones de sitio, especies, sexos, modelos y dosis-métricas, COHP presentó sobre 60 estimados de potencia para la rata y sobre 100 para el ratón. Al igual que con CAG y otros análisis, los análisis basados sobre NTP I fueron típicamente de uno a dos órdenes de magnitud mayores que aquellos basados sobre la rata para modelos dosis-métrica y tumores totales. COHP eligió los estimados basados sobre los ratones machos como indicadores finales del riesgo humano basado sobre la "calidad superior del estudio de ratón." De estos estimados, usando la forma cuántica del modelo multietapa, COHP eligió "el extremo superior para riesgo de exceso de cáncer posible para humanos." El estimado de potencia de cáncer final de COHP de $0.32 (\text{ppm})^{-1}$ presentado en unidades de exposición vitalicia continua, está basado sobre todos los tumores significativos en el ratón macho y usa el factor de conversión de dosis equivalente de BD interno de $0.54 \text{ mg}/\text{kg-d}/\text{ppm}$ para el ratón y equivalencia de ppm animal-humano. El estimado de potencia final de COHP fue la mitad del valor de $0.64 (\text{ppm})^{-1}$ calculado por el CAG; la diferencia es debida mayormente a una modificación de absorción de baja exposición por COHP. El factor de potencia de exposición vitalicia continua se convierte a un riesgo de vida de trabajo de 45 a 67 cánceres en exceso por 1,000 trabajadores expuestos a 1 ppm de BD a un TWA de ocho horas durante una vida de trabajo de 45 años.

COHP, al igual que CAG, intentaron determinar si su extrapolación de riesgo basada sobre animales pudiera predecir la mortalidad por leucemia observada en los estudios de epidemiología. Siguiendo el enfoque empleado por CAG en sus análisis del estudio Meinhardt (1982), el COHP comparó sus estimados de riesgo de los bioensayos a los entonces más recientes estudios

epidemiológicos de Downs et al. (1987) y Matanoski y Schwartz (1987). Ambos COHP y CAG usaron MLEs basados sobre linfoma de ratón para comparar los estimados de potencia derivado de animal con la respuesta ocupacional. Además, ni COHP ni CAG usaron el factor de ajuste hacia arriba de aproximadamente 5 para corregir para la duración de menos que vitalicio del NTP I. Debido a que ninguno de estos estudios epidemiológicos (Downs et al. (1987) o Matanoski y Schwartz (1987) tenían estimados de exposición registrados, el COHP se basó sobre los estimados de TWA de ocho horas de 1 y 10 ppm tomados en plantas diferentes pero similares informados por Fajen et al. (1986). Para estimados de riesgo de unidad vitalicia, COHP usó el MLE inicial de $0.0168 \text{ (ppm)}^{-1}$ derivados del análisis de linfoma de ratón macho, sin ajustar para supervivencia menor que el alcance de la vida. Esta parte del análisis también asumió que un resultado linfocítico en los animales equivaldría a la muerte por leucemia en humanos. Estas asunciones resultaron en un alcance de 6 a 21 muertes por cáncer linfocítico predichas (para exposiciones de 1 y 10 ppm), versus las 8 observadas por Downs et al.

Office of Toxic Substances (OTS) QRA

La Office of Toxic Substances (OTS), U.S. Environmental Protection Agency (EPA), condujo un avalúo de riesgo cuantitativo usando sólo los datos de NTP I (Ex. 17-5). Las razones citadas para esta elección incluyen: (1) El ratón es una especie más sensible a pruebas para BD que la rata; (2) se había hecho una revisión de control de calidad para el bioensayo de ratón al tiempo en que OTS escribió su avalúo de riesgo, mientras no hubo ninguno disponible para el bioensayo de ratas; (3) hubo mayor cantidad de datos histopatológicos para el estudio NTP I que para el estudio de HLE de ratas; y (4) el tipo de pienso usado por NTP I tenía una concentración dimer que el BD usado por HLE (la concentración de dimer aumentada resulta en la baja de disponibilidad de BD para el metabolismo a los mono- y diepóxidos, que se piensa que sean los agentes carcinogénicos). Para compensar por la terminación temprana del estudio NTP I, OTS ajustó dosis por un factor de (duración de estudio/vida)³. La concentración de exposición de ppm de Butadieno fue usada como la medida de dosis y la extrapolación de especies ratón a humano también fue sobre las bases de equivalencia a ppm. OTS estimó riesgos de cáncer basado sobre hemangiosarcoma cardíaco y tumores agrupados (agrupamiento de sitios que muestran niveles de incidencias elevadas estadísticamente significativas), usando un modelo cuántico de una etapa. Las exposiciones de lugar de trabajo fueron luego convertidas a dosis diaria promedio vitalicia estimada. Ya que el estudio NTP I fue interrumpido a las 61 semanas, las incidencias de tumor ajustadas para supervivencia mediante métodos de tabla de mortalidad. Los riesgos de cáncer estuvieron basados sobre la dosis de BD administrada y no la dosis suministrada a los varios órganos blanco. (Ex. 17-5) Los estimados de 95% de límite de confiabilidad superior para el exceso de riesgo de cáncer debido a una exposición vitalicia de ocupacional a un TWA de ocho horas de 1 ppm de BD, por 240 días/año por 40 año, variaron entre 10 y 30 por 1,000 trabajadores, basado sobre la incidencia de tumores agrupados para animales hembras y machos, respectivamente.

Estimados ICF/Clement

En 1986, ICF/Clement (ICF) estimaron el riesgo de cáncer asociado con la exposición ocupacional a BD. (Ex. 23-19) ICF determinó que sólo los datos del NTP I eran apropiados para un avalúo de riesgo basado sobre datos animales. (los datos de NTP II no estuvieron disponibles en ese tiempo), basado sobre la preocupación de ICF/Clement por las discrepancias entre las estadísticas sumarias de HLE y los contajes individuales. ICF ajustó un modelo cuántico multietapa linealizado a los datos de NTP I. Basado sobre un estudio preliminar por Bond (un toxicólogo con antigüedad del Chemical Industry Institute of Toxicology), ICF ajustó las concentraciones de exposición NTP I para retención de porciento, que variaron inversamente de 100% a 1 ppm a 5% a 1,000 ppm.

ICF asumió ppm como la dosis-métrica apropiada y ppm a ppm como factor de extrapolación de especies ratón a humano. (Exs. 23-86; 23-19) Los estimados de riesgo de límite de confiabilidad del 95% superior basado sobre los datos de tumores femeninos agrupados con una exposición ocupacional vitalicia fue 200 por 1,000 trabajadores a 1 ppm de BD, y 400 por 1,000 trabajadores a 5 ppm de BD; la desproporción refleja la asunción de retenciones de porcentajes más bajos en concentraciones más altas.

Massachusetts Institute of Technology (MIT) QRA

Hattis and Wason en el Center for Technology, Policy and Industrial Development en MIT condujeron un análisis con base farmacocinética/mecanismo del riesgo carcinogénico asociado con BD. (Ex. 29-3) El análisis incluye datos de ambos HLE y NTP I. Los elementos clave, tales como coeficiente de división para sangre/aire y tejido/sangre, no estuvieron disponibles para ser medidos y tuvieron que ser estimados. El mejor estimado de exceso de riesgo de cáncer dada una vida de exposición ocupacional a un TWA de ocho horas del ppm de BD fue 5 por 1,000 trabajadores basado sobre la serie de datos de NTP I de ratones hembra, incorporando modelos farmacocinéticos que establece el coeficiente de división sangre/aire de 0.2552. Basado sobre la data de HLE en rata hembras con coeficiente de division sangre/aire de 0.2552, un exceso de riesgo se estimó que sea 0.4 casos de cáncer adicionales por cada 1,000 en una exposición ocupacional vitalicia de TWA de ocho horas, a 1 ppm de BD.

Environ QRA

Environ condujo un avalúo de riesgo cuantitativo basado sobre los datos de bioensayo de ratas HLE. (Ex. 28-14) Environ señaló que las concentraciones relativamente altas de BD de los bioensayos anteriores (HLE con grupos expuestos a 8,000 y 1,000 ppm de BD y NTP I con exposiciones de 1,250 y 625 ppm de BD), hizo difícil extrapolar los riesgos a los niveles de exposición más bajos relevantes de BD en los escenarios ocupacionales. Environ declaró que entre los raones B6C3F₁, la saturación metabólica ocurre con concentraciones de BD TWA de ocho horas mayores de 500 ppm; así, la relación dosis-respuesta es diferente en dosis más altas que en dosis más bajas. Environ declaró que los problemas metodológicos y la alta mortalidad temprana

mostrada en los datos del NTP I contribuyeron a la incertidumbre de su relevancia a los riesgos humanos y por lo tanto eligió usar los datos del bioensayo HLE de ratas en su lugar. Environ cree que el metabolismo humano del BD es más similar al de las ratas Sprague-Dawley que en el ratón B6C3F₁. Los riesgos extrapolados estuvieron basados sobre estimados de dosis absorbida, expresados en mg/kg, según definido en el estudio de absorción de Bond et al. (1986). (Ex. 23-86)

Environ usó las ratas hembras del HLE para estimar el riesgo de vitalicio extra de desarrollar cáncer dada una exposición de vida ocupacional de TWA de ocho horas a 1 ppm de BD. Usando MLEs de modelos multietapa, Weibull y Mantel-Bryan, basado sobre el número total de ratas hembras con tumores significativamente aumentados, los vitalicios ocupacionales predichos por Environ fueron 0.575 (Multietapa), 0.576 (Weibull), y 0.277 (Mantel-Bryan), por 1,000 trabajadores.

Shell Oil Company QRA

Shell Oil company estimó exceso de riesgos de cáncer mediante modelos cuánticos multietapa y Weibull tiempo-tumor basados sobre hemangiosarcomas cardíacos femeninos y tumores masculinos agrupados del estudio NTP II. Shell estimó los riesgos humanos basado sobre varias asunciones, corrigiendo para la retención de BD y/o dosis de epóxido humana relativa. Shell declaró que el modelo Weibull tiempo-tumor caracteriza mejor los riesgos ya que podía usar por completo los datos disponibles de dosis respuesta, incluyendo el tiempo hasta el comienzo de los tumores y el período de latencia (tiempo desde el inicio hasta la detección del tumor). (Ex. 32-27) Shell uso:

*** datos tiempo-a-tumor crudos consistentes en muertes tempranas hasta 40 semanas, sacrificios intermedios a las 40 semanas, muertes a las 65 semanas, sacrificios intermedios a las 65 semanas, muerte a las 104 semanas y sacrificios terminales *** en lugar de datos individuales de los animales [para datos NTP II]. (Ex. 32-27)

OSHA cree que la verdadera relación de dosis-respuesta está oscurecida por el uso de Shell de datos crudos de tiempo-a-tumor y su agrupación de muertes tempranas a las 40 semanas, muertes a las 65 semanas y muertes a las 104 semanas; en vez, los datos de tumor dosis-respuesta para cada ratón individual debieron haberse usado.

Shell no explicó por qué eligió un modelo en vez de otro. Por ejemplo, sin explicación, Shell eliminó el grupo de más alta exposición, 625 ppm, al estimar el riesgo ocupacional vitalicio para todos sus modelos Weibull tiempo-a-tumor y eliminó los grupos de dosis adicional al usar algunos modelos cuánticos multietapa. Más aún, los estimados de exceso de riesgo fueron presentados sólo para los modelos Weibull tiempo-a-tumor de cinco etapas, aunque no hay discusión de las especificaciones del modelo correcto. Por ejemplo, no se dió razones para elegir el modelo de

cinco etapas en vez de otro. Shell tampoco sostiene su estimación de que la latencia entre la inducción del un tumor y su observación sea para los tumores malignos de ratones hembras agrupados y 40 semanas para hemangiosarcomas cardíacos de ratones hembras.

Basado sobre el análisis de Shell, la extrapolación de los tumores malignos de ratones hembras agrupados, asumiendo 10% de eficiencia de retención de BD humana a 2 ppm, y en un modelo Weibull tiempo-a tumor de cinco etapas, se podría esperar un exceso de 18 cánceres por 1,000 trabajadores dada una exposición ocupacional vitalicia a un TWA de ocho horas de 2 ppm de BD. Basado sobre la misma serie de datos, pero asumiendo un factor de conversión de ratón a humano basado sobre una razón de epóxido de 590 (ratón a mono), además de un factor de eficiencia de retención de 10% de BD, el estimado de riesgo de cáncer baja a 0.3 casos por 1,000 trabajadores con una exposición ocupacional vitalicia a un TWA de ocho horas de 2 ppm. Usando los tumores malignos de los ratones hembras agrupados, pero asumiendo los estimados de epóxido en sangre del estudio Dahl et al. y una exposición ocupacional vitalicia de un TWA de ocho horas de 2 ppm de BD, el estimado de exceso de riesgo es ligeramente más bajo, 0.24 por 1,000 trabajadores. Los estimados de exceso de riesgo basado sobre hemangiosarcomas femeninos y un modelo Weibull tiempo-a-tumor de cinco etapas y exposición ocupacional vitalicia a 2 ppm de BD fueron: (a) 6.4×10^{-8} (asumiendo un factor de retención de BD de 10%); (B) 6.2×10^{-15} (asumiendo un factor de retención de BD de 10% y una razón de epóxido de 590); y (C) 1.3×10^{-11} (asumiendo los estimados de epóxido en sangre del estudio de Dahl et al.).

Shell también presentó el QRA de Environ Inc. basado sobre el bioensayo de ratas Sprague-Dawley HLE e hizo ajustes similares para la retención de BD y epóxido en sangre aquellos hechos para los datos de los ratones B6C3F₁ NTP II. Al igual que Environ, Shell declaró que la dosis-respuesta de la rata es más relevante que la del ratón en predecir riesgo de cáncer en humanos. Shell concluyó que los estimados de riesgo derivados de los datos de las ratas Sprague Dawley HLE debe darse mayor peso que a aquellos basados sobre los datos de ratón B6C3F₁.

QRA de NIOSH basado sobre el estudio de Delzell et al.

NIOSH estimó el exceso de riesgo de que los trabajadores desarrollaran leucemia basado sobre los estimados preliminares de Delzell et al. de las categorías de exposición ocupacional de un estudio de grupo retrospectivo. (Exs. 117-1; 118-1) NIOSH derivó el exceso de riesgo del modelo mejor ajustado de riesgo relativo (RR), el modelo de raíz cuadrada, como ajuste por Delzell et al, quienes ajustaron para edad, años desde el reclutamiento y período calendario. El modelo final preferido especificado por Delzell et al. fue:

Riesgo Relativo = $1 + 0.17 \times (\text{BD ppm-años})^{0.5}$ Bajo este modelo, los índices de muerte por leucemia específica de edad-cause (ACSDR), son una función de exposición ocupacional acumulativa hasta esa edad. Los ACSDRs ocupacionales son una función multiplicadora de tiempos ACSDR de trasfondo por el aumento relativo causado por BD ($0.17 * \text{BD ppm-años}$), en leucemia. Estos ACSDRs totales fueron entonces aplicados a un programa actuario que ajustaba para riesgos competentes al exceso de riesgo vitalicio estimado de leucemia asociado con las

exposiciones ocupacionales a un TWA de ocho horas de 45 años para un número de PELs para BD. Los estimados de índice de trasfondo de leucemia y todas las causas de muerte fueron tomadas de los índices de mortalidad para todos los varones, de 20 a 65 años de edad, del 1989 Vital Statistics of the United States. Este modelo estima el exceso de riesgo de muerte por leucemia, dada una exposición ocupacional de 2 ppm de BD, como 11 por 1,000 trabajadores. Bajar el TWA PEL ocho horas de 1 ppm de BD en promedio, se esperaría que hubiera un exceso de muertes por leucemia de 8 por 1,000 trabajadores durante una vida de trabajo.

En la mayoría de los bioensayos animales, la exposición a carcinógenos químicos usualmente está usualmente asociado con una elevada incidencia de tumor en sólo uno o dos tejidos blanco. El BD es de gran preocupación porque se observó incidencias significativamente aumentadas de tumores en múltiples sitios y dosis en ambos ratas y ratones.

El avalúo de riesgo final de OSHA está basado sobre el bioensayo NTP II. (Exs. 90; 96) En NTP II, los siguientes índices de sitios de tumores fueron elevados: corazón, nódulos linfáticos, glándula Harderian, glándula prepucial, hígado, ovarios y glándula mamaria. El bioensayo NTP II fue preferido sobre el NTP I de ratón y el bioensayo HLE de ratas por varias razones. Primero, la mayoría de los niveles de exposición para NTP II (6.25, 20, 62.5 y 200 ppm) fueron más cercanos a los niveles de exposición ocupacional que los de los bioensayos (625, 1,000 y 8,000 ppm); los estudios con concentraciones más altas de lo característico pueden llevar a dificultades en extrapolar los efectos a las concentraciones más bajas de BD que ocurren característicamente en escenarios ocupacionales actuales. Más aún, (625 a 8,000 ppm), sobre el nivel de saturación metabólica de 500 ppm, las dosis biológicamente efectivas no son proporcionales a las concentraciones de exposición de ppm. Segundo, los ratones del NTP II fueron exitosamente divididos a grupos de exposición al azar y sus informes de patología individuales fueron consistentemente codificados. La división al azar de la población de ratones de bioensayo lleva a la validez interna del estudio a través de la composición similar de los grupos experimentales y de control. Tercero, se siguió Buenas Prácticas de Laboratorio, según verificado por auditorías. Cuarto, hubo una clara relación dosis-respuesta para varios sitios de cáncer. Quinto, ya que el mecanismo carcinogénico es aún desconocido, OSHA estima conservadoramente el exceso de riesgos a humanos basado sobre la experiencia de las especies animales más sensibles a menos que haya evidencia específica que indique que la elección de la especie es inapropiada. Sexto, los resultados de avalúos de riesgos basados sobre los hallazgos preliminares de los estudios epidemiológicos más recientes sugieren que el ratón B6C3F₁ es una especie razonable para usarse para avalúo de riesgo cuantitativo. (Ex. 118-1)

Para su avalúo de riesgo, OSHA ha enfocado exclusivamente sobre esos sitios de tumor que sean científicamente pertinentes. Del estudio de NTP II, el alcance de exceso de riesgo por cáncer asociado con la exposición ocupacional vitalicia a BD se estima que esté basado sobre la relación dosis-respuesta de cuatro tejidos como blanco, tres comunes a ambos géneros: Corazón (hemangiosarcoma), pulmón y linfoma, y uno, tumores ováricos, observados en un género solamente. El enfoque de OSHA sobre estos cuatro tejidos como blanco está basado no sobre una objeción al uso de otros tumores de tejido y sitios, sino sobre el juicio de que los sitios de animales

seleccionados son apropiados porque incluyen tumores raros (e.g., hemangiosarcoma cardíaco), y tumores comunes (e.g., pulmón) y aquellos sitios con baja incidencia (hemangiosarcoma del corazón) y las más altas incidencias (linfáticos).

Tres de los órganos como blanco elegidos para el QRA demostraron una incidencia de tumores significativamente elevada en animales machos y hembras; la incidencia de tumor ovárico también fue significativamente elevada en los animales hembra. Para ratones machos y hembras, los hemangiosarcomas cardíacos fueron seleccionados para modelado porque virtualmente no hay incidencia de trasfondo de hemangiosarcoma cardíaco entre los ratones no tratados en la población de control de NTP; sólo 0.04% de los ratones B6C3F₁ desarrolló hemangiosarcoma del corazón, y así cualquier aumento observado en la incidencia del hemangiosarcoma del corazón pudiera ser atribuida a la exposición a BD. (Ex. 114, p.121) Los linfomas linfocíticos de desarrollo temprano causaron que un número significativo de ratones muriera. Por lo tanto, los ratones restantes están en riesgo de desarrollar tumores más tardíos, hemangiosarcoma del corazón. (Ex. 114, p.123) Esta situación es conocida como riesgos en competencia (la falta de oportunidad para tumores de desarrollo posterior se expresen, porque un tumor de desarrollo anterior ya ha causado la muerte del animal. La ocurrencia de hemangiosarcomas cardíacos en el estudio de NTP es aún más notable debido a estos riesgos en competencia.

En ausencia de información farmacocinética definitiva, OSHA ha estimado el exceso de riesgo a humanos basado sobre el sitio de tumor especie-sexo más sensible. Los tumores pulmonares son los sitios más sensibles para los ratones B6C3F₁ hembras y machos, y como tal fueron incluidos en el avalúo de riesgo final de OSHA.

Los tumores ováricos son un ejemplo del grupo de tumores reproductores que también tuvieron incidencias significativamente aumentadas entre los animales en el bioensayo NTP II. Otras incidencias significativamente aumentadas fueron vistas en tumores testiculares, prepuciales y mamarios.

El riesgo aumentado de desarrollar leucemia que ha sido observado en los estudios epidemiológicos sugieren que los linfomas pudieran ser el sitio de tumor más relevante en animales para estimar el riesgo cuantitativo de cáncer a los trabajadores. Algunos han sugerido que la alta incidencia de linfoma entre ratones B6C3F₁ haberse debido a la presencia del retrovirus murino (MuLV), y han aseverado que la presencia de este virus en los ratones B6C3F₁ puede ser parcialmente responsable de la incidencia de linfomas tímicos. Por ejemplo, en 1990, el Dr. Richad Irons informó:

Una diferencia principal entre los ratones suizos NIH y los ratones B6C3F₁ es su trasfondo retroviral exotrópico respectivo (MuLV) * * * La exposición crónica a BD (a 1250 ppm), por hasta un año resultó en una diferencia cuádruple en la incidencia de linfoma tímico entre los ratones B6C3F₁ y los ratones suizos * * * El rol del retrovirus endógeno (MuLV) en la etiología de la leucogenesis murino químicamente inducida al presente no se comprende. (Ex. 23-24)

El Dr. Melnick del National Toxicology Program testificó durante su declaración de vista pública:

En términos de la diferencia en respuesta entre los ratones B6C3F₁ y los ratones suizos NIH, debe estar al tanto de que el estudio no es un estudio de cáncer completo. Es una exposición de un año. No sabemos la respuesta completa en el ratón suizo NIH si fue conducido como un estudio de cáncer (alrededor de 2 años). (Tr. 1/16/91, p.382)

Más aún, NIOSH declaró: "No es conocido si el mecanismo de activación de retrovirus es operativo en las concentraciones de baja exposición de 1,3-butadieno [bajo 1250 ppm]." (Ex. 90)

No hay información en el expediente para mostrar que la inserción del retrovirus al ratón B6C3F₁ en el estudio NTP II llevara a la inducción de linfoma. Ni hay información que indique que el retrovirus murino pueda llevar a un aumento en los linfomas inducidos por butadieno en los ratones B6C3F₁. El desarrollo de linfoma tímico en los ratones suizos NIH expuestos a BD que no tienen este virus endógeno argumenta en contra de que el virus solamente induzca los linfomas observados en los ratones B6C3F₁ expuestos a BD. (Ex. 23-104)

Las tablas V-11 y V-12 muestran la descomposición de los tejidos microscópicos examinados incluidos en el QRA de OSHA, por concentración de exposición y disposición de muerte de los ratones machos y hembras. Según ilustrado en las tablas, el examen microscópico varió por tipo de tejido, grupo de exposición, medio de muerte y género. Se hizo exámenes microscópicos de todos los tejidos para todas las muertes naturales y sacrificios moribundos y terminales, irrespectivo del grupo de exposición.

Para cada grupo-exposición-género, 10 animales fueron sacrificados a las 40 y 65 semanas. No se hizo evaluaciones microscópicas para todos los tipos de tejidos entre los sacrificios intermedios (40 y 65 semanas). Entre los sacrificios tempranos (40 semanas), para los grupos de exposición de 6.25 ppm y 20 ppm, no hubo exámenes microscópicos de los tejidos relevantes. Para los sacrificios femeninos de 65 semanas a los niveles de dosis de 6.25 y 20 ppm, sólo se examinó microscópicamente los tejidos pulmonares y ováricos. No se hizo evaluaciones microscópicas para los machos sacrificados de los niveles de 6.25 ppm, pero al nivel de exposición de 20 ppm, los animales fueron microscópicamente examinados para hemangiosarcoma cardíaco y cáncer pulmonar.

Sacrificios interinos de machos y hembras expuestos a 62.5 ppm de BD no fueron microscópicamente examinados para hemangiosarcoma del corazón.

Sólo las observaciones confirmadas por examen fueron incluidas en el análisis. Entre las muertes naturales para algunas combinaciones de tejido género, hubo algunos animales de los cuales no había tejidos disponibles. La no disponibilidad de tejido fue debida a autólisis (destrucción celular después de la muerte) y falta de tejido debido a la dilación entre el accidente y el descubrimiento.

Tabla V-11.- Tipos de tejido microscópicamente examinados por dosis de concentración y grupos de disposición entre ratones hembra de NTP^a

Concen- tración ppm	Muerte natural y sacrificio moribundo	Sacrificios a las 40 semanas	Sacrificios a las 65 semanas	Sacrificio terminal
0.....	linfoma, corazón ^b , pulmón, ovarios.	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.
625.....	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.	none ^c	pulmón, ovarios	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.
20.....	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.	none	pulmón, ovarios	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.
6.25.....	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.	linfoma, pulmón, ovarios...	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.
200.....	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.	linfoma, corazón, pulmón, ovarios.

^a Estos órganos y tipos de tejidos son aquellos contenidos en el avalúo de riesgo de OSHA y no reflejan todos los tipos de tejidos que fueron microscópicamente examinados.

^b Corazón, específicamente hemangiosarcoma del corazón.

^c Ninguno de los cuatro tipos de tejidos usados en el avalúo de riesgo cuantitativo fueron microscópicamente examinados.

Tabla V-12.- Tipos de tejidos microscópicamente examinados por dosis de concentración y grupos de disposición entre ratones machos de NTP^a

Concen- tración ppm	Muerte natural y sacrificio moribundo	Sacrificios a las 40 semanas	Sacrificios a las 65 semanas	Sacrificio terminal
0.....	linfoma, corazón ^b , pulmón,	linfoma, corazón, pulmón...	linfoma, corazón, pulmón.	linfoma, corazón, pulmón.
6.25.....	linfoma, corazón, pulmón,	none ^c	none	linfoma, corazón, pulmón.
20.....	linfoma, corazón, pulmón,	none	corazón, pulmón	linfoma, corazón, pulmón.
62.5.....	linfoma, corazón, pulmón.....	linfoma, pulmón	linfoma, corazón, pulmón.	linfoma, corazón, pulmón.
200.....	linfoma, corazón, pulmón.....	linfoma, corazón, pulmón...	linfoma, corazón, pulmón.	linfoma, corazón, pulmón.

^a Estos órganos y tipos de tejidos son aquellos contenidos en el avalúo de riesgo de OSHA y no reflejan todos los tipos de tejidos que fueron microscópicamente examinados.

^b Corazón, específicamente hemangiosarcoma del corazón.

^c Ninguno de los cuatro tipos de tejidos usados en el avalúo de riesgo cuantitativo fueron microscópicamente examinados.

2. Medida de dosis

Los mecanismos de inducción de cáncer por BD es desconocido para ambos roedores y humanos. Uno o más de los metabolitos de BD, expoxibuteno, diolepoxibutano, se sospecha que sean responsables de la respuesta carcinogénica en al menos algunos de los cánceres. Sin embargo, cuáles de los metabolitos puedan ser responsables de las varias respuestas carcinogénicas aún esta por determinarse. Bond sugiere que el epoxybuteno y el diepoxibutano pueden ser repsonsalbes de las respuestas carcinogénicas. (Ex. 32-28). El Dr. Bond escribió:

Si la respuesta carcinogénica es propiciada por un metabolito, según ha sido sugerido los ratones debido a su índice más alto de metabolismo, pudiera esperarse que resultaran en una respuesta mayor (carcinogénica) que en las ratas. (Ex. 17-21)

Debido a que hay diferentes teorías sobre cuales metabolitos de BD sean los responsables de las varias respuestas carcinogénicas, algunos avalúos de riesgo han caracterizado el riesgo carcinogénico como el resultado del tipo de dosis: Externa, absorbida o retenida. En la propuesta de BD (55 FR 32736), OSHA calculó los equivalentes ^{14}C -BD que fueron retenidos en los ratones a la conclusión del período de exposición de seis horas e incorrectamente etiquetaron el nivel como "dosis absorbida." Esto no necesariamente representa todo el BD absorbido mediante exposición de inhalación. (Ex. 34-1)

Las propiedades metabólicas y farmacocinéticas del BD no han sido completamente caracterizadas para humanos o animales. A pesar de la ausencia de un modelo farmacocinético generalmente aceptado, alguna información metabólica puede ser aplicada al QRA de OSHA. El índice general de metabolismo de BD en los ratones B6C3F₁ es aproximadamente lineal a concentraciones externas hasta 200 ppm; el metabolismo BD aumenta sublinealmente según las concentraciones aumenten hasta estar saturada a 625 ppm. (Ex. 90) Bond informó que el epoxibuteno es uno de los metabolitos carcinógenos putativos para los cuales el metabolismo en el ratón B6C3F₁ se satura a 500 ppm; así, el ratón B6C3F₁ es incapaz de eliminar el epoxibutano rápidamente sobre 500ppm. Bond sugiere que sobre 500 ppm, la extrapolación cuantitativa de riesgo directa de los estudios de ratones no pueden ser justificadas. (Ex. 23-86) Por lo tanto, el grupo de exposición de 625 ppm fue excluido del avalúo de riesgo de OSHA. Similarmente, NIOSH y Shell no incluyeron el grupo de exposición de 625 ppm en sus mejores estimados de riesgo usando datos de NTP II. Sin embargo, NIOSH incluyó el grupo de dosis de 625 ppm en su análisis de sensibilidad para ver cómo la inclusión de los datos afectaría la especificación (la forma y número de variables explicadoras de dosis e.g., d , d^2 , d^3 , etc.) del modelo y los estimados de riesgo. (Ex. 90)

3. Extrapolación animal-humano

Un QRA basado sobre un bioensayo de ratón requiere establecer valores para algunas variables de ratones y humanos, incluyendo aquellas usadas en extrapolaciones animales a humanos. Los valores de estas variables fueron elegidas antes de conducir el análisis. En el avalúo de riesgo cuantitativo de OSHA, el alcance de la vida de un ratón se asumió que fuera 113 semanas. Los ratones tenían ocho semanas de vida al comienzo del estudio y fueron expuestos por hasta 105 semanas. OSHA asumió que los trabajadores tengan un alcance de vida promedio de 74 años y una vida ocupacional, trabajando cinco días/semana, 50 semanas/años, de 45 años. En el estudio de NTP II, el ratón macho promedio pesó 40.8 gramos y el ratón hembra pesó 38.8 gramos. (Ex. 90) A los ratones se asignó índices respiratorios de 0.0245 l/min. Los índices respiratorios para los trabajadores (para un día de trabajo de ocho horas), fue establecido en $10^3/8\text{hr}$.

OSHA ha elegido usar un peso de cuerpo directo de mg/kg a la primera potencia, $(\text{BW})^1$, toma según el factor de extrapolación animal a humano para equivalencia de dosis. Otros QRAs de BD emplearon varios factores de extrapolación, tal como la equivalencia de ppm, $(\text{mg/kg})^*$, los niveles de monoepóxido en sangre entre ratones y monos y equivalencia de BD total de cuerpo en $(\text{mg/kg})^{**}$. OSHA cree que la evidencia para el uso de cualquiera de los factores de extrapolación

alternos es persuasiva, aunque la Agencia cree que la extrapolación del peso de cuerpo es apropiada en este caso debido a la naturaleza sistémica de los tumores observados en ambos bioensayos animales. Esta conversión de peso de cuerpo (BW)¹, produce estimados de riesgo que son más bajos que los derivados usando (BW)² todo lo demás mantenido constante. Por ejemplo, con un modelo lineal de 1 etapa, si OSHA usó la conversión (BW)² manteniendo todos los otros elementos constantes, se esperaría que los estimados de exceso de riesgo a los humanos fueran sobre 6.5 veces más altos que si el factor de extrapolación (BW) ha sido porque el peso de las especies experimentales (entre 38.8 y 40.8 gramos), y su índice de respiración. Para los modelos cuadráticos (dos etapas), y cúbicos (tres etapas), el efecto de basarse sobre la conversión de (BW)² en vez del (BW)¹, manteniendo todo lo demás constante, sería aumentar el exceso de riesgo humano predicho más de 6.5 veces. (Ex. 90)

4. Estimación de dosis ocupacional

Es necesario estimar el desarrollo de cáncer en una variedad de dosis ocupacionales. Esto requiere que las dosis ocupacionales sean convertidas a unidades comparables a las usadas para medir la dosis experimental en animales. Según discutido anteriormente, OSHA primero convirtió las exposiciones de los experimentales medidas en ppm a la dosis de toma ocupacional medida en (mg/kg).

Una exposición de 1 ppm de BD es convertida a una exposición equivalente medida en mg/m³ usando la ecuación:

$$1 \text{ ppm BD} = \frac{\text{Peso molecular de BD} \times \text{densidad de aire}}{\text{Peso molecular del aire}}$$

$$1 \text{ ppm BD} = \frac{54.1 \text{ mg / mol}}{24.45 \text{ mol / m}^3} = 2.21 \text{ BD mg/m}^3$$

Dado un trabajador que pese 70 kg, que respira 10 m³ por ocho horas al día, y expuesto a aire que contenga Y ppm de BD, la dosis de BD inhalado en mg/kg está dada por:

$$Y \text{ (mg / kg) BD inhalado} = Y \text{ (ppm) BD} \times \frac{2.21 \text{ mg / m}^3}{\text{ppm}} \times \frac{10 \text{ m}^3}{70 \text{ kg}}$$

Usando la fórmula anterior, se puede calcular la exposición a BD inhalado equivalente entre los trabajadores basado sobre las concentraciones de exposición para animales (Véase la Tabla V-13)

Tabla V-13.-Estimado de dosis inhalada humana total durante un día de trabajo para varios niveles de exposición a BD

Concentración de exposición (ppm)	Estimado de BD inhalado humano total durante un día de trabajo (mg/kg/8-horas)
200.....	63.2
62.5.....	19.8
20.....	6.3
5.....	1.6
2.....	0.6
1.....	0.3

5. Selección de modelo para avalúo de riesgo cuantitativo

En la propuesta (55 FR 32736), OSHA estimó el exceso de riesgo usando una forma cuántica del modelo multietapa (en una forma reparametrizada de según calculada por GLOBAL83), que basó los estimados de los riesgos a humanos sobre la experiencia del grupo antes que el individuo. Tres de los últimos avalúos, Shell, NIOSH y COHP, usaron una forma Weibull tiempo a tumor del modelo multietapa para ajustar los bioensayos de ratón. (Exs. 32-27; 90; 32-16) Los modelos de tiempo a tumor usan más de la información disponible que los modelos cuánticos multietapa para caracterizar el tiempo hasta el desarrollo de cada tumor observable y extrapolar riesgos, basado sobre un patrón de dosis ocupacional. Ya que el aumento significativo en incidencia de tumor ocurrió en múltiples sitios en el bioensayo NTP II y un modelo tiempo a tumor toma en cuenta estos riesgos en competencia, se prefiere un método tiempo a tumor sobre un modelo cuántico. (Ex. 118-1B)

Por lo tanto, OSHA ha usado una forma tiempo a tumor de modelo multietapa para caracterizar los riesgos de desarrollo de tumores observables, usando el paquete de programación TOX_RISK Version 3.5 por ICF Kaiser. El modelo predice la probabilidad $P(t,d)$ del comienzo de tumor con patrón de dosis por tiempo t . Ajusta para causas en competencia de muerte antes de tiempo t .

El modelo Weibull de tiempo a tumor es un modelo multietapa basado sobre la teoría de carcinogénesis desarrollada por Armitage y Doll. Esta teoría de carcinogénesis está basada sobre la asunción de que una sola línea de células de origen pasan a través de un número de etapas secuenciales para el desarrollo de una sola célula de tumor. En la forma de reparametrización del modelo usado aquí, un modelo de k etapa es descrito por un polinomial del grado k , con todos los parámetros de dosis mayores que, o iguales a cero. El número de etapas necesarias para que un modelo esté correctamente especificado varía por tipo de tumor, animal, y agente de exposición, o cualquier combinación de estos tres.

Se calculan ambos el MLE el límite superior de 95% de riesgo de desarrollar cáncer en varios tejidos por 1,000 trabajadores por tiempo t . El límite superior de 95% es el valor más alto del exceso de riesgo es el valor mayor que es consistente con los datos observados con los intervalos

de confiabilidad de 95% de dos lados. El límite superior de 95% es computado basado sobre el modelo Weibull de tiempo tumor para el cual los parámetros satisfacen:

$$-2 (\text{Probabilidad log} - \text{Probabilidad log}_{\max}) \leq 2.70554$$

Donde: Probabilidad $\log_{\max}$ es el valor máximo de la probabilidad log .

Un modelo de 1 etapa es lineal en dosis; un modelo de 2 etapas es cuadrático en dosis; un modelo de 3 etapas es cúbico en dosis. A continuación hay una representación matemática de un modelo Weibull tiempo a tumor:

$$P(t,d) = 1 - \exp \left[- (q_0 + q_1 d + q_2 d^2 + q_3 d^3) (t - t_0^2) \right]$$

donde: t_0 designa el tiempo del comienzo del tumor, t es la variable para el tiempo en que se observó el tumor y se asume que siga una distribución Weibull; d es la dosis-métrica y es multietapa; z es un parámetro a ser estimado, constreñido entre 1 y 10; el parámetro de trasfondo q_0 y los parámetros de dosis, q_1 , q_2 , q_3 , están constreñidos para ser no negativos. Constreñir los parámetros de dosis a cero o más está biológicamente basado, ya que los parámetros de dosis son proporcionales a los índices de mutación de las etapas sucesivas en el desarrollo de una célula de tumor. El modelo de Weibull tiempo a tumor provee ajustes razonables para alrededor de 75% de los tejidos en la base de datos de control histórica de NTP, pero la precisión del ajuste a los datos de dosis-respuesta dependen del agente específico. (Ex. 90)

Cuatro formas del modelo, una menos que el número de grupos de exposición, para cada resultado de género fueron ajustados a los datos. El significado correcto del modelo, el número de etapas, es determinado por el ajuste del modelo a los datos. La prueba de razón de probabilidad identifica qué modelo es un mejor ajuste determinando si la probabilidad-log de un modelo es significativamente mayor que los valores de otro modelo. Los modelos Weibull de tiempo a tumor de 1-, 2-, 3- y 4 -etapas para cada combinación de resultado-género fueron ordenadas de acuerdo al valor de su probabilidad-log. Si la probabilidad log del modelo de más alta etapa es significativamente mayor que el de la probabilidad-log del modelo de la siguiente etapa más baja, se rechazaría la hipótesis nula (la etapa adicional no crea un modelo que caracterice mejor los datos) y concluye que un modelo de alta etapa es un predictor significativamente mejor de los estimados de riesgo en el alcance observado que el modelo de etapa más baja.

Los pasos de la prueba de razón de probabilidad son como sigue:

Por ejemplo, asumir un α de 0.05 y un grado de libertad (la diferencia en el número de parámetros de los modelos de 1 etapa y 2 etapas), el valor crítico sería 3.84.

No rechace H_0 , si:

$$2 (\text{probabilidad log}_{1\text{-etapa}} - \text{probabilidad log}_{2\text{-etapas}}) < 3.84$$

Rechace H_0 si:

$$2 (\text{probabilidad log}_{1\text{-etapa}} - \text{probabilidad log}_{2\text{-etapas}}) \geq 3.84$$

Si dos veces la diferencia de los valores de la probabilidad log del modelo de la enésima etapa y el modelo de enésima +1 etapa fue menos de 3.84, luego la etapa adicional sería considerada innecesaria para la bondad de ajuste; sobre el terreno de la parsimonia, el modelo de la etapa más baja podría ser usado para el avalúo de riesgo. De otro modo, el modelo de etapa más alto sería juzgado un mejor ajuste que el de la etapa más baja y el proceso continuaría.

Aunque la prueba de razón de probabilidad es apropiada para probar el significado del próximo grado de parámetro de dosis, el constreñimiento biológicamente razonable sobre el parámetro q_0 de incidencia de trasfondo y los parámetros de dosis que sean no negativos $q_1, q_2, q_3 > 0$, -puede estorbar al poder de la prueba de probabilidad-log para determinar el significado estadístico.

Las incidencias de linfoma, hemangiosarcoma cardíaco y tumores pulmonares y ováricos están mostrados en las Tablas V-14 y V-15 para machos y hembras, respectivamente. El modelo TOXRISK Weibull de tiempo a tumor requiere que el contexto de tumor sea descrito para cada observación. Los resultados pueden ponerse en tres categorías de contexto; (1) No tumor, censurado; (2) tumor rápidamente fatal; y (3) observado, tumor incidental a la supervivencia del animal. Ya que OSHA estaba prediciendo el tiempo hasta el comienzo del tumor, asumiendo que no hay lapso de tiempo entre el comienzo y la detección del tumor, t_0 fue establecido en cero. Por lo tanto, los estimados de riesgos para humanos basado sobre la contribución a la probabilidad de tumor rápidamente fatal o incidental son matemáticamente las mismas.

Las Tablas V-16 y V-17 muestran los estimados del modelo Weibull tiempo a tumor de las probabilidades-log, los parámetros de forma, los coeficientes de intercepción y dosis para los tejidos blanco relevantes para ratones machos y hembras, respectivamente. La ejecución relativa de modelos de varias etapas para un tejido-género blanco están enumerados en los valores probabilidad-log. Debe señalarse que algunas de los valores probabilidad-log de las combinaciones tejido-género no varían aunque haya cambio en el número de las etapas del modelo. Por ejemplo, los valores probabilidad-log para modelos de todo linfoma para machos y tumores para machos y hembras son $-6.986 \text{ E}+2$, $-1.763 \text{ E}+2$, $-1.626 \text{ E}+2$, respectivamente, no empece la especificación, número de etapas en el modelo. OSHA concluyó que los modelos de 1 etapa eran preferidos.

Según identificado en las Tablas V-16 y V-17, sólo los modelos de hemangiosarcoma cardíaco son no lineales. Esto es consistente con los resultados de NIOSH al ajustar los modelos Weibull tiempo a tumor al ajustar los modelos tiempo a tumor a estas combinaciones de género-tumor.

Este modelo cuadrático (2-etapas) para machos y el modelo cúbico (3 etapas) para hembras caracterizaron mejor la relación dosis-respuesta en tiempo de modelado para la detección de hemangiosarcoma del corazón que los modelos lineales. El modelo de etapa más alta necesario para ajustar los datos de hemangiosarcoma cardíaco está impulsado por la ausencia de casos en los dos grupos de más baja exposición, mostrados en las Tablas V-14 y V-15. A diferencia de los otros tejidos estudiados, no hubo casos de hemangiosarcoma cardíaco en el grupo de control ni en los grupos de más baja exposición para ratones hembras y machos. Los ratones hembras y machos tenían índices de hemangiosarcomas cardíacos similares, casi 30% entre los grupos de exposición a 200 ppm. Los interceptos q_0 , fueron cero para los modelos de ratones hembras y machos basados sobre la dosis- respuesta de hemangiosarcoma cardíaco. Esto es consistente con lo que se pudiera esperar, dada la ausencia de índices de trasfondo de hemangiosarcomas cardíacos.

Tabla V-14.-Análisis univariado de neoplasmas linfoma cardíacos, pulmonares y todo linfoma por nivel de exposición a 1,3 butadieno entre los ratones machos NTP II analizados en los modelos tiempo-tumor.

Neoplasma	Resultado		
	Tumor n ^a (%N ^b)	Censurado ^c n(%N)	Total N
Todo linfoma, 0 ppm.....	4 (5.7)	66 (94.3)	7,051e +29
Todo linfoma, 6.25 ppm.....	3 (6.0)	47 (94.0)	
Todo linfoma, 20 ppm.....	8 (16.0)	42 (84.0)	
Todo linfoma, 62.5 ppm.....	11 (15.9)	58 (84.1)	
Todo linfoma, 200 ppm.....	9(12.9)	61 (87.1)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 0 ppm.....	0 (0)	70 (100)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 6.25 ppm.....	0 (0)	49 (100)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 20 ppm.....	1 (1.7)	59 (98.3)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 62.5 ppm.....	5 (8.6)	53 (91.4)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 200 ppm.....	20 (29, 4)	48 (70.6)	
Tumor pulmonar, 0 ppm.....	22 (31, 4)	48 (68.6)	
Tumor pulmonar, 6.25 ppm.....	23 (46, 9)	26 (53.1)	
Tumor pulmonar, 20 ppm.....	20 (33, 3)	40 (66.7)	
Tumor pulmonar, 62.5 ppm.....	33 (47, 8)	36 (52.2)	
Tumor pulmonar, 200 ppm.....	42 (60, 0)	28 (40.0)	

^a n es un número de resultados microscópicamente determinados por tumor-contexto, género, combinación de sitio resultado grupo de exposición.

^b N es el número total de combinación de sitio de resultado de género, grupo de exposición que fueron microscópicamente examinados.

^c Contexto de tumor es C (censurado); los animales fueron microscópicamente examinados y no se halló tumor en este sitio.

Tabla V-15.-Análisis univariado de neoplasmas cardíacos, pulmonares, todo linfoma y ováricos por nivel de exposición de 1,3-butadieno entre ratones hembras NTP II analizados en los modelos tiempo-tumor.

Neoplasma	Resultado		
	Tumor n ^a (%N ^b)	Censurado ^c n(%N)	Total N
Todo linfoma, 0 ppm.....	10 (14.3)	60 (85.7)	7,051e +39
Todo linfoma, 6.25 ppm.....	14 (28.0)	36 (72.0)	
Todo linfoma, 20 ppm.....	18 (36.0)	32 (64.0)	
Todo linfoma, 62.5 ppm.....	10 (14.3)	60 (85.7)	
Todo linfoma, 200 ppm.....	19 (27.1)	51 (72.9)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 0 ppm.....	0 (0)	70 (100)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 6.25 ppm.....	0(0)	50 (100)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 20 ppm.....	0 (0)	50 (100)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 62.5 ppm.....	1 (1.7)	58 (98.3)	
Hemangiosarcoma cardíaco, 200 ppm.....	20 (28.6)	50 (71.4)	
Tumor pulmonar, 0 ppm.....	4 (5.7)	66 (94.3)	
Tumor pulmonar, 6.25 ppm.....	15 (25.0)	45 (75.0)	
Tumor pulmonar, 20 ppm.....	19 (31.7)	41 (68.3)	
Tumor pulmonar, 62.5 ppm.....	27 (38.6)32	43 (61.4)	
Tumor pulmonar, 200 ppm.....	(45.7)	38 (54.3)	
Tumor ovárico, 0 ppm.....	1 (1.4)	68 (98.6)	
Tumor ovárico, 6.25 ppm.....	0 (0)	59 (100)	
Tumor ovárico, 20 ppm.....	0 (0)	59 (100)	
Tumor ovárico, 62.5 ppm.....	9 (12.9)	61 (87.1)	
Tumor ovárico, 200 ppm.....	11 (15.7)	59 (84.3)	

^a n es número de resultados microscópicamente determinados por tumor-contexto, género, combinación de sitio resultado grupo de exposición.

^b N es el número total combinación de sitio resultado grupo de exposición, género que fueron microscópicamente examinados.

^c El contexto de tumor es C (censurado); los animales fueron microscópicamente examinados y no se halló tumor en este sitio.

Tabla V-16.-Estimados de probabilidad máxima de coeficientes de modelo de las varias etapas de los Modelos Weibull tiempo a tumor usando tres respuestas de tumores de ratones machos en el estudio NTP II, excluyendo el grupo de exposición de 625 ppm, la selección del modelo de especificación está basada sobre la prueba de razón de probabilidad.

Neoplasma	Etapas*	Probabilidad log	Z ^b	q ₀	q ₁	q ₂	q ₃	q ₄
Hemangiosarcoma cardíaco	W1	-7.061	9.810	0.00	8.306 E-23	3.071 E-25		
Hemangiosarcoma cardíaco	W2	-2.783 E-1	10	0.00	0.00	2.636 E-25	2.057 E-28	
Hemangiosarcoma cardíaco	W3	-2.712 E-1	10	0.00	1.058 E-24		0.00	9.626 E-31
Hemangiosarcoma cardíaco	W4	-2.659 E-1	10	0.00	1.119 E-24	2.664 E-25		
Todo linfoma	W1	-6.986 E+1	4.743	2.709 E-11	6.136 E-13	0.00		
Todo linfoma	W2	-6.986 E+1	4.743	2.709 E-11	6.136 E-13	0.00	6.540 E-33	
Todo linfoma	W3	-6.986 E+1	4.743	2.709 E-11	6.136 E-13	0.00	0.00	0.00
Todo linfoma	W4	-6.986 E+1	4.743	2.709 E-11	6.136 E-13	0.00		
Tumor pulmonar	cW1	-1.763 E+2	3.318	1.132 E-9	2.636 E-9	3.134 E-12		
Tumor pulmonar	W2	-1.760 E+2	3.413	1.253 E-9	1.253 E-9	3.134 E-12	0.00	
Tumor pulmonar	W3	-1.760 E+2	3.143	1.253 E-9	1.253 E-9	3.134 E-12	0.00	
Tumor pulmonar	W4	-1.760 E+2	3.41	1.253 E-9	1.253 E-9	3.134 E-12	0.00	0.00

* Etapa de modelo tiempo a tumor; W1, modelo Weibull de tiempo a tumor de 1 etapa; W2, modelo Weibull de tiempo a tumor de 2 etapas; W3, modelo Weibull de tiempo a tumor de 3 etapas; W4, modelo Weibull de tiempo a tumor de 4 etapas.

^b Z es el parámetro de forma; está limitado ($1 < Z < \approx 10$).

* Modelo seleccionado

Tabla V-17.-Estimados de probabilidad máxima de coeficientes de modelo de modelos Weibull tiempo a tumor de varias etapas usando cuatro respuestas de ratones hembras en el estudio NTP II, excluyendo el grupo de exposición de 625 ppm; la selección de especificación de modelo está basada sobre la prueba de razón de probabilidad.

Neoplasma	Etap a ^a	Probabilidad log	Z ^b	q ₀	q ₁	q ₂	q ₃	q ₄
Hemangiosarcoma cardíaco	W1	- 2.097 E+1	4.957	0.00	4.356 E-13	2.222 E-17		
Hemangiosarcoma cardíaco	W2	- 8.745	6.126	0.00	0.00	0.00	8.088 E-21	
Hemangiosarcoma cardíaco	W3 ^c	- 4.866	6.770	0.00	0.00	0.00	2.637 e-22	1.368 E-3
Hemangiosarcoma cardíaco	W4	- 4.267	7.011	0.00	0.00	0.00		
Tumor ovárico	W1 ^c	- 6.140 E+1	2.857	1.407 E-8	.031 E-9			
Tumor ovárico	W2	- 6.069 E+1	4.079	5.397 E-11	7.075 E-12	1.399 e-13		
Tumor ovárico	W3	- 6.069 E+1	4.079	5.397 E-11	7.057 E-12	1.399 e-13	0.00	
Tumor ovárico	W4	- 6.069 E+1	4.079	5.397 E-11	7.075 E-12	1.399 e-13	0.00	0.00
Todo linfoma	W1 ^c	- 5.724 E+1	6.857	3.453 E-15	1.338 E-16			
Todo linfoma	W2	- 5.501 E+1	7.143	1.18 E-15	2.577 E-18	2.453 E-19		
Todo linfoma	W3	- 5.416 E+1	7.230	7.758 E-16	6.847 E-18	0.00	7.809 E-22	
Todo linfoma	W4	- 5.401 E+1	7.258	7.360 E-18	7.359 E-18	0.00	0.00	3.387 E-24
Tumor pulmonar	W1 ^c	- 1.626 E+2	3.416	2.096 E-8	2.096 E-9	0.00		
Tumor pulmonar	W2	- 1.626 E+2	3.416	2.090 E-8	2.090 E-9	0.00	0.00	
Tumor pulmonar	W3	- 1.626 E+2	3.416	2.096 E-8	2.096 E-9	0.00	0.00	
Tumor pulmonar	W4	- 1.626 E+2	3.416	2.096 E-8	2.096 E-9	0.00	0.00	0.00

^a Etapa de modelo tiempo a tumor; W1, modelo Weibull de tiempo a tumor de 2 etapas; W2, modelo Weibull multietapa de una etapa; W3, modelo Weibull multietapa de 3 etapas; W4, modelo Weibull tiempo a tumor de 4 etapas.

^b Z es el parámetro de forma; está limitado, ($1 < z < = 10$).

^c Modelo seleccionado.

Estimado de riesgo de OSHA

Los estimados de avalúo de riesgo cuantitativo de OSHA basados sobre un TWA de ocho horas, vida ocupacional, trabajando 5 días/semana, 50 semanas/año, por 45 años en varios PELs de BD se muestran en la Tabla V-18. Los MLEs de exceso de riesgo de daño material a la salud por 1,000 trabajadores para cáncer, basado sobre tumores de varios sitios de tejido y el límite superior de 95%, están presentados para proveer un contexto en el cual evaluar el PEL de la regla final de OSHA de 1 ppm y explorar la factibilidad de los otros PELs, incluyendo el PEL propuesto de 2 ppm. Los riesgos en el antiguo TWA PEL de ocho horas, 1,000 ppm, no están presentados en la Tabla V-18. Aunque los riesgos pudieran ser estimados para una exposición ocupacional vitalicia a un TWA de ocho horas de 1,000 de BD de los modelos lineales, hay poca relevancia en estimar el verdadero riesgo en un PEL de ocho horas de BD a 1,000 ppm por una vida de trabajo, ya que las exposiciones TWA de ocho horas a BD han sido generalmente mucho más bajas de 1,000.

Aunque los estimados de resultados carcinogénicos difieren, los riesgos excesivos derivados de sitios de tumores comunes a ratones B6C3F₁ tenían la misma clasificación relativa de los más bajos a los más altos estimados de riesgo por tejidos blanco (hemangiosarcomas cardíacos < linfomas < sarcomas < pulmones), dentro de cada grupo de género. Después de una exposición ocupacional vitalicia a BD en el TWA de ocho horas PEL propuesto de 2 ppm basado sobre el modelo anterior se ajusta a estos tres sitios de tumores individuales, se esperaría entre 2.7×10^{-4} a 16.2 casos de exceso de riesgo de cáncer por 1,000 trabajadores dependiendo de cuál relación dosis-respuesta género tumor sitio sea usada como la base para la extrapolación a exceso de riesgos ocupacionales humanos. Disminuir el TWA PEL de ocho horas a BD de 2 a 1 ppm, resulta en la reducción del alcance de los estimados de exceso de riesgo de cáncer a entre 3.4×10^{-5} a 8.1 casos por 1,000 trabajadores.

Los estimados de exceso de riesgo de cáncer basado sobre linfoma de ratón macho es 1.3 por 1,000 trabajadores en un TWA de ocho horas por una exposición ocupacional vitalicia a 1 ppm de BD. La extrapolación de los datos de linfoma de ratón hembra resulta en un estimado de 6.0 de muertes de cáncer extra por 1,000 trabajadores a un TWA PEL de ocho horas de 1 ppm de BD para una exposición ocupacional vitalicia de 1 ppm.

Extrapolando del sitio más sensible, el pulmón del ratón hembra, basado sobre el modelo Weibull de tiempo a tumor de una etapa, con un TWA PEL de ocho horas a 2 ppm de BD por una vida ocupacional, se esperaría 16 casos de exceso de cáncer por 1,000 trabajadores. Bajar el PEL a 1 ppm disminuiría el número de exceso de cáncer esperado a la mitad a 8 casos, basado sobre el mismo sitio género tumor. Basado sobre los tumores pulmonares en machos, el estimado de exceso de muertes por cáncer para una exposición TWA de ocho horas a 2 ppm de BD durante la vida ocupacional fue 12.8 por 1,000 trabajadores; bajar el nivel de exposición ocupacional vitalicia a un TWA de ocho horas 1 ppm de BD disminuye el estimado de exceso de cáncer a 6.4 por 1,000 trabajadores, una reducción de seis casos de cáncer por 1,000 trabajadores.

Los estimados de OSHA de muertes prematuras debidas a leucemia ocupacional están basados sobre un modelo Weibull de tiempo a tumor de 1 etapa para los siguientes sitios de resultado: Todo linfoma, tumores pulmonares y tumores ováricos, alcanzaron entre 1.3 y 8.1 por 1,000 trabajadores. Similarmente, los 14 estimados de riesgo de NIOSH del exceso de riesgo de muerte debida a leucemia, basado sobre modelos Weibull tiempo a tumor de 1 etapa, como consecuencia de exposición a un TWA de ocho horas de 1 ppm de BD durante la vida ocupacional, varió entre 0.9 y 30 casos por 1,000 trabajadores. El estimado preliminar de 8 por 1,000 del estudio de Delzell et al. es concordante con el alcance de estos estimados basados sobre estudios animales. OSHA reconoce que hay incertidumbre en los estimados de Delzell et al., quizá debido a la variabilidad natural de muestreo presente en cualquier estudio epidemiológico más la posibilidad de la incertidumbre binomial que surge de la mala clasificación de la exposición. Aunque esta incertidumbre hace difícil decir si los estimados de riesgos cuantitativos serían ajustados sobre o bajo los estimados basados sobre animales, esta sugerencia es mucho menos importante que la conclusión básica de que el estudio Delzell et al. refuerza los estimados anteriores. Aún si el refinamiento de la exposición causaran que el estimado de Delzell et al. se moviera hacia arriba o hacia abajo, siquiera por un factor de cinco o más, ello no cambiaría este acuerdo cualitativo y aproximadamente cuantitativo.

PROSHO

Tabla V-18.-Estimados de probabilidad máxima (MLE) y límites superiores de 95% de riesgo vitalicio extra de desarrollar un tumor observable por 1,000 trabajadores debido a un TWA de 8 horas para una exposición ocupacional vitalicia a 1,3-Butadieno, usando el bioensayo NTP II y los modelos Weibull de tiempo a tumor mejor ajustados

Neoplasmas	Etapas	Concentración promedio tiempo ponderado de ocho horas ^a											
		0.1 ppm		0.2 ppm		0.5 ppm		1 ppm		2 ppm		5 ppm	
		MLE	95% U.B. ^d	MLE	95% U.B.	MLE	95% U.B.	MLE	95% U.B.	MLE	95% MLE	MLE	95% U.B.
Ratón macho:													
Hemangiosarcoma cardíaco.....	2	^e <0.1	0.2	^e <0.1	0.4	^e <0.1	0.9	^e <0.1	1.8	^e <0.1	3.6	0.4	9.1
Todo linfoma.....	1	0.1	0.2	0.3	0.5	0.6	1.1	1.3	2.3	2.5	4.5	6.3	11.2
Tumor pulmonar.....	1	0.7	0.1	1.3	2.0	3.2	4.9	6.4	9.8	12.8	19.4	31.7	47.9
Ratón hembra:													
Hemangiosarcoma cardíaco.....	3	^f <0.1	^f <0.1	^f <0.1	<0.1	^f <0.1	0.2	^f <0.1	0.5	^f <0.1	1.0	^f <0.1	2.4
Tumor ovárico.....	1	0.1	0.3	0.3	0.5	0.7	1.3	1.4	2.6	2.8	5.2	6.9	13.0
Todo linfoma.....	1	0.6	0.9	1.2	1.8	3.0	4.6	6.0	9.2	12.0	18.3	29.7	45.0
Tumor pulmonar.....	1	0.8	1.2	1.6	2.4	4.1	6.1	8.1	12.2	16.2	24.1	40.00	59.4

^a Vida ocupacional, trabajando 3días/semana, 50 semanas/año, por 45 años.

^b Usando datos del NTP II para los siguientes grupos de exposición: 0, 6.25, 20, 62.5 y 200 ppm; el grupo de exposición de 625 ppm fue excluido.

^c Exceso de riesgo vitalicio estimado para cáncer, dando por sentado: alcance vitalicio de ratón de 113 semanas; peso de cuerpo del ratón macho de 40.8 g; peso de cuerpo de ratón hembra de 38.8 g; ritmo de respiración de 1.25 m³/hr; riesgo extrapolado de ratón a humano en unidades equivalentes a mg/kg-día.

^d 95% U.B., límite superior de 95% es el valor mayor de exceso de riesgo que es compatible con los datos de respuesta animal a un nivel de confiabilidad de 95%.

^e MLEs variaron de 1.5×10^{-4} a 6.0×10^{-2}

^f MLEs variaron de 3.4×10^{-8} a 4.3×10^{-3}

VII. Significado de riesgo

A. Introducción

En la "Decisión de Benceno" de 1980, el Tribunal Supremo, en su discusión del nivel de riesgo que el Congreso autorizó a OSHA a reglamentar, indicó su punto de vista de los límites aceptables e inaceptables de riesgo. El Tribunal declaró: Es responsabilidad de la Agencia determinar en primer lugar lo que considera ser un riesgo "significativo". Algunos riesgos son claramente inaceptables. Si por ejemplo, las probabilidades son de una en un billón de que una persona muera de cáncer por tomar un trago de agua clorinada, el riesgo claramente no pudiera ser considerado significativo. De la otra mano, si las probabilidades son de una en mil de la inhalación regular de vapores de gasolina que sean 2% benceno sea fatal, una persona razonable pudiera bien considerar el riesgo significativo y dar los pasos apropiados para disminuirlo o eliminarlo. (*I.U.D. v. A.P.I.*, 448 U.S. 607, 655).

Así que un riesgo de $1/1000$ (10^{-3}), es claramente significativo. Representa el extremo superior del alcance de un millón de veces sugerido por el Tribunal, algo bajo el cual debe caer el límite de lo aceptable versus lo inaceptable.

El Tribunal declaró además que "aunque la Agencia debe apoyar sus hallazgos de que existe un cierto nivel de riesgo con evidencia substancial, reconocemos que su determinación de que un nivel particular de riesgo es significativo estará basado grandemente sobre consideraciones de política..." Con relación a los métodos usados para determinar el nivel de riesgo presente (según opuesto a la elección de política de si el nivel es "significativo" o no), el Tribunal añadió que el avalúo bajo la Ley OSH no es una "camisa de fuerza matemática," y que "a OSHA no se le requiere apoyar sus hallazgos con nada que se acerque a la certidumbre científica." El Tribunal reglamentó que "un tribunal revisor debe dar a OSHA cierta libertad donde sus hallazgos deban hacerse en las fronteras del conocimiento científico [y que] * * * la Agencia es libre de usar asunciones conservadoras al interpretar los datos con respecto a carcinógenos, arriesgándose al error del lado de la sobreprotección en vez de la falta de protección " (448 U.S. at 655, 656)

No obstante, OSHA ha dado varios pasos que la hacen confiar en que su metodología de avalúo no está diseñada para ser excesivamente "conservadora" (en el sentido de errar del lado de la sobreprotección). Por ejemplo, hay varias opciones para extrapolar el riesgo humano desde los datos sobre animales via factores de escalado interespecies. Los factores aceptables varían al menos tan ampliamente como desde extrapolación de peso de cuerpo a un extremo (riesgos equivalentes al peso del cuerpo, $(\text{mg/kg})^1$ a $(\text{peso de cuerpo})^{23}$ (riesgos equivalentes a área de superficie equivalente), en el otro extremo. Los valores intermedios también han sido usados y el valor de $(\text{peso de cuerpo})^*$, que está apoyado por teoría fisiológica y la evidencia empírica, generalmente se considera ser el punto medio de los valores aceptables. $(\text{Peso de cuerpo})^*$ es el valor más conservador es esta serie, mientras que la extrapolación de peso de cuerpo es el menos conservador. OSHA ha usado generalmente la extrapolación del peso de cuerpo al avaluar los riesgos de los datos sobre animales, un enfoque que tiende a ser significativamente menos

conservador de riesgo que otras metodologías y es probable que sea menos conservador que aún que la tendencia central de los valores aceptables.

Otros pasos en la metodología de avalúo de riesgo de OSHA donde la Agencia no usa el enfoque más conservador son la selección de estimado de probabilidad máxima (MLE) de la función dosis-respuesta parametrizada, en vez de la selección del límite superior del 95% de confiabilidad, y el uso de incidencia de tumor específico de sitio, en vez de tumor respuesta al determinar la función de dosis-respuesta para un agente químico.

Otros aspectos de la metodología de avalúo de riesgo de OSHA refleja selecciones más conservadoras, incluyendo basar el estimado de riesgo sobre las especies más sensibles probadas (el ratón), incluyendo tumores pulmonares en el alcance de los riesgos presentados en el análisis cuantitativo, aunque las muertes en exceso debidas a cáncer pulmonar no han sido observadas en cualquiera de los estudios humanos; asumiendo que los trabajadores estén expuestos a butadieno al máximo nivel permisible por 45 años. Según discutido a continuación, si los trabajadores están expuestos a BD por menos años, sus estimados de riesgo debido a BD serán menores de lo indicado. Esta advertencia desde luego no trata los riesgos vitalicios tomando en cuenta la exposición ocupacional a otras sustancias encontradas en otros trabajos. Por razones ya explicadas, OSHA cree que estas selecciones son apropiadas para el avalúo de riesgo de BD. OSHA también reconoce que el uso del enfoque más conservador en cada paso del análisis de avalúo de riesgos pudiera producir estimados de riesgo matemáticos que, debido al efecto aditivo de las múltiples asunciones conservadoras pueden resaltar excesivamente el riesgo probable. OSHA cree que su avalúo de riesgo cuantitativo para BD logra un balance apropiado.

El avalúo de riesgo es sólo una parte del proceso que OSHA usa para reglamentar las sustancias tóxicas en el lugar de trabajo. El enfoque analítico general de OSHA a la reglamentación de la exposición ocupacional a sustancias particulares es un proceso de cuatro pasos consistente con las interpretaciones judiciales de la Ley OSH, tal como la Decisión de Benceno, y la formulación de política racional. En el primer paso, OSHA cuantifica los riesgos a la salud pertinentes, realizando avalúos de riesgo cuantitativo. La Agencia considera un número de factores para determinar si la sustancia a ser reglamentada presenta en la actualidad un riesgo significativo para los trabajadores. Estos factores incluyen el tipo de riesgo presentado, la calidad de los datos subyacentes, la aceptabilidad de los datos subyacentes y la precisión del avalúo de riesgo, el significado estadístico de los hallazgos y la magnitud del riesgo. (48 FR 1864, January 14, 1983). En el segundo paso, OSHA considera que, si alguna, las opciones reglamentarias consideradas reducirán los riesgos identificados. En el tercer paso, OSHA observa los mejores datos disponibles para establecer los límites de exposición que, a la extensión posible, proteja a los empleados de riesgos significativos y también sea tecnológica y económicamente factible. En el cuarto y último paso, OSHA considera el modo más efectivo de costo de cumplir con su mandato estatutorio diseñando reglamentaciones que permitan alcanzar el PEL factible tan eficientemente como sea posible.

B. Revisión de calidad de datos y significado estadístico

Según discutido en la sección de efectos a la salud, OSHA ha concluido que el butadieno es un probable carcinógeno humano. Esta conclusión está basada sobre un cuerpo de evidencia comprendido de bioensayos animales, investigaciones epidemiológicas humanas y otros estudios experimentales que juntos son consistentes en sus hallazgos y biológicamente aceptables. Primero, OSHA ha revisado cuatro bioensayos de inhalación de roedores, dos bioensayos de ratones conducidos bajo el National Toxicology Program (designado NTP I y NTP II), un estudio de ratón por Irons et al. en 1989 y un estudio de rata auspiciado por el IISRP. (Exs. 2-32, 23-1, 32-28D, 90, 96). Los tres estudios de ratón hallaron respuesta de tumor consistentemente alta en ratones expuestos a BD, en relación con los animales de control. Se identificó varios órganos blanco, particularmente por el estudio NTP II; sin embargo, los tres estudios hallaron aumentos relacionados con dosis en las incidencias de linfoma linfocítico y hemangiosarcoma cardíaco asociado con la exposición a BD. Más significativamente, el estudio de NTP II informó aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de tumores entre los ratones expuestos a BD muy por debajo del PEL actual de 1,000 ppm (la exposición con tan bajo como 6.25 estuvo asociada con un aumento estadísticamente significativo en tumores, e.g., tumores pulmonares en los ratones hembra). También hubo evidencia de un efecto dosis-índice, significando que la incidencia de tumor observada en ratones expuestos a altas concentraciones durante cortos períodos de tiempo fue más alta que la observada en ratones a los cuales se administró una concentración acumulativa equivalente durante un período de tiempo largo. El estudio que empleó ratas expuestas a BD también halló incidencias aumentadas de varios tipos de cáncer, aunque a índices de respuesta más bajos que lo observado en los estudios de ratón. Los dos principales metabolitos de epóxido de BD también se ha mostrado que son carcinogénicos en ratas y ratones.

OSHA también revisó un número de estudios epidemiológicos humanos que han examinado la experiencia de mortalidad de los trabajadores de la goma de estireno-butadieno (SBR). Estos estudios han informado consistentemente un riesgo relativo elevado de muerte relacionada con leucemia o linfoma entre los trabajadores expuestos a BD. El más reciente de estos, un estudio por Delzell et al., actualizó y expandió los estudios de mortalidad previos de los trabajadores de SBR y halló una relación positiva y estadísticamente significativa entre la exposición acumulativa a BD y la mortalidad por leucemia aumentada, que permaneció estadísticamente significativo, aún después de controlar el confusor potencial de exposición concurrente a estireno. (Ex. 117-1) El estudio de Delzell et al. provee así evidencia adicional y más directamente relevante de que un riesgo aumentado de muerte relacionada con leucemia está asociado con la exposición a BD. Más aún, otros estudios epidemiológicos han informado hallar un período de latencia inusualmente corto (tan poco como 3 a 4 años desde el tiempo de la exposición inicial hasta la muerte), para malignidades hematológicas relacionadas con exposición entre los trabajadores que experimentaron exposiciones a BD en el pasado que fueron más altas que las exposiciones que prevalecen hoy. (Ex. 2-26, 3-34 Vol III H-1)

La evidencia de la carcinogenicidad del BD está además fortalecida por una colección de estudios que muestran que los metabolitos de epóxido de BD son mutagénicos en una amplia variedad de

sistemas de pruebas *in vitro* e *in vivo*. El examen de los linfocitos cultivados de los trabajadores expuestos a BD ha revelado la presencia de aberraciones cromosomales, una frecuencia elevada de roturas de cromátida y varias mutaciones, proveyendo así evidencia directa de genotoxicidad en los humanos ocupacionalmente expuestos (Exs. 118-2A, 118-2D) Además, el hallazgo de los oncogenes K-ras en los tumores de los ratones expuestos a BD provee apoyo adicional a la acción del modo mutagénico; este hallazgo tiene relevancia particular al riesgo humano en que el K-ras es el oncógeno más comúnmente detectado en cáncer humano. (Ex. 129)

Los hallazgos de los bioensayos animales y los estudios epidemiológicos en humanos identifican al sistema hematopoyético como un órgano blanco primario para carcinogénesis relacionada con BD. Los órganos blanco para toxicidad no son necesariamente aquellos para carcinogenicidad. Otros hallazgos experimentales son consistentes con estas observaciones. Los estudios sobre roedores expuestos a BD han hallado disminuciones dependientes de concentración en los conteos de células rojas, concentración de hemoglobina y otros indicadores de supresión hematopoyética. (Exs. 114, 32-38D, 23-12) También hay alguna evidencia sugeridora de que los trabajadores expuestos a BD a niveles muy por debajo del PEL actual de 1,000 ppm exhiben cambios indicadores de cambios hematológicos indicadores de depresión de la médula ósea. (Exs. 23-4, 2-28) Finalmente, muchos de los tipos de tumores hallados en los ratones expuestos a BD, incluyendo cáncer linfocítico/hematopoyético, cáncer pulmonar, tumores de las glándulas mamarias y posiblemente hamangiosarcomas, son tumores que con frecuencia se hallan en asociación con otros químicos industriales que se conoce que causan cáncer linfocítico/hematopoyético en humanos. Así, OSHA haya que el cuerpo de estudios científicos contenidos en el expediente de BD, que incluye bioensayos sobre animales bien conducidos, estudios epidemiológicos humanos y otras investigaciones experimentales, proveen evidencia convincente de que el BD es un probable carcinógeno humano.

Este punto de vista también está sostenido por otras organizaciones científicas que han examinado alguna o toda la misma evidencia. EPA considera que el BD es un probable carcinógeno humano, y NIOSH considera el BD como un carcinógeno ocupacional potencial y recomienda controlar las exposiciones a los niveles más bajos factible. En 1983, basado sobre los hallazgos del primer bioensayo NTP solamente, ACGIH clasificó el BD como un carcinógeno animal y al siguiente año, recomendó un nuevo TLV de 10 ppm. En 1992, antes de que el estudio de Delzell et al. fuera dado a conocer, IARC clasificó el BD como un probable carcinógeno humano (Grupo 2A).

Según discutido en la sección de Avalúo de Riesgo Cuantitativo, OSHA ha seleccionado el bioensayo de ratón NTP II para avalúo de riesgos de cáncer por varias razones. Lo principal entre estos es que el estudio NTP II fue conducido a concentraciones de BD que son representativas de las condiciones de exposición actuales y que los resultados demostraron una fuerte relación dosis-respuesta para varios sitios de cáncer. Además, el estudio es de muy alta cualidad y los resultados de patología de los animales individuales estuvieron disponibles a la Agencia, haciendo posible que OSHA usara un modelo tiempo a tumor que pudiera justificar las muertes tempranas relacionadas con cáncer que ocurrieron entre los animales de prueba (riesgos en competencia). OSHA también eligió basar sus estimados de riesgos por tres tipos de cáncer: pulmonar, ovárico

y linfoma. La incidencia de cada uno fue significativamente elevada. Debe señalarse que el agrupamiento del número total de animales que tenían cualquiera de estos tipos de tumor hubiera resultado en estimados de riesgos más altos que los valores finales de OSHA.

Debido a que los datos sobre los animales individuales, incluyendo el tiempo de la muerte, estuvo disponible, OSHA eligió usar un modelo Weibull tiempo a tumor multietapa basado sobre las asunciones biológicas de que el cáncer es inducido por una serie de eventos. Este modelo tiene la ventaja de justificar los riesgos en competencia.

El modelo multietapa es usado más frecuentemente por OSHA; también es un modelo mecánico basado sobre la asunción biológica de que el cáncer es inducido por carcinógenos a través de una serie de etapas independientes. El modelo puede ser conservador, porque no asume umbrales para carcinogénesis y porque es aproximadamente lineal a bajas dosis, aunque hay otros modelos aceptables de carcinogénesis que son más conservadores. La Agencia cree que el modelo multietapa se ajusta más a lo que conocemos sobre la etiología de cáncer, incluyendo el hecho de el comportamiento lineal a baja dosis se espera para agentes exógenos, lo que aumenta el riesgo de cáncer ya presentado por procesos de "trasfondo" similares. No hay evidencia de que el modelo multietapa sea biológicamente incorrecto y hay evidencia abundante que apoye su uso, especialmente para carcinógenos genotóxicos, una categoría que probablemente incluye al BD. La preferencia de OSHA es consistente con la posición de la Office of Science and Technology Policy of the Executive Office of the President, la cual recomienda que "cuando los datos e información son limitados, y cuando existe mucha incertidumbre en relación a los mecanismos de la acción carcinogénica, los modelos o procedimientos que incorporan linealidad de baja dosis, son preferidos cuando son compatibles con información limitada." (OSTP, Chemical Carcinogens: A Review of the Sciences and Its Associated Principles. Federal Register, March 14, 1985, p. 10379)

El expediente de BD contenía una gran cantidad de comentarios sobre el posible rol de los principales metabolitos de epóxidos de BD sobre el desarrollo de cáncer en animales de prueba, y sobre si las diferencias en metabolismo, distribución y excreción de BD pueda explicar las diferencias en respuestas de cáncer entre ratones y ratas expuestos a BD. Al evaluar esta información, OSHA exploró la posibilidad de usar un enfoque farmacocinético fisiológicamente basado (PBPK), para estimar el riesgo de cáncer entre los trabajadores expuestos a cáncer. Al considerar el uso de modelo PBPK para estimar la dosis equivalente en humanos en su avalúo de riesgo final para BD, OSHA consideró varios criterios preseleccionados para juzgar si los datos disponibles eran adecuados para permitir a OSHA basarse sobre un análisis PBPK en lugar de los niveles de exposición administrados. Estos son los mismos criterios que OSHA ha usado recientemente para confiar en un análisis basado sobre PBPK en su avalúo de riesgo de cloruro de metileno. Los criterios incluyen lo siguiente:

1. Los pasajes metabólicos predominantes y todos los relevantes deben estar bien descritos en varias especies, incluyendo humanos.

2. El metabolismo debe estar adecuadamente modelado.
3. Debe haber un fuerte apoyo empírico para el mecanismo putativo de la carcinogénesis.
4. La cinética para los pasajes metabólicos carcinogénicos putativos deben haber sido medidos en animales de prueba *in vivo* e *in vitro* y en tejidos humanos correspondientes al menos *in vitro*.
5. El pasaje metabólico carcinogénico putativo debe contener metabolitos que sean carcinógenos próximos aceptables.
6. La contribución a la carcinogénesis vía otros pasajes debe estar adecuadamente modelada o descartada como factor.
7. La dosis sustituta en los tejidos blanco usados en el modelo PBPK debe correlacionarse con la respuesta de tumor experimentada por los animales de prueba.
8. Todos los parámetros bioquímicos específicos al compuesto, tal como coeficientes de división aire sangre, deben haber sido medidos experimental y reproduciblemente. Esto debe ser especialmente verdadero para aquellos parámetros a los cuales el modelo PBPK sea sensible.
9. El modelo debe describir adecuadamente los fenómenos fisiológicos y bioquímicos medidos.
10. Los modelos PBPK deben haber sido validados con otros datos (incluyendo datos humanos) que no fueran usados para construir los modelos.
11. Debe haber datos suficientes, especialmente datos de una muestra ampliamente representativa de humanos, para evaluar la incertidumbre y variabilidad en el modelado PBPK.

Para el avalúo de riesgos de BD, OSHA ha elegido usar equivalencia de dosis animal-humano la toma mg/kd-día basado sobre los niveles de exposición en el estudio de ratón NTP II como la dosis-medible.⁷ Aunque el cuerpo de datos en el expediente lleva a OSHA a concluir que el metabolismo de BD para activar los metabolitos es probablemente necesaria para la carcinogenicidad. OSHA ha elegido la toma del cuerpo total en vez de los niveles metabólicos de órgano porque la Agencia no pudo determinar del expediente (a) cuáles de los metabolitos activos son responsables de cuál de los tumores observados en los ratones, (b) cuáles fueran las dosis equivalentes de ratón y humano, (c) si los modelos PBPK puede correlacionarse exitosamente con las respuestas de tumor observadas en ratones y ratas y (d) si las reacciones locales en la médula ósea del ratón y a humano fueron más importantes que la carga del cuerpo total.

⁷Una dosis-métrica es la manera en la cual la dosis es expresada al describir una relación de dosis-respuesta. Una dosis métrica puede ser expresada como una dosis aplicada, tal como una concentración ppm o mg de toma por kg de peso del cuerpo, o como una dosis interna, tal como mg por gramo de peso mojado de un órgano o mg de metabolito total formado por kg de peso de cuerpo.

OSHA hubiera considerado usar la carga corporal de metabolito de BD basado sobre los metabolitos de BD totales humanos si los datos de concentración de cámara humanos hubieran estado disponibles, lo que apoyaría la estimación del metabolismo total de BD en humanos. Los datos sobre de este tipo estuvieron disponibles y fueron usados en el modelo PBKP de OSHA para cloruro de metileno. En ausencia de los datos de cámara humanos o un estimado mejor de dosis humana equivalente. OSHA ha elegido usar la toma de mg/kg-día de BD de los niveles de inhalación de exposición en el bioensayo NTP II de ratón como apropiado para equivalencia animal-humano.

C. Daño material a la salud

El TWA PEL de ocho horas está diseñado para reducir los riesgos de cáncer entre los trabajadores expuestos. Según mencionado anteriormente y en la sección de Efectos a la Salud, algunos estudios epidemiológicos indican que el riesgo aumentado de leucemia presentado por la exposición a BD puede ocurrir dentro de un corto período después de la exposición inicial. (Esto está apoyado por el bioensayo NTP de ratón, en los cuales hubo una alta mortalidad temprana debido al desarrollo de cánceres inducidos por BD, especialmente linfomas.) Por lo tanto, OSHA cree que estos cánceres hematopoyéticos es probable que sean fatales, resultarán en la reducción del alcance de la vida de los trabajadores y claramente representan "daño material a la salud" según definido en la Ley OSH y los precedentes.

OSHA ha concluido también que la exposición está asociada con el riesgo potencial de los efectos reproductores adversos en machos y hembras. Esta conclusión está basada sobre los dos bioensayos NTP de animales, que halló atrofia testicular en ratones machos a 625 ppm de BD y atrofia ovárica en los ratones hembra expuestos a concentraciones de BD tan bajas como 6.25 ppm, así como otros estudios animales que han informado efectos letales dominantes (indicando un efecto genotóxico sobre las células germinales), y morfología anormal del esperma en los ratones machos expuestos a BD. (Exs. 23-74, 23-75, 117-1) También hay evidencia de que la exposición a BD está asociada con fetotoxicidad en ratones y un efecto teratogénico indicador de una mutación celular somática transplacentalmente inducida fue observado en un estudio de ratón (Exs. 2-32, 23-72, 126) OSHA cree que los efectos teratogénicos y la atrofia gonádica también constituirían "daño material a la salud." Más aún, aunque OSHA no cuantificó los riesgos reproductores que pudieran estar asociados con la exposición a BD, OSHA cree que reducir el TWA PEL de ocho horas de 1,000 ppm a 1 ppm, es probable que reduzca este riesgo substancialmente.

D. Estimados de riesgos

El estimado final de OSHA del exceso de riesgos de cáncer asociados con la exposición a 5 ppm BD (TWA de ocho horas), varía de 11.2 a 59.4 por 1,000 basado sobre linfomas, tumores pulmonares y tumores ováricos vistos en el estudio NTP II de ratón (OSHA no estimó los riesgos asociados con la exposición al PEL actual de 1,000 ppm, ya que los trabajadores son raramente, si alguna vez, expuestos a niveles de BD de esa magnitud). Basado sobre los modelos lineales los

riesgos estimados en el nuevo PEL de 1 ppm varían de 1.3 a 8.1 por 1000, lo que representa una reducción substancial en riesgo de aquellos asociados con las exposiciones a 5 ppm o mayores.

Los estimados de riesgo de OSHA para el PEL de 1 ppm son similares en magnitud a, o más bajos que, la mayoría de los estimados contenidos en varios avalúos de riesgo sometidos al expediente de BD, que utilizó una variedad de modelos y dosis métrica. Más aún, el avalúo de riesgos cuantitativos de NIOSH basado sobre el estudio epidemiológico de Delzell et al., resultó en un estimado de 8 muertes por cáncer por 1,000 trabajadores expuestos a 1 ppm de BD, una cifra que está muy de acuerdo con el extremo superior del alcance de riesgos predicho por OSHA.

Los riesgos mayores que, o iguales 10^{-3} (1 por 1,000), son claramente significativos y la Agencia los considera inaceptablemente altos. OSHA concluye que la nueva norma de BD baja substancialmente el riesgo pero no reduce el riesgo bajo el nivel de insignificancia. Los niveles estimados de riesgo a 1 ppm son 1.3 a 8.1 por 1000. Las disposiciones supeditadas, incluyendo el programa de meta de exposición, reducirán además el riesgo de la exposición a BD.

E. Asuntos de política de "riesgo significativo"

La Agencia fue provista de guía adicional al evaluar el riesgo significativo y reducir el alcance de un millón de veces descrito en la "Decisión de benceno" por un examen de los índices de riesgo ocupacional, la intención legislativa y la literatura académica sobre asuntos de "riesgo aceptable". Por ejemplo, en las ocupaciones de alto riesgo de minería y cantería, el riesgo de muerte promedio debida a lesión ocupacional o una enfermedad aguda relacionada ocupacionalmente durante una vida de empleo (45 años), es 15.1 por 1,000 trabajadores. Los riesgos ocupacionales vitalicios de muerte característicos en una ocupación de bajo riesgo, como la industria del comercio, es 0.82 por 1,000. (Estos índices son promedios derivados de los datos de 1984-1986 Bureau of Labor Statistics para patronos con 11 o más empleados, por 50 semanas al año).

El Congreso pasó la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional de 1970 debido a una determinación de que los riesgos de seguridad y salud ocupacional eran demasiado altos. El Congreso por lo tanto, dio a OSHA la autoridad para reducir los riesgos significativos cuando sea factible hacerlo. Dentro de este contexto, el estimado final de riesgos de exposición ocupacional a niveles de BD de 2 ppm (2.5 a 16.2 muertes por 1,000 trabajadores) o más alto es substancialmente más alto que otros riesgos que OSHA ha concluido que son significativos, es substancialmente más alto que el riesgo de muerte en algunas ocupaciones de alto riesgo, y es substancialmente más alto que el ejemplo presentado por el Tribunal Supremo en el caso de benceno. Más aún, un riesgo en el alcance de 1.3 a 8.1 por 1000 a 1 ppm también es claramente significativo; por lo tanto, el PEL debe establecerse al menos tan bajo como el nivel de 1 ppm documentado como factible a través de todas las industrias.

Debido a consideraciones de factibilidad tecnológica, OSHA no pudo apoyar la promulgación de un PEL bajo 1 ppm. Sin embargo, OSHA ha integrado otras disposiciones protectoras a la norma final para reducir además el riesgo de desarrollar cáncer entre los empleados expuestos a BD.

Basado sobre el QRA de OSHA, los empleados expuestos a BD a un TWA PEL de ocho horas, sin el beneficio de las disposiciones suplementarias, permanecerían en riesgo significativo de desarrollar efectos adversos a la salud, de modo que la inclusión de otras disposiciones protectoras, tales como vigilancia médica y adiestramiento de los empleados, es necesario y apropiado. El programa de meta de exposición y activación del nivel de acción incorporados a la norma estimularán a los patronos a bajar las exposiciones a bajo 0.5 ppm para reducir además el riesgo significativo si es factible hacerlo así en su lugares de trabajo. Consecuentemente, los programas activados por el nivel de acción disminuirán además la incidencia de enfermedad más allá de las reducciones predichas atribuibles meramente a un PEL más bajo.

Según OSHA ha explicado, surgen numerosos asuntos al cuantificar los estimados de riesgo a los trabajadores debido a BD. Tales estimados son así inherentemente inciertos: y según la información se hace disponible, alguna de la incertidumbre puede ser tratada y puede alterar substancialmente el estimado de riesgo. Aunque OSHA cree que los estimados cumplen con su obligación legal de proveer evidencia substancial del riesgo significativo, los estimados no deben ser interpretados como una cuantificación precisa del riesgo de cáncer asociado con el nuevo PEL o como evidencia demostrada de enfermedad actual del trabajador causada por BD.

La determinación de OSHA de riesgo significativo está predicada, consistente con evidencia empírica y los mandatos legales de la Ley OSH, sobre la determinación del riesgo a un trabajador expuesto a BD por una vida de trabajo (45 años), en el PEL. A la extensión en que las futuras exposiciones a BD sean (substancialmente) más bajas de 1 ppm, los riesgos estimados asociados con estas exposiciones serán (substancialmente) más bajas que el alcance presentado en el QRA de OSHA.

OSHA cree que la norma final reducirá los riesgos de BD bajo aquellos estimados usando el modelo matemático. Los estimados de riesgo consideran sólo las exposiciones en el PEL, no toman en cuenta por completo las otras disposiciones protectoras de la norma, tal como la vigilancia médica, comunicación de riesgos, adiestramiento, monitoreo y el programa de meta de exposición. La disminución en riesgo a ser alcanzada por las disposiciones adicionales no pueden ser adecuadamente cuantificadas más allá de una determinación de que añadirán a la protección provista por el PEL más bajo solamente. OSHA ha determinado que los patronos que cumplan las disposiciones de la norma según promulgada, proveerán protección para sus empleados de los riesgos presentados por la exposición ocupacional a BD, mucho más allá de lo indicado solamente por la reducción del PEL.

Aún más, según discutido anteriormente y en la sección de Efectos a la Salud, no hay evidencia de los bioensayos de NTP de que la exposición a concentraciones periódicamente altas de BD puedan estar asociadas con riesgo de cáncer más alto, comparado a una exposición acumulativa equivalente administrada durante un período más largo. OSHA ha incluido un límite de exposición a corto término (STEL), de 5 ppm, promediado durante 15 minutos, para proveer protección a los empleados que estén expuestos a concentraciones elevadas de BD durante breves períodos, tales como en trabajo de mantenimiento.

Como resultado, OSHA concluye que su TWA PEL de ocho horas a 1 ppm y nivel de acción asociado (0.5 ppm) y STEL (5 ppm), reducirán el riesgo significativo y los patronos que cumplan con las otras disposiciones de la norma estarán dando los pasos factibles, razonables y necesarios para ayudar a proteger a sus empleados de los riesgos del BD.

VIII. Sumario Final del Análisis Económico

Según requerido por la Executive Order 12866 y la Regulatory Flexibility Act of 1980 (según enmendada en 1996), OSHA ha preparado un Análisis Económico Final para acompañar a la norma final para exposición ocupacional a 1,3-butadieno (BD). (El análisis completo, con material de apéndice de apoyo, han sido colocados en el sumario de reglamentación de BD. Véase el Exhibit 137.) El propósito del análisis económico final es:

- Describir la necesidad de una norma que rija la exposición ocupacional a 1,3-butadieno;
- Identificar los establecimientos e industrias potencialmente afectados por la norma;
- Evaluar los costos, beneficios, impactos económicos e impactos sobre pequeños negocios de la norma sobre las firmas afectadas;
- Avalúos de la factibilidad tecnológica y económica de la norma para los establecimientos, industrias y pequeños negocios afectados; y
- Evaluar la disponibilidad de los enfoque efectivos no reglamentarios al problema de la exposición ocupacional a 1,3-butadieno.

Necesidad de la norma

La norma final de BD de OSHA cubre la exposición ocupacional a esta sustancia, un químico de alto volumen usado principalmente como monómero en la manufactura de una amplia gama de gomas sintéticas y polímeros y copolímeros plásticos. En total, se estima que 9,700 empleados están expuestos a BD. Sin embargo, para 2,100 de estos empleados en la industria de refinería de petróleo, las exposiciones a BD están bajo el nivel de acción. El grupo más grande de trabajadores expuestos se halla en el lado de la industria de producto final. Otras operaciones de BD en las cuales los trabajadores están expuestos son producción de BD crudo, producción de monómero de BD y manejo de monómeros de BD en terminales de transporte (terminales independientes).

Hay fuerte evidencia de que la exposición en el lugar de trabajo a BD presenta un riesgo aumentado de cáncer. Los bioensayos animales han mostrado que el BD es una fuente significativa de riesgo de tumores en múltiples sitios (i.e., tumores pulmonares, hemangiosarcomas cardíacos, linfomas y tumores ováricos). El BD también puede potencialmente causar efectos reproductores femeninos y masculinos. Para proteger a todos los trabajadores expuestos a BD de estos efectos adversos a la salud, la norma final baja la concentración aerosuspendida de BD a la cual los trabajadores puedan estar expuestos del límite de exposición permisible (PEL) actual de 1,000 ppm como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA ocho horas) a 1 ppm, y añade un límite de exposición a

corto término (STEL) de 5 ppm, medido durante 15 minutos. Para una discusión detallada de los riesgos presentados a los trabajadores de exposición a BD, véase las secciones de Avalúo de Riesgo Cuantitativo y Significado de Riesgo, anteriores.)

La norma final de BD de OSHA es similar en formato y contenido a otras normas de salud emitidas bajo la Sección 6(b)(5) de la Ley. Además de los PELs, la norma requiere a los patronos monitorear las exposiciones de los trabajadores; establecer áreas reglamentadas cuando las exposiciones puedan exceder a uno de estos PELs; implantar controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir las exposiciones de los empleados a BD; desarrollar un programa de meta de exposición; proveer protección respiratoria para suplementar los controles de ingeniería donde tales controles no sean factibles, sean insuficientes para cumplir los PELs, sean necesarios para trabajos cortos infrecuentes, o en emergencias, proveer selección médica; adiestrar a los trabajadores sobre los riesgos del BD (también requerido por la Norma de Comunicación de Riesgos de OSHA); y mantener los expedientes relacionados con la norma de BD. Reconocer que los trabajadores expuestos a BD están en riesgo significativo, un grupo de trabajo industrial-laboral se unió para desarrollar recomendaciones en conjunto para la norma final de BD. Las recomendaciones de este grupo forman la base para la regla final de OSHA. El contenido de la norma está explicado brevemente en el Capítulo I del análisis económico final y en detalle en el Sumario y Explicación (Sección X del preámbulo).

El Capítulo II del análisis económico describe el uso de BD y las industrias en las cuales ocurre tal uso. La exposición a 1,3-butadieno ocurre como resultado de la exposición al monómero. Una vez el BD está en forma de polímero, la exposición es de mínima a inexistente. En total, OSHA analizó cinco tipos de procesos en los cuales ocurre la exposición a BD: producción de BD crudo, donde el alimento almacenado para el monómero de BD es producido; producción de monómero de BD, en el cual el BD es refinado de BD crudo a monómero 99% puro; manufactura de producto de BD, donde el monómero de BD es convertido a varios productos de polímero; terminales independientes, que reciben, almacenan y distribuyen monómero de BD y refinerías de petróleo, donde el BD puede ocurrir como un subproducto no deseado en algunos tipos de unidades de refinado. La Tabla VIII-1 muestra estas operaciones de industria y el número de trabajadores afectados por la regla final. Se estima que un total de 255 facilidades estén potencialmente afectadas por la norma. Estos establecimientos emplean a 9,700 trabajadores que se estima que estén expuestos a BD en el curso de su trabajo. La operación de industria con el mayor número de empleados directamente expuestos es la manufactura de producto de BD, que tiene 6,500 empleados expuestos (dos tercios del total).

Tabla VIII-1.-Operaciones de industria y número de trabajadores afectados por la regla final para 1,3-butadieno

	Número de empleados afectados	Número de facilidades en la industria ⁴
Producción de 1,3-butadieno crudo.....	540	27
Producción de monómero de 1,3-butadieno.....	552	12
Manufactura de productos de polímeros de 1,3-butadieno.....	6,461	71
Terminales independientes.....	50	5
Subtotal.....	7,603	115
Sector de refinado de petróleo.....	^b 2,100	140
Total.....	9,703	255

Fuente: U.S. Department of Labor, OSHA Office of Regulatory Analysis . 1996.

^a Algunas facilidades pueden caer bajo varios sectores industriales. Por ejemplo, 9 facilidades de monómero también son facilidades de productoras de crudo.

^b Las exposiciones potenciales a 1,3-butadieno son bajas y de extremadamente corta duración en el refinado.

^c Representa números de procesos y no necesariamente plantas.

El Capítulo III del análisis avalúa la factibilidad tecnológica de los requisitos de la norma final y particularmente sus PELs, para firmas en las cinco operaciones de industria con exposición de empleados identificada en el Perfil de Industria. OSHA halla, basado sobre un análisis de datos de exposición tomados sobre los trabajadores que realizaban las tareas relacionadas con BD identificadas para establecimientos en las industrias estudiadas. Con pocas excepciones, los patronos podrán alcanzar cumplimiento con ambos PELs a través del uso de controles de ingeniería y prácticas de trabajo. Las pocas excepciones son actividades de mantenimiento tales como limpieza de recipientes, que tradicionalmente con frecuencia envuelve el uso de protección respiratoria.

Los datos de exposición sobre los cuales OSHA se basa al hacer sus determinaciones de factibilidad tecnológica fueron recopilados por NIOSH en una serie de visitas de sitios a plantas en las industrias afectadas. Estos datos muestran que muchas facilidades en las industrias afectadas ya han alcanzado las reducciones en las exposiciones de los empleados requeridos por la regla final. Al menos algunos trabajadores en cada categoría de trabajo en facilidades que ya han alcanzado el PEL. El análisis de OSHA de la factibilidad tecnológica evalúa las exposiciones de los empleados en la operación o nivel de tarea a la extensión en que tales datos estén disponibles. En otras palabras, el análisis identifica los datos de exposición relevantes sobre las bases de categoría por categoría para permitir a la Agencia identificar a aquellos trabajadores expuestos a BD y las operaciones de trabajo que aún no estén bajo un buen control de proceso y necesitarán así controles adicionales (incluyendo orden y limpieza, procedimientos de mantenimiento y prácticas de trabajo de los empleados), para alcanzar cumplimiento. Los costos son luego desarrollados (en el Capítulo V del análisis económico) para los controles mejorados necesarios para alcanzar los nuevos niveles.

Los beneficios que acumularán los empleados expuestos a BD y sus patronos, y así la sociedad en general, son substanciales y toman muchas formas. El Capítulo IV del análisis describe estos beneficios, en forma cualitativa y cuantitativa. En los niveles de exposición a BD de línea de base actuales, el modelo de riesgo estima que se evitarán 76 muertes por cáncer durante un período de 45 años. Reduciendo el número total de muertes por cáncer relacionadas con BD de 76 muertes a 17 muertes durante 45 años, se proyecta que ahorre un promedio de 1.3 muertes por cáncer por año. La Tabla VIII-2 muestra estos estimados de riesgo. Además de las muertes por cáncer, la norma puede evitar efectos reproductores en machos y hembras.

Tabla VIII-2.-Exposición de trabajadores a BD y riesgo de cáncer pulmonar durante 45 años en los niveles de exposición actuales y los niveles esperados bajo esta norma.

	Promedio de tiempo ponderado de ocho horas (ppm)							Total
	0-0.5	0.5-1.0	1	1.0-2.0	2.0-5.0	5.0-10.0	10+ ^a	
Exceso vitalicio de riesgo de cáncer (Por 1000 trabajadores).....	2.05	6.1	8.1	12.15	28.1	60	480	
Número de línea de base de los trabajadores expuestos.....	5697	354	156	598	320	440	38	7603
Muertes en exceso estimadas en línea de base (PEL) ^b	12	2	1	7	9	27	18	76
Número predicho de trabajadores expuestos en el nuevo PEL.....	7177	426	0	0	0	0	0	7603
Exceso de muertes predichas en el nuevo PEL ^b	14	3	0	0	0	0	0	17

^a Basado sobre un modelo Weibull de tiempo a tumor de 1 etapa de OSHA para tumores pulmonares.

^b Computado como nivel de riesgo vitalicio por el número de trabajadores expuestos.

^c Basados sobre una exposición mediana para estos trabajadores de 60 ppm.

Fuente: Office of Regulatory Analysis, OSHA, Department of Labor.

Los costos en que se estima que incurran los patronos en las industrias afectadas para cumplir con la norma totalizan \$2.9 millones en dólares de 1996. Estos costos, que están presentados en el Capítulo V, el análisis económico completo, están anualizados a través de un horizonte de 10 años a un índice de descuento de 7%. La Tabla VIII-3 muestra los costos anualizados por disposición de la norma; las disposiciones más costosas son las que requieren de controles de ingeniería (\$1.6 millones por año), y protección respiratoria (\$0.7 millones por año). La Tabla VIII-4 analiza los costos de cumplimiento por operación y muestra que la manufactura de productos de BD incurrirá en sobre dos tercios de los costos de cumplimiento de la norma.

Tabla VIII-3.- Costo anual de la norma final de butadieno, por disposición

Disposición	Costos anualizados
Controles de ingeniería.....	\$1,551,000
Programa de metas de exposición	104,00
Respiradores.....	685,000
Monitoreo de exposición.....	364,000
Datos objetivos.....	3,000
Vigilancia médica.....	72,000
Detección de fugas de derrames.....	27,000
Áreas reglamentadas.....	4,000
Información y adiestramiento.....	12,000
Archivo de expedientes.....	29,000
Total.....	2,851,000

Tabla VIII-4.-Costos anuales de la norma final de butadieno por sector industrial

Sector industrial	Costos anualizados
Producción cruda	\$333,000
Monómero.....	210,000
Productos de BD.....	2,252,000
Terminales independientes.....	53,000
Refinado de petróleo.....	3,000
Total.....	2,851,000

El capítulo VI de análisis económico analiza los impactos de los costos de cumplimiento sobre las firmas en las operaciones afectadas. La regla final es claramente económicamente factible: los costos de cumplimiento anualizados son menos de 0.5% de las ventas estimadas en cada industria y son menos de 4% de las ganancias en cada industria (véase la Tabla VIII-5). Los costos de esta magnitud no afectarán la viabilidad ni siquiera de las industrias marginales.

Tabla VIII-5.- Ventas y Ganancias estimadas de los establecimientos afectados por la regla de 1,3-butadieno.

	SIC	Ventas por establecimiento promedio (\$000)	Ganancias preimpuesto por establecimiento promedio en SIC	Costo anualizado por establecimiento	Costo como porcentaje de ventas	Costos como porcentaje de ganancias
Producción de 1,3-butadieno crudo.....	2869	\$53,998	\$5,645,237	\$12,341	0.02	0.22
Producción de monómero de 1,3-butadieno.....	2869	53,998	5,645,237	17,502	0.03	0.31
Producción de producto de 1,3-butadieno:						
-Resinas ABS, Copolímeros de butadieno (<50% butadieno).....	2821	38,000	2,015,155	31,724	0.08	1.57
-Copolímeros de butadieno(.50%), Neopreno, Goma de Nitrilo, gomas de cloropreno, Polímeros de EPDM, Goma de Estireno-butadieno (látex SBR), Polibutadieno.	2822	16,243	1,328,956	31,274	0.20	2.39
-Adiponitrilo/Hexametileno.....	2869	53,998	5,645,237	31,274	0.06	0.56
Fungicidas.....	2879	42,694	1,681,885	31,274	0.07	1.89
Refinado de petróleo.....	2911	525,273	19,100,851	22	Negligible	Negligible
Terminales independientes.....	4226	2,400	287,273	10,536	0.44	3.67

Fuente: U.S. Department of Labor, OSHA, Office of Regulatory Analysis, 1996.
 Insignificante denota menos de 0.005 por ciento.

Bajo la Regulatory Flexibility Act (Ley de Flexibilidad Reglamentaria), a OSHA se requiere determinar si sus reglamentaciones tienen un impacto significativo sobre un número substancial de pequeñas entidades. Las normas de pequeñas firmas establecidas por la U.S. Small Business Administration (SBA), para industrias que usan 1,3-butadieno son como sigue: 1,500 empleados por firmas en el SIC 2911 (refinado de petróleo); 1,000 empleados para firmas en los SICs 2869 (químicos orgánicos industriales, lo que incluye a productores de monómero crudo y monómeros); 750 empleados para firmas en SIC 2821 (plástico Tabla VIII-5 materiales y resinas); 500 empleados para firmas en el SIC 2879 (químicos agrícolas, lo que incluye algunos productores de productos de BD); y recibos anuales de \$18.5 millones para firmas en el SIC 4226 (almacenado especial, lo que incluye a terminales independientes). Usando estas definiciones, OSHA identificó a dos pequeñas firmas entre productores de BD crudo, una pequeña firma entre los productores de monómeros, 10 pequeñas firmas entre los manufactureros de producto de BD y ninguna firma entre los terminales independientes. Debido a que la propiedad de un terminal independiente no pudo ser identificada, OSHA asumió que habría un pequeño terminal independiente. Para cada una de estas industrias, OSHA estimó las rentas y costos para las pequeñas firmas basado sobre el tamaño promedio de la pequeña firma que usan BD. El establecimiento de refinado de petróleo característico tiene menos de 1,500 empleados. Sin embargo, debido a que OSHA no tenía datos sobre el número de firmas con menos de 1,500 empleados, la Agencia se basó sobre los datos de establecimientos para examinar los posibles impactos sobre las refinerías de petróleo. La Tabla VIII-6 presenta los resultados del análisis de selección de flexibilidad reglamentaria y muestra costos de cumplimiento estimados relativos a las rentas e ingresos preimpuestos para los pequeños negocios afectados en el nivel de cuatro dígitos del código SIC. Este enfoque refleja impactos de caso extremo porque los impactos sobre las pequeñas firmas son analizados usando costos de cumplimiento promedio por establecimiento. Según mostrado en la tabla, los costos de cumplimiento como porcentaje de rentas de industria nunca alcanza al uno por ciento; varían de menos de 0.005 por ciento a 0.44 por ciento para establecimientos en toda industria afectada. Costos de cumplimiento estimados como un por ciento de ganancia que varía de menos de 0.005 por ciento a 3.67 por ciento. Tales impactos no son lo suficientemente grandes para ser significativos. Además, los impactos reflejados en la tabla es probable que estén sobreestimados, porque la Tabla VIII-6 está basada sobre costos de casos extremos.

Tabla VIII-6.-Ventas y ganancias estimadas de los establecimientos afectados por la regla de 1,3- butadieno

	SIC	Definición de pequeña entidad por SBA	Ventas promedio por pequeño establecimiento	Ganancia preimpuesto por pequeño establecimiento en SIC	Costo anualizado por establecimiento	Costo como porcentaje de ventas	Costo como porcentaje de ganancias
Producción de 1,3-butadieno crudo.....	2869	1,000 empleados	51.30	\$5,363,182	\$12,341	0.01	0.23
Producción de monómero de 1,3-butadieno	2869	1,000 empleados	10.60	1,108,182	17,502	0.17	1.58
Producción de producto de 1,3-butadieno:							
Resinas ABS, copolímeros de butadieno (<50% butadieno).	2821	750 empleados	50.00	2,651,515	31,724	0.06	1.20
Copolímeros de butadieno (<.50% butadieno), Goma de Nitrilo, neopreno, gomas de cloropreno, polímeros de EPDM Goma de estireno-butadieno (látex SBR), Polibutadieno.	2822	1,000 empleados	24.00	1,963,636	31,724	0.13	1.62
Adiponitrilo/hexametilenodiamina							
Fungicidas.....	2869	1,000 empleados	10.60	1,108,182	31,724	0.30	2.86
Refinado de petróleo.....	2879	500 empleados	30.40	1,197,578	31,724	0.10	2.65
Terminales	2911	1,500 empleados	45.80	1,655,455	22	Negligible	Negligible
Independientes.....	4226	\$18.5 millones (recipientes)	2.40	287,273	10,556	0.44	3.67

Fuente: U.S. Department of Labor, OSHA Office of Regulatory Analysis, 1996.
Insignificante denota menos de 0.005 por ciento.

Así, debido a que esta norma no tendrá un impacto significativo ni sobre los pequeños establecimientos (según definido por SBA), o sobre el establecimiento característico en esta industria, OSHA certifica que esta norma final no tendrá un impacto económico significativo sobre un número substancial de pequeñas entidades.

OSHA también examinó el impacto de esta norma sobre los gastos aumentados por los gobiernos estatales, locales o tribales, OSHA detectó que ninguno de los patronos afectados eran gobiernos estatales, locales o tribales. Además, ya que los costos totales de la norma son \$2.8 millones, la norma no aumentará los gastos para el sector privado por más de \$100 millones. Como resultado, OSHA certifica que, para propósitos de la Unfunded Mandate Reform Act of 1995, así como E.O. 12875, esta regla no incluye mandato federal alguno que pueda resultar en gastos aumentados por los gobiernos estatales, locales o tribales, o gastos aumentados por el sector privado de más de \$100 millones.

IX. Impactos ambientales

De acuerdo con la National Environmental Policy Act (NEPA), OSHA ha revisado esta norma para exposición ocupacional a BD y determinó que esta acción no tendrá impacto significativo sobre el ambiente externo. La nueva norma podría ser alcanzada mediante una combinación de controles de ingeniería, prácticas de trabajo y uso de respiradores en situaciones de emergencia. OSHA revisó la extensión a la cual cualquiera de los controles de ingeniería o prácticas de trabajo pudieran tener un impacto ambiental. OSHA halla que estos controles no tendrán un impacto adverso significativo sobre el ambiente externo porque no habrá desperdicios sólidos adicionales contaminados con BD y cualesquiera nuevas emisiones a la atmósfera externa constituirán en un aumento insignificante en emisiones. Ciertamente, la mayoría de los controles recomendados resultarían ventajosos desde el punto de vista ambiental. Por ejemplo, tales controles como sustituir los calibradores de tubo por calibradores magnéticos, uso de sistemas de muestro cerrados y el uso de sellos mecánicos dobles todos sirven para reducir las exposiciones al trabajador y las emisiones al ambiente. Otros controles, tales como la ventilación de educación en los laboratorios, dejan sin cambio a las emisiones ambientales.

Basado sobre su revisión, OSHA concluye que no habrá impacto significativo sobre el ambiente externo al lugar de trabajo como resultado de la promulgación de esta norma.

X. Sumario y explicación de la norma final

OSHA ha determinado que los requisitos establecidos en esta norma final son aquellos que, basado sobre los datos actualmente disponibles, son necesarios y apropiados para proveer la protección adecuada a los empleados expuestos a BD. En el desarrollo de esta norma, OSHA consideró cuidadosamente los comentarios recibidos en el sumario en respuesta a la norma propuesta así como la información recibida en el sumario de BD por OSHA desde el inicio de esta reglamentación.

OSHA cree que estas disposiciones son, en gran parte, similares a los requisitos recomendados por el grupo laboral/industrial en la reciente reapertura del expediente de reglamentación de BD (Ex. 118-12A)

A. Alcance y aplicación

La regla final cubre toda la exposición ocupacional a 1,3-butadieno con ciertas excepciones que están descritas a continuación. OSHA no cree que haya impactos sobre el empleo en la construcción o marítimo, pero consistente con la política de OSHA, la norma se hace aplicable a estos sectores para evitar brechas en la cubierta y para proteger a los trabajadores en circunstancias inusuales. La cubierta en operaciones y terminales marítimos sólo serían activados si hubiera BD presente fuera de envases intactos sellados.

La regla final contiene tres exenciones del alcance y aplicación; todas las tres exenciones están característicamente incluidas en las normas de salud específicas para químico de OSHA. Estas exenciones discuten situaciones en las cuales la Agencia ha concluido que la probabilidad de exposición significativa es muy baja. Las exenciones de la regla final son como sigue:

(a)(2)(i) Excepto por las disposiciones de archivo de expedientes en el párrafo (m)(1), esta sección no aplica al procesado, uso o manejo de productos que contengan BD o a otras operaciones de trabajo y corrientes en las cuales haya presente BD, donde los datos objetivos sean razonablemente confiables, que demuestren que la operación de trabajo o el producto o el grupo de productos u operaciones a las cuales pertenezca no pueda razonablemente preverse que libere concentraciones aerosuspendidas de BD en o sobre el nivel de acción o en exceso del STEL bajo las condiciones esperadas del procesado, uso, o manejo que cause el mayor escape posible o en cualquier accidente posible.

(a)(2)(ii) Esta sección tampoco aplica a operaciones de trabajo, productos o corrientes donde la única exposición a BD sea de mezclas líquidas que contengan 0.1 % o menos de BD por volumen o los vapores liberados de tales líquidos, a menos que haya disponible datos objetivos que muestren que las concentraciones aerosuspendidas puedan exceder al nivel de acción o STEL bajo condiciones razonablemente predecibles de procesado, uso o manejo que cause el mayor escape posible.

(a)(2)(iii) Excepto por los requisitos de etiquetado y los requisitos para respuesta de emergencia, esta sección tampoco aplica a almacenado, transporte, distribución o venta de BD o mezclas líquidas en envases intactos o en tuberías de transportación selladas en tal manera que contengan completamente vapores o líquidos de BD.

El lenguaje de esta sección, con una sola excepción, refleja las recomendaciones conjuntas del grupo laboral/industrial. La excepción se relaciona al lenguaje sugerido en el acuerdo laboral/industrial "en cualquier accidente creíble" al final del párrafo (a)(2)(i).⁸ (Ex. 118-12A) OSHA cree que esta frase carece de claridad y ha elegido usar la palabra "verosímil" en lugar de "creíble" para mejor transmitir la intención de la Agencia. Dow Chemical Company, la cual revisó un borrador sobre el Acuerdo, objetó al uso de la frase "accidente creíble" porque el personal de Dow no está al tanto de su significado. (Ex. 118-16, p. 3) Ad emás, OSHA ha modificado la definición de datos objetivos para delinear más claramente su fuente y uso destinados.

Aunque el acuerdo en sí mismo ofreció poca explicación para cada una de las exenciones recomendadas, la submisión de CMA, un participante en la discusión conjunta, ofreció alguna luz sobre el asunto de por qué el término "accidente creíble" estaba incluido. Ellos pensaron que "el enfoque en aplicar la exención de los (datos objetivos) " debe ser sobre las condiciones razonablemente predecibles de procesado, uso o manejo asociado con cada producto, corriente u operación de trabajo." (Ex. 118-13, p.3) CMA dijo que el añadido de la frase "accidente creíble" tenía la intención sólo de activar los requisitos de respuesta de emergencia de la norma donde los datos objetivos demuestren que las exposiciones puede razonablemente preverse que excedan al nivel de acción o al STEL durante un "accidente creíble."

OSHA cree que la frase "accidente creíble" es innecesaria debido a que el párrafo (a)(2)(i) ya establece que puede usarse datos objetivos para tratar situaciones que puedan razonablemente preverse. Sin embargo, OSHA ha decidido incluir la frase "cualquier accidente verosímil" para enfatizar el punto de que los criterios de datos objetivos no tienen la intención de estar tan circunscritos que sea imposible cumplir con ellos. OSHA reconoce que una constelación de circunstancias imprevistas pueden ocurrir que pueden llevar a exposición sobre el nivel de acción o STEL, aún cuando la demostración de datos objetivos haya sido correctamente hecha, pero cree que tales ocurrencias serán raras. OSHA cree además que el cumplimiento con otras reglamentaciones, tales como la Norma de Manejo de Seguridad de Proceso (20 CFR 1910.119), proveerá garantías adicionales de que tales accidentes no ocurran.

OSHA propuso eximir a "procesado, uso o manejo de productos que contengan BD donde los datos objetivos sean razonablemente confiables al demostrarse que el producto no es capaz de liberar BD en concentraciones aerosuspendidas en o sobre el nivel de acción o en exceso del STEL bajo las condiciones esperadas de procesado, uso o manejo que cause el mayor escape posible * * * " (55 FR 32736 at 32803) La reglamentación propuesta también incluyó un requisito de que el patrono mantenga datos que apoyen la exención de tales datos en los que se confía.

Roger Daniel del panel de CMA BD objetó al requisito de que para confiarse como dato objetivo, los datos deben reflejar inclusive "el mayor escape posible" El arguyó que " * * * para verificar el mayor escape posible y obtener así una exención, los patronos pudieran estar forzados a conducir análisis extensos de peor caso para cada producto." (Ex. 112, p.133)

³ Esta sección no aplica al procesado, uso o manejo de productos que contengan BD o a otras operaciones y corrientes de trabajo en las cuales haya presente BD, donde los datos objetivos sean razonablemente confiables, que demuestre que la operación de trabajo o el producto o el grupo de productos u operaciones a la cual pertenezca pueda no ser razonablemente previsible que libere BD en concentraciones aerosuspendidas en o sobre el nivel de acción o en exceso del STEL bajo las condiciones esperadas de procesado, uso o manejo, que cause el mayor escape posible o en cualquier accidente creíble.

OSHA está de acuerdo en que una demostración en el peor caso para cada producto no es necesario para cualificar para esta exención bajo la disposición de "datos objetivos" del párrafo de alcance y aplicación de la norma. Debido a la preocupación de que el lenguaje propuesto pudiera ser excesivamente difícil de interpretar, OSHA ha modificado el lenguaje en la norma para reflejar esto y añadió una definición al término "datos objetivos." La definición ahora establece que "datos objetivos significa datos de monitoreo o modelado o cálculos matemáticos basados sobre composición química y propiedades físicas de un material, corriente o producto." La exención permite el uso de datos objetivos y establece que cuando se use datos objetivos para eximir a los patronos de la norma de BD, los datos deben demostrar que el trabajo "no puede razonablemente preverse " que libere BD sobre el nivel de acción o el STEL.

Los datos objetivos pueden estar, al menos parcialmente, de resultados de monitoreo. Por ejemplo, puede usarse datos recopilados por una asociación industrial de sus miembros que cumplan con esta definición de datos objetivos. Sin embargo, los resultados del monitoreo inicial de un solo patrono no serían suficientes para cumplir con los criterios de datos objetivos bajo esta norma (véase la discusión de datos objetivos en la sección de definiciones de este preámbulo) Una demostración mediante monitoreo inicial de que el nivel de BD está bajo el nivel de acción sí reduce grandemente las responsabilidades del patrono; sin embargo, ello no sostendría una exención de la norma. En vez, para cualificar como datos objetivos, OSHA quiere decir que los patronos confíen en los estudios del peor caso de los manufactureros y otra investigación que demuestre, usualmente por medio de datos de exposición, que no puede ocurrir una exposición significativa. El párrafo (a)(3) requiere que tales datos sean mantenidos por el patrono siempre que se confíe en ellos para apoyar la exención.

En comentarios recibidos durante la reciente reapertura del expediente, Total Petroleum sugirió que los datos objetivos fueran mantenidos mientras se confiara en ellos y por cinco años a partir de entonces. (Ex. 118-5) Sin embargo, OSHA cree que mantener estos datos mientras sean usados es un mejor uso de recursos y este requisito está incluido en la regla final.

OSHA ha permitido el uso de datos objetivos en las pasadas normas para eximir a los patronos de los requisitos de monitoreo inicial y por lo tanto, de las mayoría de las disposiciones de estas normas, e.g., formaldehído 29 CFR 1910.1048, asbesto 29 CFR 1926.1101. El American Petroleum Institute (API), y otros expresaron su apoyo a este enfoque. (Ex. 108; 112)

La definición de datos objetivos está discutida más extensamente en la sección de definiciones de este preámbulo.

Los siguientes párrafos tratan sobre los comentarios y testimonio recibidos durante la reglamentación sobre tópicos relacionados con el alcance y aplicación de la norma. Algunos de estos comentarios parece que tratan ambos la exención de datos objetivos y la exención de materiales que contengan menos de 0.1% de BD. Esto es debido, en parte, al hecho de que la propuesta no contenía una exención para estos últimos materiales y los comentaristas objetaron a tener que hacer una demostración usando datos objetivos de que los materiales contengan menos

de 0.1% de BD no liberarán BD a niveles que excedan al nivel de acción o STEL para ser eximidos. OSHA ha examinado el asunto y ha incluido el límite de 0.1% de BD en el párrafo (a)(2)(ii) de la regla final.

Productos de petróleo crudo y refinería

Los refinadores de petróleo indicaron que el BD está ausente del petróleo crudo, y pidió que OSHA explícitamente exima a las perforación de pozos de petróleo y gas, operaciones de producción y servicio, y transportación de petróleo crudo de la norma. (Ex. 108; 109; 91) También indicaron que, aunque el BD puede ser un subproducto indeseable intermedio con cantidades de traza en corrientes cerradas en procesos de refinado de petróleo modernos, el BD es normalmente destruido, de modo que no estará presente en los productos refinados, tales como gasolina, combustible de motor y otros combustibles. Ellos pidieron una exención para estos productos refinados.

Se sometió un informe de visita de sitio al expediente de reglamentación por el contratista de OSHA, Kearney/Centaur, el cual describe los procesos en una refinería (Ex. 23-119) El informe de visita de sitio contenía las siguientes conclusiones:

Las concentraciones de 1,3-butadieno en las corrientes de los procesos observados raramente, si alguna vez, exceden a 2500 ppm * * * El contenido de las corrientes es liberado a la atmósfera sólo en cantidades extremadamente pequeñas a través de muestreo o por derrames, escapes o accidentes significativos * * * Los empleados raramente están en proximidad cercana a los puntos de muestreo o cualquier otro punto potencialmente liberado. Monitoreando la data mostrada que expone que están por debajo de los límites propuesto, debajo de los niveles de acción y uniforme bajo los niveles medibles en casi todos los casos. (Ex. 23-119)

Basado sobre estos comentarios y datos en el sumario, OSHA ha incluido la exención para "corrientes" que contengan menos de 0.1% BD, tales como aquellos encontrados en las refinerías y en la regla final se ha incluido las corrientes entre los artículos para los cuales pueda reclamarse una exención de datos objetivos.

Polímeros

Duke Power pidió a OSHA que eximiera a los polímeros de BD de la norma para ser consistente con las normas de cloruro de vinilo y acrilonitrilo, de modo que la utilidad no tendría que mantener expedientes de datos objetivos. (Ex. 32-12) La Rubber Manufacturers Association (RMA), dijo que "las gomas sintéticas hechas de BD polimerizado son usadas extensamente por (sus 200 compañías), miembros en la manufactura de una amplia gama de estos productos." (Ex. 32-13)

En el preámbulo a la propuesta, OSHA reconoce que "es probable que en un número de productos hechos de, que contengan o tratados con BD, puede haber BD residual insignificante presente a la extensión que pudiera esperarse exposición mínima." (55 FR 32736 at 32787) RMA indicó

que cuatro estudios indicaron que los niveles de BD en las muestras de sus plantas varían de 4 ppb a 0.2 ppm. Estos valores están claramente bajo el límite de 0.1 % en la regla final y la exención de porcentaje aplicaría, por lo tanto.

Envases intactos

Exxon Chemical Company, un productor de BD que lo embarca en varios modos de transportación (barcos, barcazas, carros tanque, camiones tanque y líneas de tubería), indicó que no hay potencial para exposición a BD, ya que las corrientes que contienen BD están totalmente contenidas en equipo presurizado durante el transporte. (Ex. 32-17) Exxon dijo: "El desarrollo y mantenimiento de datos objetivos sería excesivamente oneroso para muchos cargueros y puntos de embarque para varias clases de corrientes que contienen BD), * * * consumiría tiempo y no contribuiría a la exposición reducida." Exxon pidió a OSHA que proveyera una exención general para envases de transportación intactos. La Independent Liquid Terminals Association (ILTA), cuyos miembros poseen o arriendan facilidades en las cuales se almacene BD, pidió a OSHA que establezca un límite de concentración y que conceda exenciones razonables de la norma. (Ex. 32-18) Roger Daniel del panel de CMA hizo una petición similar. (Tr. 1/18/91 p. 1174) El acuerdo laboral/industrial también recomendó la exención de envases y tuberías intactos de la norma, excepto por las disposiciones de etiquetado y emergencia. (Ex. 119)

OSHA está permitiendo la exención de almacenado, transportación, distribución o venta de BD o mezclas líquidas en envases intactos o en tuberías de transporte selladas de tal manera que los vapores o líquidos de BD estén completamente contenidos." OSHA no está excluyendo con esta exención la situación donde el material que contenga BD esté siendo transferido a o desde envases, tuberías y vehículos. Los datos han mostrado que hay potencial de exposición significativa durante el descargado de vagones y camiones tanque en las facilidades de producción de monómero y polímero. (Ex. 30) Tales operaciones no están exentas de la norma-no son consideradas como "selladas" para propósitos de esta norma y no contienen completamente los vapores o líquidos de BD."

Mezclas de menos de 0.1 % de BD

La regla final contiene una exención específica, aunque cualificada para casos donde haya presentes materiales que contengan menos de 0.1 % de BD.

En la propuesta, OSHA discutió la aplicación de la Norma de Comunicación de Riesgos (29 CFR 1910.1200) para materiales que contengan menos de 0.1 % de BD, un carcinógeno, pero no incluye específicamente una exención para estos materiales.

Jack Hinton, de Texaco, representante de API, la cual representa a sobre 250 compañías envueltas en todos los aspectos de la industria del petróleo, indicó que:

*** muchas corrientes y productos de petróleo tendrán poco o ningún BD presente (y que), mucha de la industria del petróleo, tal como las operaciones de producción, transportación y mercadeo cualificarían para estas exenciones de caso por caso. (Ex. 74; Tr. 2/20/91, p. 1842-44).

Ya que la obligación de "datos objetivos" pudiera imponer una carga sobre su industria, el Sr. Hinton instó a OSHA a expandir la exención para incluir el procesado, uso y manejo de corrientes que contengan BD, así como a los productos. (Tr. 2/20/91, pp. 1842-44)

Similarmente, CMA declaró, "*** las facilidades que manufacturen, procesen o usen BD con frecuencia tienen operaciones integradas extensas." (Ex. 32-28, p. 108; Ex. 112, p.134) En estas facilidades, el BD se halla en cantidades bajo 0.1%, no sólo en el área inmediata de producción de BD, sino en muchas otras corrientes y productos también. Bajo estas circunstancias, la carga de generar "datos objetivos" que pudieran cualificar para la exención sería "tan enorme como para eliminar grandemente su valor." (Ex. 112, p. 134)

Exxon Chemical Company también indicó que "hay BD presente en un gran número de productos y corrientes intermedios a través de las plantas químicas y refinerías." (Ex. 32-17) De acuerdo con Exxon, hay muy poco potencial de exposición a bajos niveles, ya que se toma precauciones para contener estos materiales inflamables y su rápida dispersión como un gas en condiciones ambientales. Exxon sugirió que una exención para productos y corrientes intermedios que contengan menos de 0.1% de BD "según usado en la Norma de Comunicación de Riesgos y la Norma de Benceno." Ellos adujeron que sus recursos para desarrollar datos objetivos pudieran estar dedicados a "actividades más productivas dirigidas a la reducción de exposición." Arco Products Company declaró que "las exposiciones potenciales son de extremadamente corta duración en el negocio de la refinería y pidió la exención de "corrientes con menos de 0.1% como en la norma final de benceno." (Ex. 32-20)

OSHA ha hallado que, sobre las bases de el expediente y los comentarios de los participantes en la reglamentación, así como las recomendaciones del grupo laboral/industrial, las exenciones según establecidas anteriormente están justificadas. Los criterios para cada exención son útiles al asegurar que sólo muy bajas exposiciones a BD son posibles cuando aplican las exenciones.

Las exenciones del alcance de la norma se asemejan mucho a las de la norma de benceno. La exclusión de los productos que contengan menos de 0.1% de BD es consistente con la Norma de Comunicación de Riesgos, que tiene esto como límite para la aplicación de ciertos requisitos para carcinógenos (párrafo (a)(2)(ii)).

Las bases para las exenciones para los envases y tuberías sellados que contengan mezclas con más de 0.1% de BD es que es improbable que tales envases y tuberías tengan escapes de suficiente BD para exponer a los empleados sobre el nivel de acción sobre una base regular. Además, los envases y tuberías sellados con líquidos que contengan más de 0.1% de BD están cubiertos por las disposiciones de emergencia de la norma (e.g., equipo de protección personal, vigilancia

médica). Los envases y tuberías sellados también están cubiertos por la Norma de Comunicación de Riesgos, 29 CFR 1910.1200. Si los envases o tuberías contienen más de 0.1 % de BD, a los patronos se requiere: etiquetar los envases y tuberías para indicar que contienen BD, un carcinógeno; tener adiestramiento de empleados que especifique qué hacer si un envase se abriera o rompiera; y suplir a los empleados de hojas de datos de seguridad de materiales. Las disposiciones de etiquado y adiestramiento de la Norma de Comunicación de Riesgos provee protección en situaciones normales donde se rompa un envase o tubería, de modo que los empleados sepan cómo manejar y limpiar el material con seguridad. Las disposiciones de emergencia de la Norma de Desperdicios Peligrosos y Respuesta de Emergencia pudieran cubrir las situaciones de emergencia causadas por los escapes mayores.

Además, las operaciones donde los envases y tuberías sean abiertos o los químicos contenidos en ellos sean usados están cubiertas debido a la posibilidad de exposición sobre el nivel de acción o los PELs. Debe señalarse que aunque la Norma de Comunicación de riesgos generalmente exime a los materiales que contengan menos de 0.1 % de un carcinógeno, cualquier material que contenga BD (definido como un carcinógeno potencial en esta norma), que sea capaz de causar exposición sobre el nivel de acción está cubierto aún si aplica la exención del 0.1 %. Específicamente esta disposición establece:

Si el manufacturero del químico, importador o patrono tienen evidencia que indique que un componente presente en la mezcla en concentraciones menores de uno por ciento (o en el caso de carcinógenos, menos de 0.1 %), pudiera ser liberado en concentraciones que excedieran al límite de exposición permisible de OSHA o el Valor Limite Umbral de ACGIH, o pudiera presentar un riesgo a la salud de los empleados en esas concentraciones, deberá asumirse que la mezcla presente los mismos riesgos. (29 CFR 1910.1200(d)(5)(iv))

OSHA también señala que se incluye una disposición similar en la norma para DBCP (1,2-dibromo-3-cloropropano). (29 CFR 1910.1044).

B. Definiciones

Nivel de acción significa concentraciones aerosuspendidas de BD de 0.5 ppm calculado como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA). OSHA ha determinado que el PEL final para BD es 1 ppm y el nivel de acción final para BD es la mitad de ese nivel, 0.5 ppm. OSHA señala que este es el nivel de acción recomendado en las Labor-Industry Joint Recommendations. (Ex. 119)

Debido a la naturaleza variable de las exposiciones de los empleados a concentraciones aerosuspendidas de BD, un nivel de acción provee un medio a través del cual el patrono tendrá mayor seguridad de que los empleados no van a estar expuestos a BD sobre el PEL en días donde no se tomen mediciones.

El nivel de acción también aumenta la efectividad de costo y la orientación de ejecución de la norma, mientras mejora la protección de los empleados. A los patronos que puedan, en una

manera efectiva de costo, desarrollar metodología innovadora para reducir las exposiciones bajo el nivel de acción, se exhorta a hacerlo así para ahorrar en los gastos en las disposiciones de monitoreo y vigilancia médica de la norma. Sus empleados estarán además protegidos, porque sus exposiciones serán menores de la mitad del límite permisible de exposición. También evitarán la necesidad de implantar los controles especificados bajo el párrafo (g) de esta sección, Programa de Meta de Exposición.

Las bases estadísticas para usar un "nivel de acción" ha sido discutida en conexión con varias otras normas de salud de OSHA (véase, por ejemplo, acrilonitrilo (29 CFR § 1910.1045; 43 FR 45809 (1978)). En breve, la norma no requiere a los patronos monitorear la exposición de los empleados diariamente. Esto resultaría prohibitivamente oneroso. El uso de un nivel de acción es un método que da al patrono la confianza de que si los empleados están expuestos a menos del nivel de acción en días donde se tomen mediciones, con gran probabilidad no estarán expuestos sobre el PEL en días en que no se tome mediciones-siendo todos los factores iguales. Donde las mediciones de exposición estén sobre el nivel de acción, el patrono no puede estar razonablemente confiado en que los empleados no estén sobreexpuestos. Por lo tanto, requerir que se haga mediciones de la exposición de los empleados donde las exposiciones estén en o sobre el nivel de acción provee al patrono de un grado razonable de confiabilidad de que las exposiciones de los empleados han sido adecuadamente caracterizadas. (Ex. 23-59)

El uso del concepto de nivel de acción resultará en la inclusión necesaria de los empleados bajo esta norma cuyas exposiciones estén sobre el nivel de acción y para quienes protección adicional es garantizada. El mecanismo del nivel de acción también limitará grandemente el porcentaje los lugares de trabajo cubiertos bajo la norma, porque los patronos cuyos empleados estén bajo el nivel de acción estarán exentos de la mayoría de las disposiciones de la norma. El concepto de nivel de acción, por lo tanto, provee un medio objetivo de adaptar las diferentes secciones de la norma a aquellos empleados que estén en mayor riesgo de desarrollar efectos adversos a la salud, debido a la exposición a BD.

El párrafo (g) Programa de Meta de Exposición es único a la norma de BD, el cual está dirigido a también al nivel de acción. Este programa, el cual OSHA incluyó a recomendación del grupo laboral/industrial, está descrito además en el Sumario y Explicación del párrafo (g).

Secretario Auxiliar significa el Secretario Auxiliar del Trabajo para Seguridad y Salud Ocupacional, Departamento del Trabajo de EEUU, o su designado.

Persona autorizada significa cualquier persona específicamente autorizada por el patrono, cuyos deberes requieran que la persona entre a un área reglamentada, o cualquier persona que entre a tal área como representante designado de los empleados para propósitos de ejercer el derecho a observar los procedimientos de monitoreo y mediciones, o cualquier otra persona autorizada por la Ley o las reglamentaciones emitidas bajo la Ley. Debido a la naturaleza altamente riesgosa de la exposición a BD, el número de personas designadas como autorizadas debe ser limitado en tanto sea posible.

Día laborable está recientemente definido en la regla final como entre lunes y viernes, excepto aquellos días designados como días de fiesta federales, estatales, locales o de la compañía. (Ex. 18-12A) Este término está usado en el párrafo que trata sobre la notificación de los resultados de monitoreo, (d)(7), en el cual OSHA ha propuesto que la notificación ocurra dentro de los 15 días laborables después del recibo de los resultados de monitoreo. El grupo industrial/laboral conjunto recomendó cinco días laborables, en vez. Además, recomendaron que la notificación de la acción correctiva cuando los resultados de monitoreo indiquen exposiciones en exceso de los PELs esté requerida dentro de 15 días laborables, (párrafo (d)(7)(ii)). OSHA ha aceptado las recomendaciones porque es protectora de los trabajadores. Como regla general, las normas de salud de OSHA requieren notificación dentro de 15 días del recibo de los resultados. La notificación más temprana es, desde luego, deseable, pero las consideraciones de factibilidad usualmente hacen el período de 15 días lo más corto que es práctico. Sin embargo, es este caso, las partes acordaron que la notificación de 15 días es factible y deseable y OSHA endosa entusiasta el concepto.

OSHA también ha concedido 15 días laborables entre las evaluaciones médicas y la notificación a los empleados de sus resultados. Este cambio fue recomendado por el acuerdo laboral/industrial y no fue propuesto por OSHA en 1990. OSHA cree que el requisito del párrafo (j)(7), requerir que la notificación escrita de la opinión médica sea provista al patrono dentro de 15 días laborables del examen u otra evaluación médica es razonable y adecuadamente protectora de la salud del trabajador.

1,3-Butadieno significa un compuesto orgánico con la fórmula química $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, el cual tiene un peso molecular de 54.15 gm/mol. Su Chemical Abstracts Register Number es 106-99-0. La definición es innecesariamente larga en la propuesta y ha sido acortada.

OSHA ha añadido una definición al *contaje de sangre completo* requerido bajo la sección de selección y vigilancia médica. Debido a que la definición puede variar, OSHA cree que una definición que incluya cada componente de lo que la Agencia requiere que se incluya en un *contaje completo de sangre* es necesario. Estos componentes (los cuales son pruebas de laboratorio realizadas en especímenes de sangre completa), son: *contaje de células blancas (WBC)*, *hematocritos (Hct)*, *contaje de células rojas (RBC)*, *hemoglobina (Hgb)*, *contaje diferencial de células blancas*, *morfología de células rojas*, *índice de células rojas* y *contaje de plaquetas*.

Día significa cualquier parte de un día calendario. Por lo tanto, si un requisito es aplicable a un patrono cuyo empleado esté expuesto a BD en 10 días durante un año calendario, que el requisito es aplicable si el empleado está expuesto a BD en cualquier parte de cada uno de 10 días calendarios en un año.

Director significa el Director del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), U.S. Department of Health and Human Services, o su designado. Esta definición permanece sin cambios de la de la propuesta.

OSHA propuso que *situación de emergencia* significa una ocurrencia tal como, pero no limitada a fallas de equipo, rotura de envases, o fallas de equipo de control que pueda resultar o resulte en una liberación substancial de BD que pudiera causar exposiciones a los empleados que excediera a los PELs.

Las disposiciones con las que el patrono tiene que cumplir en el caso de una emergencia incluyen Protección respiratoria, Selección y vigilancia médica e Información y adiestramiento al empleado. Como en el caso de la norma de benceno, OSHA no tiene la intención de que todo escape constituya automáticamente una situación de emergencia. La exposición debe ser alta e inesperada. Así, la naturaleza de las disposiciones de emergencia está orientada a la ejecución y se basa sobre el juicio, porque no es posible especificar detalladamente las circunstancias que constituyen una emergencia.

Al objetar a la definición propuesta de emergencia, Shell señaló que "un escape no iguala necesariamente a una alta exposición de empleado." (Ex. 32-27) OSHA también buscó guía adicional en su definición de emergencia, cuando el expediente fue reabierto para comentario sobre el borrador del acuerdo laboral/industrial. OSHA trajo el asunto presentando una definición revisada para comentario. Esta fue:

*** una ocurrencia tal como, pero no limitada a falla de equipo, rotura de envases, o falla de equipo de control que pueda resultar o resulte en una liberación descontrolada significativa de BD.

La definición revisada cambió las condiciones de liberación para cualificar como emergencia de "inesperada" a "descontrolada" para definir más claramente lo que la Agencia considera una situación de emergencia que pudiera activar disposiciones específicas de la norma (e.g., uso de respirador, selección y vigilancia médicas limitadas). OSHA preguntó si el cambio proveía guía adecuada al público. Relativamente pocos comentaristas trataron específicamente este asunto. Sin embargo, Bridgestone/Firestone, Inc. declararon que "*** una liberación controlada, aún en cantidades significativas, no es una emergencia precisamente, porque puede ser controlada." (Ex. 118-14, p.5) Ellos recomendaron que OSHA defina qué constituye un escape significativo como "una liberación descontrolada de BD que presente daño serio a los empleados en el lugar de trabajo," señalando que OSHA definió escape catastrófico en el 29 CFR 1910.119 como uno que presente "un peligro serio a los empleados." Bridgestone/Firestone temió que definir emergencia según propuesto pudiera resultar en su aplicación a situaciones que son legítimas, seguras, y manejadas por la norma a través del uso de respirador." (Ex. 118-14, p. 6)

Dow Chemical Company también sometió comentarios en apoyo de la definición de emergencia en términos de "escape de BD descontrolado significativo" debido a su consistencia con otras normas. (Ex. 118-16, p.3)

Azko Nobel Chemicals, Inc. sugirió que la definición de una emergencia debiera ser:

Un evento descontrolado peligroso debido a una combinación de circunstancias imprevistas tales como el derrame de cantidades significativas de sustancias peligrosas, incendio o explosión, fallas masivas de equipo/personal u otras ocurrencias que requieran una respuesta inmediata por personas que no trabajen en el área inmediata, excepto actividades de mantenimiento y que pudieran resultar en exposiciones peligrosas durante actividades peligrosas, incendio o explosiones. (Ex. 118-3)

También expresaron la creencia de que el uso de el término "descontrolado" es esencial a la definición de emergencia y que "los eventos diarios previsibles no son emergencias." Azko Nobel dio, como ejemplo, la rotura de un envase que ellos pensarán que constituiría una emergencia "sólo cuando se escapara una cantidad peligrosa del material escapado." Azko Nobel pensó que la definición de emergencia también podría depender del tipo de respuesta necesaria para tratar la situación que "si los respondedores son personas fuera del área de trabajo (distintas del personal tipo mantenimiento) ese hecho sugiere que está ocurriendo una emergencia." Azko Nobel cree que la definición de emergencia debe estar atada a la cantidad de material liberado y la exposición resultante de ello.

Todos estos comentarios en general apoyan la definición revisada de OSHA. Por lo tanto, OSHA está adoptando la definición revisada por las razones establecidas en los comentarios.

Exposición de empleado significa exposición a BD aerosuspendido que pudiera ocurrir si los empleados no estuvieran usando protección respiratoria. Esta definición tiene la intención de aplicar a todas las variaciones del término "exposición de empleado" que tiene esencialmente el mismo significado, tal como "empleado expuesto" y "exposición." La definición es consistente con el uso previo de OSHA del término "exposición de empleados" en otras normas de salud (Asbestos, 29 CFR 1910.1001; Benzene, 29 CFR 1910.1028; Ethylene Oxide, 29 CFR 1910.1047; Cadmium, 29 CFR 1910.1027).

Datos objetivos están definidos en la regla final para aclarar y mejor definir lo que OSHA cree que conlleva. Datos objetivos están definidos como:

monitoreo de datos o modelado o cálculos matemáticos basados sobre la composición química o propiedades químicas de un material, corriente o producto.

En la regla propuesta, el término "datos objetivos" fue usado para proveer una exención del alcance y aplicación de la regla y no fue específicamente definido en la sección de definición.⁹

⁹ Esta sección no aplica al procesado, uso o manejo de los productos que contengan BD donde se confíe razonablemente sobre los datos objetivos que demuestren que el producto no es capaz de liberar BD en concentraciones aerosuspendidas en o sobre el nivel de acción o en exceso del STEL bajo las condiciones esperadas de procesado, uso o manejo que cause las mayor posibilidad de liberación. (55 FR 32803)

Pareció haber alguna confusión en relación a qué significa datos objetivos según presentado en la propuesta. OSHA ha determinado que una definición específica de datos objetivos es necesaria y la ha incluido en la sección de definiciones.

OSHA cree que los datos objetivos pueden incluir tales datos como: (1) Información provista por el manufacturero o una determinación de que las concentraciones en aire no excederán al nivel de acción o al STEL, bajo condiciones previsibles de uso, basado sobre la información provista por el manufacturero; (2) datos representativos o datos industriales colectivos que sean relevantes a los materiales, corrientes de proceso y productos para los cuales la exención haya sido documentada, bajo condiciones previsibles de uso.

Charles Adkins, entonces Director del Health Standards Programs Directorate de OSHA, explicó en la vista que "... se permite hacer cálculos para determinar si se necesita hacer monitoreo o no... si está bajo el nivel de acción, no necesita hacer nada." (Tr. 1/15/91, pp. 29-31) Ciertamente, para cualificar para una exención no es necesario "tener datos actuales o datos experimentales recopilados... (El patrono) ... puede hacer ... cálculos apropiados que serían considerados parte de sus datos objetivos." (Tr. 1/15/91, p.30)

La definición de datos objetivos contenidos en la regla final adopta la contenida en la Labor-Industry Joint Recommendations. (Ex. 119) OSHA cree que tal definición cumple con la intención de la propuesta. Aunque OSHA no requiere que los patronos lleven a cabo modelado complejo para justificarse para la exención de datos objetivos, debe señalarse que puede haber tiempos en que sería difícil o inapropiado usar datos objetivos. Este asunto fue discutido en la norma de formaldehído, donde la Agencia estableció que los ejercicios de modelado complejos pueden no ser sustituto para el monitoreo de la exposición de los empleados.

... en lugares de trabajo donde muchos factores complejos pueden ser considerados para usar datos objetivos, habrá un alto grado de incertidumbre asociado con tratar de evaluar la exposición de los empleados de datos objetivos. En estos casos los patronos deben conducir monitoreo de exposición en vez de basarse sobre datos objetivos, de modo que puedan confiar en que están en cumplimiento con las disposiciones de la norma. (52 FR 46100, 46255-462256, 12/4/87)

Sin embargo, si se usa cuidadosamente en las circunstancias apropiadas, OSHA cree que los datos objetivos pueden ser útiles en minimizar el monitoreo de exposición innecesario.

Límites permisibles de exposición, PELs significa ya sea la exposición del promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA 8-hr) o el límite de exposición a corto término (STEL). A los dos límites se hace referencia como PELs en varios documentos y esta definición aclara qué se significa por "PELs."

Médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado ha sido incorporado a las disposiciones de pruebas de selección y vigilancia médica de la norma para incluir a las personas certificadas, registradas o licenciadas para realizar varias actividades requeridas por la norma.

La autoridad de OSHA no sobreescribe el derecho de un estado a licenciar, registrar o certificar individuos para realizar estas tareas. Por lo tanto, en la regla final, OSHA ha sustituido la palabra "médico" por la frase "médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado" para permitir a los individuos realizar deberes bajo las disposiciones de la norma que les está permitido realizar en su jurisdicción mediante su licenciatura, registro o certificación.

Area reglamentada significa un área donde las concentraciones aerosuspendidas de BD exceden a o puede razonablemente esperarse que excedan a los límites permisibles de exposición. La definición de área reglamentada en la regla final es la misma que la definición propuesta. Texaco mostró preocupación porque la frase "pueda razonablemente esperarse" está abierta a interpretaciones variadas o pudiera malinterpretarse y recomendó que las áreas reglamentadas estén requeridas sólo donde el monitoreo de exposición indique que las concentraciones de BD en aire están sobre los PELs. (Ex. 32-26) OSHA cree que los trabajadores estarán mejor protegidos donde esté requerida un área reglamentada aún si uno de los PELs no es excedido en todo tiempo. Los requisitos específicos para un área reglamentada están discutidos en el sumario y explicación para el párrafo (e) a continuación.

Esta sección está recientemente definida en la regla final para aclarar que el término es sinónimo con la Regla Final de 1,3-Butadieno.

C. Límites Permisibles de Exposición

Desde 1970, el PEL para 1,3-butadieno ha sido 1,000 partes por millón (ppm) como un TWA de ocho horas. La regla final reduce los límites permisibles de exposición a 1 ppm como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA) y a 5 ppm como un límite de exposición a corto término (STEL). Como parte de esta reglamentación, OSHA está eliminando de la Tabla Z-2 del 29 CFR 1910.1000 el límite de exposición de 1000 ppm como un TWA de ocho horas para BD. OSHA ha determinado que el antiguo PEL presentaba un riesgo significativo de cáncer a los empleados expuestos a BD y que el cumplimiento con la nueva norma reducirá substancialmente ese riesgo. La base para el TWA-PEL de ocho horas y STEL está discutida en las secciones del este preámbulo que tratan sobre los efectos a la salud, avalúo de riesgos, significado de riesgo y en el análisis económico. Esta sección resume brevemente algo de esa discusión.

Según discutido anteriormente en la sección de Efectos a la Salud, en los bioensayos NTP, los ratones expuestos a BD vía inhalación desarrollaron cáncer en múltiples sitios. Cuando estos datos fueron usados para estimar el riesgo vía avalúo de riesgo cuantitativo, los datos indicaron que en el antiguo PEL era muy alto y podría ser bajado. Además, los estudios epidemiológicos del grupo de trabajadores expuestos a BD han sugerido que la leucemia inducida por BD en una manera dosis-respuesta. En la propuesta, el avalúo de riesgo preliminar de OSHA halló que su "mejor" estimado de riesgo, derivado de los datos de hemangiosarcoma cardíaco de las ratas hembra usando el modelo multietapa, predijo un exceso de muertes de 147 por 1,000 trabajadores en el antiguo PEL de 1,000 ppm.

En el 1990 OSHA propuso un PEL de 2 ppm como un TWA de ocho horas y 10 ppm como un límite a corto término, basado en parte sobre su avalúo de riesgo preliminar, el cual estimó un exceso de riesgo de cáncer de 5.1 por 1,000 trabajadores en el PEL propuesto de 2 ppm. Según discutido anteriormente en este preámbulo, las consideraciones económicas y de factibilidad tecnológica llevaron a OSHA a proponer un PEL de 2 ppm, aunque el avalúo de riesgo preliminar estimó que aún había riesgo significativo restante a ese nivel de BD. Según discutido en la sección de Avalúo de Riesgo Cuantitativo, OSHA usó un estudio de ratón NTP de baja dosis más reciente para estimar el riesgo. Ese estimado que usa el cáncer pulmonar en los ratones hembras, el sitio de cáncer más sensible en la especie más sensible, fue 8.1 cánceres en exceso por 1,000 trabajadores expuestos a 1 ppm de BD durante un vida de trabajo de 45 años (el estimado a 2 ppm para este sitio fue 16.2 cánceres por 1,000 trabajadores).

A la luz de la necesidad de reducir el riesgo residual significativo en el PEL de 2 ppm, OSHA determinó que debe reevaluar la evidencia en el expediente para garantizar que el riesgo significativo sea reducido a la extensión factible. Esta revisión, detalladamente discutida anteriormente en este preámbulo, ha llevado a OSHA a concluir que un límite de exposición permisible de promedio ponderado de ocho horas de 1 ppm es factible y necesario para proteger además la salud de los trabajadores.

Durante esta reglamentación, hubo un consenso de que el PEL actual adoptado por OSHA en 1971, 1,000 ppm, que ACGIH ha desarrollado como un TLV para BD para evitar la irritación y narcosis, era inadecuado para proteger a los trabajadores de los riesgos presentados por este químico (e.g., IISRP. Ex. 34-4, CMA Ex. 32-28, American Lung Association, Ex. 32-10). Sin embargo, no hubo unanimidad en relación al nivel apropiado. El perito de OSHA, Dr. Philip Landrigan, declaró lo siguiente:

*** Estuve consternado de ver que al establecer el PEL a dos partes por millón que ustedes aceptan la ocurrencia de cinco muertes en exceso por millón de trabajadores expuestos, lo que se traduce a 5,000 muertes en exceso por millón de trabajadores expuestos. Me parece que esto no es consistente con la práctica óptima y si la agencia tiene la oportunidad de reconsiderar ese avalúo de riesgo y posiblemente bajar la norma del PEL propuesto de dos partes por millón. Ciertamente, me gustaría pedirles reconsideración *** cinco mil muertes por cáncer ciertamente me parece mucho. (Tr. 1/15/91, p. 204)

En testimonio y submisiones al expediente de reglamentación, NIOSH recomendó que el nivel de exposición permisible se establezca a los niveles más bajos factibles y recomendó seis partes por billón sobre las bases de su avalúo de riesgo. (Ex. 32-25, Tr. 1/17/91, p. 681) El avalúo de riesgo cuantitativo de NIOSH estuvo basado sobre el estudio de ratón de baja dosis de NTP y la aplicación de un modelo de tiempo a tumor (véase Avalúo de Riesgo Cuantitativo y Ex. 90). Aunque algunas de las asunciones subyacentes hechas por NIOSH en su análisis difieren de aquellos que OSHA ha usado en análisis de tiempo a tumor subsiguientes, el nivel de riesgo estimado por NIOSH contribuyó además a la preocupación de OSHA en relación al nivel de riesgo que se estima que reste en el PEL propuesto de 2 ppm.

Se sometieron otros avalúos de riesgo que resultaron en estimados de riesgo más bajos. (Shell Oil Company, Ex. 32-27; CMA, 28-14) Cada uno de los avalúos de riesgo en el expediente está discutido en la sección de este preámbulo que trata del avalúo de riesgo cuantitativo.

Al tiempo de las vistas públicas, los representantes de la industria se opusieron a bajar el PEL bajo 2 ppm. Por ejemplo, los participantes de Shell establecieron que ya habían "establecido un estándar interno de 2 ppm" y pensaban que un nivel más bajo no aumentaría la protección al empleado. (Shell, Ex. 32-27, 34-7) Esto hizo eco en los comentarios de los manufactureros de látex de estireno butadieno. (Ex. 34-5) De hecho, ILSRP pensó que un PEL de 10 ppm era lo suficientemente bajo la eliminar el riesgo significativo. Ellos describieron las dificultades que la industria de polímeros anticipaba en PELs más bajos. (Ex. 34-4, 32-33)

Representantes laborales, particularmente la United Rubber Workers y otros en apoyo, entre ellos Irving Selikoff, Cesare Maltoni, Sheldon Samuels, Myron Mehlman y Louis Beliczky, instaron a OSHA a adoptar un PEL de 0.2 ppm. (Ex. 32-1, 34-6), Diane Factor, en representación de la AFL-CIO, dijo que "OSHA debe conducir un análisis que intente mostrar la factibilidad bajo 2 ppm y no se detenga en el nivel aceptable para la industria." (Tr. 1/17/91, p. 839)

El Dr. Myron Mehlman, profesor de la Environmental and Community Medicine at UMDNJ, Robert Wood Johnson Medical School, New Jersey testificando de parte de la United Rubber, Cork, Linoleum and Plastic Workers of America, AFL-CIO y el Sierra Club, declararon su opinión de que un PEL de 2 ppm era "peligrosamente alto." (Ex. 79) El instó a OSHA a "adoptar un PEL de 0.05 a 2 ppm PEL y un STEL de 0.2 a 1 ppm para proteger la salud de los trabajadores y el ambiente. (Tr. 2/20/91 p.1776)" El Departamento de Servicios de Salud del estado de California, realizó un avalúo de riesgo cuantitativo usando los datos del estudio de ratón NTP-I e instó a OSHA a " * * * considerar la factibilidad de adoptar 1 ppm o un nivel más bajo." (Ex. 32-16)

Los asuntos traídos por los participantes y la preocupación de OSHA sobre que el nivel de riesgo permanezca en el PEL de 2 ppm llevó a OSHA a concluir que era necesario y prudente el escrutinio y análisis subsiguientes de los datos en el expediente para garantizar que el límite establecido por la Agencia es el que es razonablemente necesario y apropiado y que reduce el riesgo significativo a la extensión factible, particularmente en vista el alto grado de carcinogenicidad del BD.

Recomendaciones conjuntas del grupo laboral/industrial en relación a los PELs

El acuerdo laboral/industrial de marzo de 1996 recomendó que OSHA adopte un PEL de 1 ppm y un STEL de 5 ppm (también un nivel de acción de 0.5 ppm). OSHA está complacida de que este grupo de partes interesadas haya alcanzado la misma conclusión que la Agencia en este asunto. Las recomendaciones conjuntas sugieren un STEL de 5 ppm, pero cuestionaron si el expediente sostendría este STEL. ILSRP no obstante estuvo de acuerdo en que los PELs incluidos en la recomendación son factibles en vista del hecho de que la regla final permite el uso de respiradores

en trabajo intermitente de corta duración. El análisis de OSHA también muestra que un TWA de 1 ppm y un STEL de 5 ppm son tecnológicamente y económicamente factibles y necesarios para reducir substancialmente el riesgo significativo de daño material a la salud. (Véase las discusiones extensas en las secciones de efectos a la salud, avalúo de riesgos, riesgo significativo y factibilidad.) Por lo tanto, OSHA está promulgando estos límites en la regla final de BD.

Límite de Exposición a Corto Término (STEL)

El STEL propuesto fue cinco veces el PEL propuesto, 10 ppm. La regla final incluye un STEL que es cinco veces el límite del TWA de ocho horas, o 5 ppm.

La selección del nivel del STEL fue una preocupación para un número de participantes en la reglamentación. El CMA Butadiene Panel no pensó que un STEL fuera necesario para nada y objetó fuertemente a que fuera bajado de 10 ppm. (Ex. 32-28) Los fabricantes de látex deSB expresaron un punto de vista similar. (Ex. 34-5) CMA alegó que la disposición del STEL carecía de base legal y que los análisis sobre los cuales OSHA basó su STEL propuesto eran falaces. (Ex. 32-28) Otros objetaron al STEL sobre las bases de que el BD carece de efectos agudos a la salud. (Ex. 32-19; 32-26; 32-27; 32-33; 60)

Un participante laboral principal en la reglamentación, URW, instó a OSHA a adoptar un STEL más bajo de 1 ppm. (Ex. 34-6) Según Kenneth Cross declaró en su testimonio para URW,

"Basado sobre los más recientes datos toxicológicos, médicos y epidemiológicos, algunos de los cuales no estuvieron disponibles para OSHA cuando envió su norma propuesta a OMB hace alrededor de dos años, URW se sienten más seguros con un PEL de 0.2 partes por millón y un STEL de una parte por millón." (Tr. 2/20/91. p. 1750)

El perito de OSHA, Dr. Ronald L. Melnick de NTP, presentó datos que sugieren que un STEL reducirá el riesgo. El realizó un estudio de "parada de exposición" que describe como sigue:

Grupos de 50 ratones fueron expuestos a uno de los siguientes regímenes: (a) 625 ppm por 13 semanas; (b) 200 ppm por 40 semanas; (c) 625 ppm por 26 semanas; o (d) 312 ppm por 52 semanas. Después de que las exposiciones terminaran, estos grupos de animales fueron colocados en cámaras de control por el resto de los estudios de 104 semanas.

*** La supervivencia fue marcadamente reducida en todos los grupos de parada de exposición debido al desarrollo de tumores malignos relacionados. Los perfiles de incidencia de tumor en los grupos muestra que los linfomas linfocíticos, hemangiosarcomas cardíacos, neoplasmas alveolares-bronquiales, neoplasmas de células escamosas del "forestomach", neoplasmas de la glándula Harderian y neoplasmas de la glándula prepucial fueron aumentados comparados con los controles aún después de sólo 13 semanas de exposición a 625 ppm *** en exposiciones comparables totales, la incidencia de linfoma linfocítico fue mayor con exposición a una concentración más alta de 1,3-butadieno por un corto tiempo comparado a una exposición más baja por una duración extendida. (Ex. 42)

El Dr. Melnick concluyó como sigue:

Los estudios de parada exposición muestran que la neoplasia de sitio de múltiples órganos ocurre en ratones después de sólo 13 semanas de exposición a butadieno. Es probable que la duración de exposición más corta también produzca una respuesta carcinogénica positiva *** los estudios de parada de exposición muestran que la concentración de 1,3-butadieno es un factor mucho más contribuyente que la duración de la exposición. [énfasis añadido]. (Ex. 42, p.17)

Los representantes de la industria objetaron en particular al uso de los linfomas tímicos inducidos en los ratones debido al rol potencial de que un retrovirus endógeno en obtener esta respuesta, y más generalmente, al uso de este estudio como la base para imponer un STEL. (e.g., Exs. 112, 113) En sus comentarios post-vista, el CMA 1,3-Butadiene Panel declaró:

La relevancia de estos estudios al avalúo de riesgo de cáncer humano debido a exposiciones de 15 minutos a butadieno a niveles hasta de 64 ppm (la exposición más alta que sería consistente con un TWA de ocho horas de 2 ppm) es altamente dudosa. Este es particularmente el caso donde: (1) Un efecto dosis-respuesta es evidente en ratones sólo para linfomas y sólo en concentraciones de alta exposición; (2) Se conoce que el retrovirus MuLV es un factor significativo en los linfomas inducidos por BD en el ratón B3C6F₁; (3) los linfomas no parece representar un rol significativo en la carcinogenicidad inducida por BD en el *** ratón a niveles más bajos de exposición de interés para OSHA *** (4) no hay evidencia de que la concentración sea más importante que la duración de la exposición para cualquier otro tipo de tumor.

NIOSH estuvo en desacuerdo y objetó a la omisión de OSHA de los linfomas del avalúo de riesgo cuantitativo provisto en la propuesta. NIOSH declaró:

La justificación de OSHA para eliminar estos tumores fue que los linfomas pueden estar relacionados a la presencia de un virus de leucemia endógeno en el ratón B3C6F₁ usado en el bioensayo NTP. El virus de leucemia endógeno debería haber aumentado el índice de trasfondo de linfoma en los animales expuestos y de control y así el efecto confusor potencial de este virus fue controlado en el avalúo de riesgo de OSHA. Aún es posible que la incidencia de linfoma aumentada observada en el *** ratón estuviera relacionada a una interacción entre el virus y el 1,3-butadieno. Sin embargo, OSHA ha citado evidencia de que se observó una respuesta de linfoma similar en un estudio de ratones suizos de NIH expuestos a BD e indicó que esta cepa de ratones no se conoce que porte el virus de leucemia *** (Ex. 32-25, p. 4)

NIOSH también citó evidencia de que los retrovirus pueden estar asociados con ciertas leucemias y linfomas en humanos y señaló que "aún si el 1,3-butadieno interactúa con el virus de leucemia, un mecanismo similar pudiera concebiblemente estar envuelto en la producción de tumores" en producir tumores. (Ex. 32-25, p. 5) OSHA está de acuerdo con la opinión expresada por NIOSH y rechaza los argumentos de la industria de que las observaciones en el estudio de "parada de exposición" eran irrelevantes.

Algún otro apoyo del STEL viene de un informe reciente que describe el análisis de un estudio epidemiológico de los trabajadores expuestos a BD titulado "A Follow-up Study of Synthetic Rubber Workers" por Delzell et al. (Ex. 117-1) Una parte del estudio pertenece al riesgo de leucemia en los trabajadores expuestos a BD en lo que los autores llamaron "años pico". Los años pico son estimados del número de veces por año en que el trabajador fuera expuesto sobre 100 ppm (un pico) durante períodos de 15 minutos. Este estimado fue luego multiplicado por 225, el número de días de trabajo en un año. Este valor fue usado como una variable en análisis de

regresión Poisson. Hubo una asociación entre años-pico y riesgo de leucemia aún después de controlar para ppm BD-años (exposición a BD acumulativa), así como otras covariantes. La relación se dijo que era "irregular", ya que las razones de riesgo fueron 1.0, 2.6 y 0.8 para categorías de años pico de 0, >0-199 y 200+, respectivamente. Las razones subyacentes para la falta de una dosis respuesta no está clara, sin embargo, el hallazgo de una elevación estadísticamente significativa en riesgo relativo para exposición pico, aún cuando se justifique la exposición acumulativa total, es preocupante y parece apoyar la necesidad de controlar las exposiciones pico.

OSHA señala además que las bases para adoptar un STEL no descansa solamente sobre los puntos traídos anteriormente; en 1986, el Tribunal de Apelaciones de EEUU para DC revisó la norma de óxido de etileno, que no contenía un STEL. (*Public Citizen Health Research Group v. Tyson*, 796 F2d, D.C. Cir., 1986). La razón dada por OSHA para no incluir un límite a corto término en la norma de óxido de etileno fue que un efecto dosis-índice no había sido demostrado por los datos en el expediente. El Tribunal sostuvo que la Ley OSH compele a la Agencia a adoptar un límite a corto término si el expediente de reglamentación muestra que reduciría además un riesgo significativo y es factible de implantar no obstante si el expediente apoya o no un efecto "dosis índice" (796 F. 2nd at 1505). Esta decisión establece que:

Si de hecho un STEL reduciría un riesgo significativo a la salud y es factible de implantar, entonces la Ley OSH compele a la agencia a adoptarlo. (impidiendo métodos alternos hacia el mismo resultado). OSHA *deberá* establecer una norma que garantice más adecuadamente, a la extensión factible, sobre las bases de la mejor evidencia disponible, que ningún empleado sufrirá daño material a la salud." (29 U.S.C. 655(b)(5)) (1982) Ya que OSHA ha hallado que resta un riesgo significativo a la salud aún con el PEL de 1 ppm, la agencia debe hallar que un STEL no tendría efecto directo sobre el riesgo o que el STEL no es factible. (796 F. 2d 1479 (D.C. Cir. 1986))

Sin un STEL, los empleados pudieran tener exposiciones a BD tan altas como 32 ppm, aunque por cortos periodos (15 minutos). Ya que muchos trabajadores experimentan exposiciones intermitentes a BD, por ejemplo, durante el muestreo, transporte y trabajo de laboratorio, imponer un límite de ocho horas solamente no controlaría estas exposiciones de pico más alto. El STEL, al controlar tales exposiciones pico, reducirá la dosis acumulativa total, reduciendo así el riesgo significativo además, según establecido por el Tribunal. Además, los controles de ingeniería apropiadamente instalados y mantenidos deben evitar la alta variabilidad en exposiciones, generalmente. Como regla general, es buena política de higiene industrial controlar las variabilidades como lo haría un STEL.

OSHA ha concluido que la adopción de un STEL de 5 ppm para BD es apropiado para reducir además el riesgo residual significativo de cáncer que resta de la exposición a BD en el PEL TWA de ocho horas de 1 ppm. Además, hay alguna evidencia de un efecto de dosis-índice según descrito anteriormente. Específicamente: (a) El estudio de "parada de exposición" de Melnick, que demostró que "a exposiciones totales comparables, la incidencia de linfoma fue mayor con exposición a una concentración más alta de BD por un corto tiempo comparado con la exposición a una baja concentración por una duración extendida" (Ex. 114, p. 125): (b) aunque un retrovirus en los ratones B3C6F₁ probablemente representó un rol en la inducción del linfoma

tímico, el hecho de que la exposición a BD en otra cepa de ratones que no expresa el virus también desarrollara el mismo tipo de cáncer, sugiere fuertemente que el BD indujo este tumor muy temprano después de la exposición; y (c) los datos sugestivos del estudio de cohorte de Delzell et al., indicando la importancia de la exposición de "año pico" a riesgo de leucemia.

D. Monitoreo de Exposición

La sección 6(b)(7) de la Ley OSH (29 U.S.C. 655), manda que cualquier norma promulgada bajo la sección 6(b) deberá, donde sea apropiado, "disponer para el monitoreo o medición de la exposición de los empleados en tales localizaciones e intervalos como pueda ser necesario para la protección de los empleados." Los propósitos para requerir muestreo de aire para la exposición de empleados a BD incluye la prevención de sobreexposición de los empleados; la determinación de la extensión de la exposición en el sitio de trabajo; la identificación de la fuente de exposición a BD; y la recopilación de datos de exposición mediante los cuales el patrono pueda seleccionar los métodos de control apropiados a ser usados para reducir la exposición y para evaluar la efectividad de los métodos de control seleccionados. El monitoreo ayuda a los patronos a cumplir con la obligación legal de la norma de garantizar que sus empleados no estén expuestos a BD en exceso de los niveles permisibles de exposición, y ser capaces de notificar a los empleados de sus niveles de exposición. Además, la recopilación de datos de monitoreo de exposición capacita al médico examinador a estar informado de los niveles de exposición del empleado, lo que puede ser útil al formar la opinión médica (véase el párrafo (k)).

Muchas disposiciones de la regla final son muy similares a las propuestas. Sin embargo, algunos pensaron que debería usarse lenguaje más conciso o claro. Así, el lenguaje específico de las disposiciones de monitoreo de exposición varía algo de la propuesta. Más aún, se ha hecho modificaciones adicionales, según apropiado, en respuesta a la información del expediente y a las recomendaciones contenidas en el expediente.

La regla final no requiere que se realice monitoreo de exposición dondequiera que haya BD presente. Bajo ciertas circunstancias, señaladas en el alcance y aplicación (párrafo (a) de esta sección), los datos objetivos pueden ser usados en lugar del monitoreo requerido por el párrafo (d) de la regla final.

En la regla final, como en otras normas, se activan varias disposiciones de la norma si un empleado está expuesto sobre el nivel de acción, y no están requeridas si el empleado está expuesto bajo el nivel de acción. Así, la importancia de determinar correctamente la exposición del empleado no puede ser sobre enfatizada.

El párrafo (d)(1) requiere que el patrono determine la exposición de cada empleado expuesto a BD. Esto no significa que deba tomarse medidas separadas para cada empleado, sino que la regla permite que esta obligación sea cumplida determinando "exposición representativa de empleado." El párrafo (d)(1)(I) requiere que las muestras recogidas sean tomadas dentro de la zona de respiración del empleado (también conocido como "muestras personales de zona de respiración"

o "muestras personales"). (El muestreo de área está requerido bajo la norma sólo después de emergencias.) Las muestras usadas para determinar si un empleado está expuesto sobre el nivel de acción debe representar la exposición del empleado a concentraciones aerosuspendidas de BD durante un período de ocho horas no obstante el uso de respiradores (Véase "Exposición de empleado," según definido en la sección de definiciones).

En ciertas circunstancias, muestrear la exposición de cada empleado a BD puede estar requerido para el monitoreo inicial. Sin embargo, en muchos casos el patrono, bajo el párrafo (d)(1) puede monitorear a empleados seleccionados para determinar "exposiciones representativas de empleados." El muestreo de exposición representativo está permitido cuando hay un número de empleados que realizan esencialmente el mismo trabajo, con exposiciones a BD de duraciones y magnitudes similares, bajo esencialmente las mismas condiciones. Donde haya grupos de empleados cuyas funciones de trabajo sean similares, OSHA permite el uso de monitoreo representativo para caracterizar las exposiciones de los empleados para hacer posible que el patrono diseñe un programa de monitoreo efectivo de costo. Al diseñar un plan de monitoreo representativo, OSHA tiene la intención de que los patronos seleccionen un número suficiente de empleados dentro de un grupo de empleados que estén dedicados a trabajo similar para muestreo tal que sus exposiciones caractericen adecuadamente las exposiciones de todos los empleados dentro del grupo. Además, que hayan de ser juzgados como con probabilidad de tener las más altas exposiciones a BD dentro del grupo debe ser seleccionado para monitoreo para garantizar que las exposiciones de los empleados restantes en el grupo no sean subestimados. Aunque el patrono es libre de usar enfoques estadísticos formales para caracterizar las exposiciones de un grupo de empleados expuestos similarmente, OSHA no requiere que se use tales enfoques, y permite al patrono usar su juicio profesional para seleccionar a los empleados para monitoreo y para atribuir resultados de exposición a los empleados cuyas exposiciones no fueran medidas. La razón para diseñar el plan de monitoreo representativo y para seleccionar a los empleados cuyas exposiciones fueran monitoreadas pueden ser retenidos como parte de los expedientes de monitoreo de exposición que se requiere que sean mantenidos por el patrono bajo el párrafo (l)(2) de la regla final.

Para medir exposiciones representativas de un TWA de ocho horas, debe conducirse un muestreo para cada función de trabajo en cada clasificación de trabajo, en cada área de trabajo y para cada turno (párrafo (d)(1)(ii)). Al menos una muestra que cubra el turno completo, o debe tomarse muestras consecutivas representativas tomadas durante la duración del turno. Las exposiciones representativas a corto término de 15 minutos han de ser determinadas sobre las bases de una o más muestras que representen exposiciones de 15 minutos asociadas con las operaciones que tengan mayor probabilidad de producir las exposiciones sobre el límite de exposición a corto término para cada turno, para cada clasificación de trabajo en cada área de trabajo (párrafo (d)(1)(iii)).

Para eliminar el monitoreo innecesario y mejorar la efectividad de costo de la norma, el párrafo (d)(1)(iv) también permite a los patronos que puedan documentar los niveles de exposición que son los mismos para operaciones similares durante diferentes turnos de trabajo para muestrear sólo el

turno para el cual se espera que ocurran las exposiciones más altas. El patrono debe poder demostrar que los empleados en los turnos que no sean monitoreados no es probable que tengan exposiciones más altas que los empleados en los turnos monitoreados.

El párrafo (d)(2) requiere que los patronos que tengan un lugar de empleo cubierto bajo el alcance de esta norma, realicen monitoreo inicial para los empleados. Además, la norma final requiere que el monitoreo inicial sea conducido dentro de los 60 días de la fecha de vigencia de la norma final o la introducción de BD en el lugar de trabajo. Esta disposición de fecha de vigencia (párrafo propuesto (d)(2)(ii)), ha sido movida al párrafo que contiene otras fechas de comienzo, párrafo (m)(2)(I). Aunque Dow en una submisión reciente expresó preocupaciones de que pudiera ser necesario tiempo adicional para establecer un programa de monitoreo de exposición, OSHA cree que el monitoreo inicial puede ser completado dentro del período de tiempo concedido. (Ex. 118-16) Las partes del acuerdo laboral/industrial también recomendaron una fecha de comienzo para el monitoreo inicial bajo la norma de 60 días desde la fecha de vigencia. (Ex. 118-12A) Se provee flexibilidad adicional en el párrafo (d)(2)(ii), en que puede confiarse en los datos sobre monitoreo recopilados hasta dos años antes de la fecha de vigencia, siempre que hayan sido recopilados de acuerdo con los requisitos de este párrafo.

Al patrono se le requiere realizar monitoreo inicial de las exposiciones de los empleados a BD cuando los datos objetivos no están disponibles para satisfacer la condición para excepción. Si los resultados de monitoreo inicial indican que las exposiciones de los empleados están bajo el nivel de acción, el patrono puede discontinuar el monitoreo para esos empleados y queda relevado de algunas otras obligaciones bajo la regla final (e.g., vigilancia médica, uso de equipo de protección personal, desarrollo de un programa de metas de exposición, establecimiento de áreas reglamentadas). Así, el patrono puede enfocar su atención sobre los empleados cuyas exposiciones sean más significativas. Por lo tanto, aún si las operaciones no están específicamente exentas de la propuesta, mantener los niveles de exposición bajo el "nivel de acción" de 0.5 ppm relevará a los patronos de algunos de sus deberes bajo la norma. Un enfoque similar es usado en un número de las normas de OSHA (acrylonitrile, 29 CFR 1910.1045; arsenic, 29 CFR 1910.1018; ethylene oxide, 29 CFR 1910.1047)

El párrafo (d)(2)(ii) de la propuesta ha sido modificado según mostrado en el párrafo (d)(1)(ii) en la regla final para permitir que los datos de monitoreo producidos dos años antes de la fecha de vigencia de la norma sean usados para satisfacer el requisito de monitoreo inicial. OSHA había propuesto un límite de un año sobre el uso de estos datos de monitoreo exentos, pero a la sugerencia de un número de participantes en la reglamentación y el acuerdo laboral-industrial, OSHA ha acordado que permitir un período de dos años es razonable para esta norma. (Ex. 112; 113; 118-12) Dow Chemical Company en sus comentarios sobre un borrador de las recomendaciones conjuntas industrial/laboral pidieron a OSHA permitir el uso de datos que tengan más de dos años para servir como datos de monitoreo inicial. (Ex. 118-16) Dow dijo que tales datos son consistentes con los datos actuales que no reflejan cambios de proceso que pudieran

tener exposición aumentada durante el período de tiempo de interés" deben ser incluidos como datos de monitoreo inicial. OSHA cree que expandir el período de dos años permite la latitud adecuada al patrono al determinar la necesidad de monitoreo inicial.

Además, la regla final establece ahora más claramente lo que OSHA quiere significar por las condiciones bajo las cuales los datos de monitoreo histórico no pueden ser usados y el monitoreo inicial está requerido. En vez de establecer que los datos históricos pueden ser usados sólo si las condiciones bajo las cuales el monitoreo fuera conducido "permanecen sin cambios" ahora se establece que las condiciones "* * * no han cambiado en una manera que pueda resultar en exposiciones nuevas o adicionales." Este lenguaje fue recomendado por el grupo laboral/industrial y ha sido hallado aceptable y OSHA cree que articula más claramente su intención que la disposición correspondiente en la propuesta; por lo tanto, está incluido en la regla final. (Ex. 118-12A) Sin embargo, OSHA señala que los patronos probablemente deseen monitorear las siguientes instalaciones de controles para determinar su efectividad.

El párrafo (d)(3) describe el requisito de monitoreo periódico y su frecuencia. CMA sugirió que la norma de BD de OSHA debiera tener la misma frecuencia de monitoreo que la norma de benceno de OSHA. (Ex. 112) La submisión inicial del grupo laboral/industrial recomendó que OSHA requiera muestreo más extenso del que la Agencia había propuesto inicialmente como monitoreo inicial y establecer una línea de base. Específicamente, el grupo recomendado declaró:

Establecer una línea de base de al menos ocho muestras. Las muestras pueden ser tomadas en un sólo año, siempre que al menos se haya tomado una muestra para cada trimestre, y que no se haya tomado dos dentro de 30 días una de la otra. El patrono puede utilizar datos de monitoreo de los dos años anteriores para satisfacer el requisito de monitoreo inicial siempre que el proceso haya sido consistente. (Ex. 119)

El grupo laboral/industrial también recomendó monitoreo periódico menos frecuente que el monitoreo trimestral propuesto por OSHA cuando las exposiciones excedan a los PELs. El grupo laboral/industrial recomendó:

Después de haber establecido la línea de base el monitoreo es * * * cada seis meses si la exposición excede a los PELs o STEL. * * * Anualmente, si la exposición está en o sobre el AL (nivel de acción), pero bajo el PEL. (Ex. 119)

En el aviso de reapertura de expediente del Federal Register, OSHA trajo sus preocupaciones como sigue:

OSHA está preocupada porque la toma de muestras para establecer una línea de base puede no ser un uso efectivo de los escasos recursos de higiene industrial en que el número de muestras tomadas puede ser mucho menos importante que la calidad de las muestras usadas para caracterizar la exposición de los empleados a BD. ¿Hay otros modos de mejorar el enfoque tradicional de OSHA monitoreando al menos al empleado más expuesto en cada clasificación de trabajo en cada turno? (61 FR 9381, 9383, 3/8/96)

En su submisión Texas Petro Chemicals objetó a la línea de base de ocho muestras porque dijeron que no tienen exposición a BD por cuatro trimestres al año y no monitorean en invierno debido a la "alta movilidad" de sus empleados durante el invierno y el "gran potencial para que las

muestras sean inválidas" debido a problemas con los dispositivos de muestreo durante el mal tiempo. (Ex. 118-6) Dow Chemical Company objetó a la especificación del número de eventos de muestreo y la agenda sugerida por el acuerdo. Dow pensó que esto no permitía al patrono la flexibilidad adecuada al evaluar las exposiciones de los empleados, (Ex. 118-16, p.4) Hampshire Chemical Corporation pensó que no era claro lo que se significaba por muestras de línea de base descrito en el aviso. (Ex. 118-18) El American Petroleum Institute expresó su preferencia por un enfoque más orientado a las estrategias de monitoreo de exposición. (Ex. 118-11)

En comentarios de la Chemical Manufacturers Association, quien participó en la discusión laboral/industrial resultante en el acuerdo, se expresó el siguiente punto de vista:

Las partes en la negociación han revisado las disposiciones de monitoreo de exposición. El esquema de monitoreo del acuerdo ahora seguiría el requisito tradicional de OSHA para monitoreo representativo inicial para detectar las clasificaciones de trabajo donde se exceda el nivel de acción *** Es sólo el monitoreo periódico lo que está requerido donde haya excedencias que pudieran envolver la toma de ocho muestras * * * Después de que este monitoreo periódico haya sido completado, ocurriría monitoreo periódico adicional a la frecuencia propuesta * * * el muestreo pudiera ser terminado cuando haya dos mediciones bajas consecutivas. (Ex. 118-18, p. 4-5)

Se recibió comentarios similares del International Institute of Synthetic Rubber Producers, Inc. (Ex. 118-12, p. 4)

El acuerdo industrial/laboral fue discutido más completamente por el grupo en una submisión recibida cuando el expediente fue reabierto para comentario. (Ex. 118-12) Numerosas modificaciones a las disposiciones propuestas por OSHA para un programa de monitoreo de exposición a BD fueron endosadas por el grupo. (Ex. 119) Principalmente estos trataron sobre la estrategia de muestreo. OSHA ha evaluado cuidadosamente los cambios sugeridos y los ha incluido en su mayor parte, en la regla final.

Los párrafos de monitoreo periódico han sido modificados sobre las bases del expediente y las recomendaciones del grupo laboral/industrial. El párrafo (d)(3) establece que: "Si el monitoreo requerido por el (d)(2) de esta sección revela exposición en o sobre el nivel de acción pero en o bajo el TWA de ocho horas y el STEL, el patrono deberá repetir el monitoreo representativo requerido por el párrafo (d)(1) cada doce meses." OSHA propuso que tal monitoreo sea repetido al menos cada seis meses. Sin embargo, OSHA cree que el monitoreo ¹⁰ adicional requerido en la regla final para aquellos cuyos niveles de BD permanezcan sobre los PELs compensarán por el monitoreo periódico menos frecuente en situaciones donde el nivel sea probable que permanezca más bajo. Debe señalarse que los requisitos de monitoreo adicional son activados siempre que haya un cambio en proceso o personal que pudiera resultar en exposiciones nuevas o adicionales a BD. Una agenda similar para monitoreo periódico está requerida en la norma de benceno. (29 CFR 1910.1028)

¹⁰ Si el monitoreo requerido por el párrafo (d)(2) de esta sección revela que la exposición de los empleados está sobre el TWA de ocho horas (o STEL), el patrono deberá repetir el monitoreo representativo requerido por el párrafo (d)(1)(ii) (o (d)(1)(ii)) al menos cada tres meses hasta que el patrono haya recopilado dos muestras por trimestre (con al menos siete días de separación) dentro de un período de dos años, después del cual tal monitoreo debe ocurrir al menos cada seis meses.

Los resultados de monitoreo inicial que vayan a ser usados para determinar cuándo el monitoreo periódico adicional vaya a estar requerido. Si el monitoreo inicial de los empleados revela exposiciones que estén sobre el nivel de acción y el TWA de ocho horas, entonces el patrono debe repetir el monitoreo anualmente (párrafo (d)(3)(I)). Aunque estos empleados se haya mostrado que estén expuestos a los niveles de BD bajo el TWA de ocho horas, sus niveles de exposición no están tan debajo del PEL que el monitoreo pudiera ser descontinuado seguramente. Aún cambios menores en controles de ingeniería y prácticas de trabajo pudieran resultar en aumento de exposición a los niveles sobre el PEL. El remonitoreo sobre bases anuales hará que el patrono confíe en que los controls están trabajando o, en el caso de que las exposiciones se muestre que exceden al TWA de ocho horas alertará a los patronos a la necesidad de controles adicionales y para cambios a un programa de monitoreo más frecuente.

El borrador de texto reglamentario sometido por el grupo industrial/laboral recomendó cambios marcados al párrafo (d)(3)(ii) y (iii), que OSHA cree que proveerán aún mejor protección a los trabajadores que lo propuesto por la Agencia en 1990. (Ex. 118-12A)

Los requisitos en los párrafos (d)(3)(ii) y (iii) de la regla final dispone para que se lleve a cabo monitoreo periódico trimestralmente en situaciones en las cuales el TWA de ocho horas o STEL sea excedido, "hasta que el patrono haya recogido dos muestras por trimestre (cada una con al menos siete días de diferencia) dentro de un período de dos años * * * después de los cual tal monitoreo debe ocurrir al menos cada seis meses." Sin embargo, si el resultado de monitoreo indica que la exposición está bajo el nivel de acción según indicado por dos muestras consecutivas tomadas con al menos siete días de diferencia, el monitoreo puede cesar a menos que las condiciones cambien, (véase (d)(5)). Un solo resultado de muestreo bajo es inadecuado para permitir que termine el monitoreo; por varias razones, puede ser artificialmente bajo debido a cambios en el proceso durante el tiempo del muestreo. OSHA cree que tales diferencias es improbable que persistan por más de una semana y ha determinado que este período es mínimo para garantizar que las exposiciones sean lo verdaderamente bajas para que el patrono cese el monitoreo.

El párrafo (d)(3)(iv) también ha sido modificado para permitir monitoreo menos frecuente cuando los resultados de monitoreo inicial excedan a los PELs, pero dos muestras subsiguientes consecutivas tomadas con al menos siete días de diferencia indiquen que los niveles de BD ya no exceden a cualquiera de los PELs, sino que permanezcan bajo el nivel de acción. En esta situación, el monitoreo está requerido anualmente. OSHA propuso que tal monitoreo tenga lugar cada seis meses. OSHA cree que aunque este enfoque difiere del enfoque usual de la Agencia para monitorear, cumplirá con la necesidad de determinar el nivel de exposición a BD en el lugar de trabajo y enfocará sobre situaciones que tienen mayor potencial de exposición. Las condiciones de uso de BD en la producción y manufactura presentan patrones de exposición que con mayor probabilidad estén predichas por el monitoreo inicial que lo que es el caso para algunas de las sustancias que OSHA ha reglamentado, tal como asbesto, donde las exposiciones principalmente ocurren durante la alteración o remoción de material en varias formas. OSHA está de acuerdo en que el monitoreo llevado a cabo según programado en el acuerdo es más probable que refleje el

verdadero nivel de exposición en un lugar de trabajo que monitorear en un solo punto en tiempo. OSHA señala, sin embargo, como es el caso en otras normas, que el muestreo debe ser realizado de acuerdo con las disposiciones de la norma-i.e., deben ser muestras personales, representativas de cada turno y trabajo, etc.

Si las exposiciones están sobre el límite TWA de ocho horas, entonces el patrono debe remonitorear cada seis meses. Si la exposición del empleado está sobre el STEL, el empleado deberá repetir tal monitoreo al menos cada seis meses, hasta que las exposiciones del empleado caigan en o bajo el STEL. Si, en monitoreo subsiguiente los resultados indican que las exposiciones del empleado, según determinado por dos mediciones consecutivas tomadas con al menos siete días de diferencia, caen sobre el TWA de ocho horas a entre el TWA de ocho horas y el nivel de acción, entonces el monitoreo sólo necesita hacerse anualmente, a menos que los cambios de producción lleven a exposiciones más altas. Similarmente, cuando dos mediciones consecutivas indiquen que la exposición haya caído bajo el nivel de acción, el monitoreo subsiguiente puede ser discontinuado.

El párrafo (d)(4) permite a los patronos terminar el monitoreo para aquellos empleados cuyos resultados de monitoreo inicial estén bajo el nivel de acción. Cuando dos mediciones de exposición consecutivas (párrafo (d)(3)), tomadas con al menos siete días de diferencia, indiquen que la exposición está bajo el nivel de acción, el monitoreo subsiguiente de estos empleados puede ser discontinuado, a menos que los cambios de producción lleven a exposiciones más altas. OSHA reconoce que monitorear puede ser una empresa gravosa y por lo tanto, ofrece a los patronos el incentivo de permitirles discontinuar el monitoreo de los empleados cuyos resultados de muestreo indiquen exposiciones bajo el nivel de acción. La intención de esta disposición es permitir al patrono dejar de monitorear al empleado cuyas exposiciones a BD caigan bajo el nivel de acción. OSHA cree que esta disposición alentará a los patronos a mantener las exposiciones a BD bajo el nivel de acción en sus lugares de trabajo, manteniendo así las exposiciones a un mínimo y ahorrando a los patronos el tiempo y los gastos de monitorear. Más aún, los patronos se beneficiarán porque la mayor parte de los otros requisitos de la norma no son activados cuando las exposiciones están bajo el nivel de acción.

Los empleados continuarán estando protegidos del exceso de exposición a BD, aún después de que el monitoreo periódico haya cesado, debido a los requisitos en el párrafo (d)(5) (monitoreo adicional). El monitoreo adicional está requerido por el párrafo (d)(5)(i) cuando haya habido un cambio de proceso o de producción o un cambio en el equipo de control, personal o prácticas de trabajo que pudieran resultar en exposiciones nuevas o adicionales a BD. Cuando el patrono sospeche que un cambio pueda resultar en exposiciones a BD nuevas o adicionales, el patrono está obligado a obtener nuevas mediciones de exposición. En vez de listar o tratar de definir cada situación donde el patrono deba monitorear para exposiciones a BD nuevas o adicionales, OSHA tiene la intención de que mediante esta disposición los patronos instituyan el monitoreo adicional cuando los patronos tenga razones para sospechar un cambio. Debe señalarse que ya que el PEL

y el nivel de acción son relativamente bajos, aún un pequeño cambio en los procedimientos de producción pueden causar que los empleados cuyas exposiciones estén bajo el nivel de acción tengan exposiciones que estén sobre los PELs.

El párrafo (d)(5)(ii) requiere que el monitoreo adicional sea conocido siempre que ocurran fugas, roturas u otras fallas. Tales ocurrencias pueden resultar en muy altas exposiciones. Después de la limpieza o reparación del escape, los patronos deben redeterminar los niveles de exposición aerosuspendida para aquellos empleados que puedan estar expuestos en sus sitios de trabajo. Estas mediciones de exposición adicionales proveen un buen método de verificar que los métodos de corrección apropiados hayan sido efectivos y que las exposiciones de los empleados no estén significativamente alteradas de lo que eran antes del derrame o escape.

Al comentar sobre el requisito de hacer monitoreo inicial después de escapes o roturas, BP pensó que: "Este requisito parece arbitrario, ya que el BD es volátil y se disipa rápidamente, especialmente si el escape es afuera." (Ex. 32-8) CMA sugirió que OSHA elimine el requisito de "repetir el monitoreo que está requerido por el párrafo (d)(2)(I)" y requerir en vez a los patronos "monitorear (usando monitoreo personal o de área, según sea apropiado), después de que la limpieza del derrame o la reparación del escape, rotura u otra falla, para garantizar que las exposiciones hayan vuelto al nivel que existía antes del incidente." (Ex. 112) El grupo laboral/industrial recomendó un cambio similar que OSHA determinó ser apropiadamente protector. El párrafo (d)(5)(ii) de la regla final establece:

Siempre que ocurra derrames, escapes, roturas u otras fallas que pudieran llevar a exposición de los empleados sobre el límite de TWA de ocho horas o sobre el STEL, el patrono deberá monitorear (usando la fuente del escape (e.g., instrumentos de lectura directa), monitoreo de área o personal, según sea apropiado), después de la limpieza del derrame o la reparación del escape, rotura u otra falla para asegurar que las exposiciones hayan regresado al nivel que existía antes del incidente.

OSHA cree que esta disposición permitirá al patrono mayor flexibilidad al decidir si es necesario monitoreo adicional y determinar si el nivel de BD en el lugar de trabajo ha regresado a los niveles bajos siguientes a tales incidentes. OSHA señala además que ya que el umbral de olor para BD está muy cerca de los límites permisibles, si el olor es detectado, entonces ha ocurrido un escape y el monitoreo debe tener lugar para garantizar que la exposición ha vuelto a un nivel bajo el nivel de acción. OSHA reconoce que no todo trabajador reconocerá el olor del BD en una concentración específica de aire.

El párrafo (d)(6) requiere que los patronos usen métodos de monitoreo y analíticos que tengan una precisión (a un nivel de confiabilidad de 95%), de no menos de más o menos 25% para concentraciones aerosuspendidas de BD sobre un PEL y dentro de más o menos 35% para concentraciones aerosuspendidas de BD en o sobre el nivel de acción y bajo el límite TWA de 1

ppm. Los métodos de mediciones están al presente disponibles para detectar BD a este nivel de precisión ($\pm 25\%$ o $\pm 35\%$), a niveles de 0.155 ppm. Un método tal está descrito en el Apéndice D.

El muestreo y análisis debe ser realizado por instrumentos portátiles de lectura directa, sistemas de monitoreo continuo de tiempo real, dosímetros pasivos u otros métodos apropiados. Los patronos tienen la obligación de seleccionar un método de monitoreo que cumpla con la exactitud y precisión de la norma bajo las condiciones únicas que existen en el sitio de trabajo.

El párrafo (d)(7)(i) requiere además que los patronos notifiquen a cada uno de los empleados por escrito, ya sea individual o posteo en una localización apropiada accesible a los empleados afectados, los resultados de las muestras de monitoreo personal. OSHA propuso que el patrono haga esto 15 días laborables después del recibo de los resultados. Sin embargo, el acuerdo laboral/industrial recomendó un período de cinco días laborables para que tenga lugar la notificación por el patrono. (Exs. 119, 118-12a) OSHA está de acuerdo con que esto proveerá información al empleado en una manera más expeditiva. Cuanto antes tenga lugar la notificación, mejor. La evidencia indica que esta industria puede cumplir con un período de tiempo más corto y más deseable. (Ex. 118-12A)

Cuando ocurren exposiciones sobre el PEL, el párrafo (d)(7)(ii) requiere al patrono notificar a los empleados afectados por escrito de qué acción correctiva se esté tomando para bajar la exposición a BD a bajo el PEL e informar al empleado de la agenda para completar esta acción. Tal notificación debe ser completada dentro de 15 días laborables del recibo de los resultados de muestreo. (Véase el párrafo (b) para la definición de "día laborable") El requisito de informar a los empleados de las acciones correctivas que el patrono vaya a tomar reduce el nivel de exposición a bajo los PELs es necesario para asegurar que el patrono está haciendo los esfuerzos para proveerles de un ambiente de trabajo seguro y saludable y está requerido por la sección 8(c)(3) de la Ley. Enviar la agenda para completar tales actividades es necesario, de modo que el empleado pueda estar informado de cuándo esperar la corrección de tal situación y pueda estar seguro de que se tomará acción correctiva en un marco de tiempo especificado.

El párrafo (d)(8) requiere que los patronos permitan a los empleados o a sus representantes designados la oportunidad de observar el monitoreo de la exposición de los empleados. Esta disposición es también requerida por la sección 8(c)(3) de la Ley OSH. La regla propuesta contenía esta disposición en un párrafo separado (párrafo (l)), sin embargo, al desarrollar la regla final, OSHA determinó que la observación del monitoreo más lógicamente pertenecía al párrafo que trata sobre el monitoreo de exposición y lo incluyó en el párrafo (d).

E. Áreas reglamentadas

El párrafo (e)(1) de la regla final requiere que los patronos designen áreas en las cuales la exposición ocupacional a BD exceda o pueda razonablemente esperarse que exceda a los PELs como "áreas reglamentadas." En respuesta a los comentarios, el fraseo del requisito fue hecho

consistente a la definición de "área reglamentada" usada en la norma. (Exs. 32-26; 32-27, 32-28) Una recomendación similar fue hecha por el grupo laboral/industrial. (Ex. 118-12A)

El propósito de un área reglamentada es garantizar que los patronos alerten a los empleados de la presencia de BD en el lugar de trabajo a niveles sobre cualquiera de los PELs y para limitar el acceso a estas áreas a tan pocos empleados como sea posible. El establecimiento de un área reglamentada es un medio efectivo de limitar el riesgo de exposición a sustancias que se conozca que presenten un riesgo de daño material a la salud o a la capacidad funcional. Debido a la naturaleza seria del resultado de posible exposición a BD y la necesidad de que las personas que entren al área estén provistas de respiradores apropiadamente ajustados, el número de personas a que se de acceso al área debe ser limitado a los empleados que necesiten realizar el trabajo en el área.

Los párrafos (e)(2) y (e)(3) son idénticos a los párrafos propuestos. El párrafo (e)(2) limita el acceso a las áreas reglamentadas a las personas autorizadas. Esta disposición hace claro que la exposición sobre el PEL activa la necesidad de un área reglamentada, pero que los escapes inadvertidos que estén cubiertos bajo el párrafo (i) Situaciones de emergencia, no activarían el requisito de un área reglamentada.

Consistente con la orientación de ejecución de la norma, el párrafo (e)(3) no especifica cómo los patronos hayan de demarcar sus áreas reglamentadas. Los factores que la Agencia cree que son apropiados para que los patronos consideren al determinar cómo marcar sus áreas incluyen consideraciones de la configuración del área, si el área reglamentada haya de ser permanente, la concentración aerosuspendida de BD, el número de empleados en áreas adyacentes y el período de tiempo que se espere que el área tenga exposiciones sobre el PEL. Permitir a los patronos que elijan cómo mejor identificar y limitar el acceso a las áreas reglamentadas es consistente con la creencia de OSHA de que los patronos están en la mejor posición de hacer tales determinaciones, basado sobre su conocimiento de las condiciones específicas de sus lugares de trabajo.

El párrafo (e)(4) requiere que siempre que un patrono en un sitio de trabajo multipatrono establezca un área reglamentada, debe comunicar efectivamente la localización y restricciones de acceso pertinentes al área reglamentada a los otros patronos con operaciones de trabajo en el sitio de trabajo. Tal comunicación disminuirá la posibilidad de que personas no autorizadas entren al área o de que los trabajadores que no estén envueltos en operaciones relacionadas con BD estén inadvertidamente expuestos. OSHA requiere que los patronos cuyos empleados estén expuestos a BD en concentraciones sobre cualquiera de los PELs sea responsable de coordinar su trabajo con el de los otros patronos cuyos empleados pudieran sufrir exposición excesiva debido a la proximidad a la fuente de exposición a BD. Sólo se recibió un comentario sobre la disposición multipatrono propuesta. (Ex. 32-27) El comentarista pidió a OSHA que aclare que esta disposición aplica a sólo a los patronos cuyos empleados estén potencialmente expuestos a BD. Esta interpretación es correcta: la intención de esta disposición es asegurar que los patronos que establezcan áreas reglamentadas se comuniquen con otros patronos cuyos empleados pudieran entrar inadvertidamente al área. Sin embargo, en respuesta a este comentario y a sugerencia del

grupo industrial/laboral, OSHA ha aclarado que a los trabajadores que puedan tener acceso a las áreas reglamentadas debe decirse dónde existen tales áreas y de su acceso restringido a ellas. Conforme a la frase "cuyos empleados pudieran tener acceso a estas áreas" ha sido añadida al párrafo (e)(4).

La disposición de área reglamentada subraya la preocupación de OSHA de que los empleados en sitios vecinos estén al tanto de la existencia de un riesgo de exposición a BD, de modo que permanezcan fuera de los límites que demarcan el área reglamentada. Requerir que el patrono que establezca un área reglamentada notifique a otros patronos cuyos empleados pudieran estar en riesgo debido a la presencia de altas concentraciones de BD es consistente con otras normas de OSHA, e.g., 29 CFR 1910.1048 (Formaldehyde).

F. Métodos de cumplimiento

La norma final, al igual que la norma propuesta, requiere a los patronos instituir controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir las exposiciones de los empleados a o bajo los límites de exposición permisibles (ambos el límite TWA de ocho horas y el STEL), a la extensión factible. Si el patrono establece que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo son inadecuados para bajar las exposiciones suficientemente a o bajo cualquiera de los PELs, el patrono debe no obstante implantar controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir las exposiciones tan bajo como sea posible y proveer protección suplementaria con respiradores seleccionados de acuerdo con el párrafo (h). Los requisitos de métodos de cumplimiento en la regla final son similares a los de las otras normas de salud de sustancia específicas para OSHA.

La dependencia principal sobre los controles de ingeniería y prácticas de trabajo para mantener a los empleados en o bajo los PELs es consistente con la buena práctica de higiene industrial y con la tradicional adherencia de la Agencia a esta jerarquía de controles. Esta jerarquía especifica que, al controlar las exposiciones, los controles de ingeniería y prácticas de trabajo han de ser usados de preferencia al equipo de protección respiratoria. En esta regla final, los respiradores pueden ser usados por los empleados sólo en emergencias; donde los controles de ingeniería y las prácticas de trabajo no sean factibles, adecuados o no hayan sido instalados aún; o durante operaciones de trabajo intermitentes y no rutinarias que sean de duración limitada.

Los controles de ingeniería envuelven la instalación de equipo, tal como ventilación de aire forzada, o la modificación de un proceso para evitar o contener los escapes químicos. Los controles de prácticas de trabajo reducen las exposiciones de los empleados alterando la manera en la cual se realiza una tarea. Un ejemplo de un control de práctica de trabajo pudiera ser adiestrar a un descargador de carro tanque a pararse a barlovento en lugar de sotavento de la operación de la cámara del carro tanque.

A los respiradores se ha otorgado tradicionalmente la última posición en la jerarquía de controles debido a los muchos problemas asociados con su uso. Por ejemplo, el uso efectivo de los respiradores requiere que sean individualmente seleccionados y ajustados para cada empleado,

usados concienzudamente, cuidadosamente mantenidos y sustituidos cuando sea necesario; estas condiciones pueden ser difíciles de alcanzar y mantener consistentemente en muchos ambientes de lugar de trabajo. Más aún, a diferencia de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo, que permiten que al patrono evaluar su efectividad directamente mediante monitoreo de aire y otros medios, es considerablemente más difícil medir directamente la efectividad de los respiradores sobre una base regular para garantizar que los empleados no tengan desconocimiento de que están siendo sobreexpuestos. Finalmente, en el caso del butadieno, los cartuchos y canastos usados para purificar el aire inhalado por el empleado tienen una capacidad limitada. Los datos en los que OSHA confía para desarrollar los requisitos de protección respiratoria de la regla final muestran que los cartuchos no podrán proveer protección adecuada durante todo un turno de trabajo (véase la discusión del párrafo (h), Protección Respiratoria).

Los representantes de la industria estuvieron de acuerdo en que no debe confiarse en los respiradores como una primera línea de defensa si los controles de ingeniería factibles y los controles de prácticas de trabajo estén disponibles para proteger a los empleados de exposición a butadieno. (Ex. 34-4; 60; 61; 66A; 113). Por ejemplo, James L. McGraw, en representación de IISRP, comentó como sigue:

Por largo tiempo se ha reconocido que los controles de ingeniería deben ser el principal medio de reducir las exposiciones ocupacionales a sustancias reglamentadas. Los respiradores son útiles como controles suplementarios para proteger a los empleados durante emergencias, si los controles de ingeniería o prácticas de trabajo están siendo diseñados o implantados, o para trabajo móvil o a corto término, tales como algunas operaciones de mantenimiento. * * * En ASRC y según yo entiendo, a través de la industria, los respiradores son generalmente usados sólo para tareas de corta duración donde el potencial de exposición pueda ser relativamente alto, (y) * * * sean usados generalmente por los trabajadores por una pequeña fracción del turno * * * Más aún, debido a que inhiben la movilidad del trabajador, obstruyen la visión y dificultan la comunicación entre los trabajadores, pueden presentar serios riesgos de seguridad donde los respiradores sean usados durante largos períodos de tiempo * * * El uso requerido de respiradores durante largos períodos de tiempo también es psicológicamente estresor, especialmente para los empleados no acostumbrados a tal uso. Todos estos factores estorban la movilidad y la productividad de los trabajadores. (Ex. 34-4, pp. 7-9)

Así, de acuerdo al concepto de jerarquía de controles, el uso de equipo instalado, tal como ventilación de educción bien diseñado y mantenido, es un método de cumplimiento superior debido a que su efectividad no depende de algún grado marcado de comportamiento humano, y la operación de tal equipo no es tan vulnerable al error humano como el uso de equipo de protección personal. La Agencia también ha hallado que las prácticas de trabajo modificadas pueden ayudar en alcanzar el cumplimiento con los PELs sin introducir los problemas de seguridad y bienestar inherentes al uso del respirador.

Basado sobre la evidencia en el expediente de reglamentación y el Análisis Económico, OSHA encontro que el uso de controles de ingeniería y prácticas de trabajo reducen las exposiciones de

los empleados a o bajo los PELs de butadieno para prácticamente todas las situaciones de trabajo, sin tener que confiar en el uso excesivo del respirador. Algunos de los controles aplicables a la producción de monómeros y polímeros de butadieno incluyen:

- Instalación de puertos de muestreo de retorno cerrado para muestreo de control de calidad de las corrientes de proceso;

- Uso de cilindros de muestreo de tipo autocirculante;

- Sustitución de bombas equipadas con sellos mecánicos sencillos, con aquellas que tengan sellos dobles;

- Uso de un sistema cromatográfico en línea para minimizar la necesidad de muestreo de proceso manual;

- Sustitución de los calibradores de tubo por calibradores magnéticos en operaciones de carga o descarga;

- Ventilación y purga de rutina de las líneas de transferencia entre las operaciones de carga y descarga;

- Prohibir la recirculación de aire en los laboratorios de control de calidad (i.e., uso de 100% de aire de remplazo);

- Asegurar que las muestras sean removidas de los cilindros de muestreo dentro de gabinetes ventilados, cerrados para ser inyectados a lo cromatógrafos;

- Vaciar y purgar los cilindros de muestras fuera del laboratorio o dentro de una campana de educación; y

- Purgar las líneas de proceso con nitrógeno seguido por limpieza con vapor o agua antes de llevar a cabo mantenimiento de equipo.

OSHA reconoce que puede haber situaciones donde los controles de ingeniería y prácticas de trabajo no sean factibles debido a una característica o condición única. Estas situaciones están reconocidas en el párrafo (f)(1) de la regla final, el cual permite el uso de la protección respiratoria aprobada donde los patronos puedan demostrar que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo no son factibles. En tales situaciones, la carga de la prueba está apropiadamente colocada sobre el patrono, de hacer y apoyar la reclamación de infactibilidad, porque el patrono tiene mejor acceso a la información específica a la operación particular que sea relevante al asunto de la factibilidad.

El párrafo (f)(2) requiere que los patronos cuyos empleados estén expuestos sobre cualquiera de los PELs establezcan e implanten un plan de cumplimiento escrito que describa los métodos a usarse para reducir las exposiciones de los empleados a o bajo los PELs. El plan debe proveer para que se consiga donde sea factible con controles de ingeniería y prácticas de trabajo, que deben incluir estudios para la detección de escapes sobre bases periódicas. El plan escrito debe incluir una agenda para la implantación y debe ser provista a petición para examen y copia a OSHA, NIOSH y a los empleados afectados o a sus representantes.

En el preámbulo a la propuesta, OSHA trajo preocupaciones y solicitó comentario sobre la sugerencia en el informe JACA de que las exposiciones a BD de los trabajadores que se originen de escapes de bomba pudieran ser controladas de manera más efectiva de costo con el uso de programas de detección de escapes en vez de por medios de ingeniería, tal como la instalación de bombas con sellos mecánicos dobles. (Ex. 30) OSHA también cuestionó si el uso de un sistema continuo de monitoreo de aire equipado con una alarma pudiera ser una tecnología de control alternativa efectiva (55 FR 32736 at 32791).

En respuesta, OSHA recibió muchos comentarios que indicaban que la implantación de controles de ingeniería es una estrategia de control muy superior que la dependencia primaria sobre la detección de escapes y estos comentarios instaron a la Agencia a retener su lenguaje orientado a la ejecución en el párrafo sobre los métodos de cumplimiento. Por ejemplo, Michael J. Murphy de Monsanto, comentó como sigue:

La posición de Monsanto es que el método actual de mantener la integridad de los controles de ingeniería y equipo de proceso no debe estar especificado por OSHA. La utilización apropiada de programas de mantenimiento preventivo, estudios de detección de escapes periódicos, sistemas de monitoreo continuo y una fuerza de trabajo educada debieran dejarse al juicio profesional. En tanto el proceso general se mantenga en una manera que minimice las exposiciones de los empleados según determinado por el monitoreo personal, el método actual de cumplimiento no debe ser un ítem específico. (Ex. 32-19, p. 6)

En sus comentarios postvista, NIOSH indicó que los sistemas de monitoreo continuo pudieran ser útiles en algunas situaciones, pero sólo como un " * * * aditamento a las características de contenimiento de ingeniería * * * " (Ex. 101, p. 2) Similarmente, el Dr. Norman Morrow, de Exxon Chemical Company y director del CMA Butadiene Panel, comentó que el uso de sellos dobles en las bombas combinado con un buen programa de detección y reparación de escapes, proveería más protección a los trabajadores que los sistemas de monitoreo continuos. (Ex. 54, p.7) La factibilidad de depender principalmente de sistemas de monitoreo continuo para mantener exposiciones de los trabajadores más bajas también fue cuestionada por CMA en su submisión postvista:

En una facilidad de monómero o crudo que esté en el exterior y cubra un área grande, se requeriría un número muy grande de tales analizadores para proveer alguna alerta de niveles ambientales potencialmente altos. Es probable que aún un sistema muy grande y costoso fallaría en detectar las excursiones de butadieno debido a los patrones cambiantes del viento, áreas no cubiertas, tiempos muertos para mantenimiento, tiempo de ciclos entre mediciones, etc. * * *{B}

En contraste, los controles de ingeniería tales como sellos de bombas dobles o combinados sirven como una verdadera salvaguardia primaria contra la exposición de los trabajadores * * * Así, OSHA debe reconocer expresamente que los analizadores continuos o los sistemas de monitoreo, aunque quizá sean beneficiosos en ciertas situaciones como parte de un programa de detección de escapes, no debieran suplanter a los controles de ingeniería, que protegen a los trabajadores contra las exposiciones a butadieno. (Ex. 112, p. 125)

Después de revisar estos comentarios, OSHA está convencida de que la dependencia primaria sobre programas de detección de escapes manuales, según sugeridos por JACA, o sistemas de monitoreo continuo, no proveería la protección equivalente a los trabajadores a la ofrecida por los controles de ingeniería y prácticas de trabajo: por lo tanto, OSHA está reteniendo el lenguaje orientado a la ejecución originalmente propuesto para los requisitos de métodos de cumplimiento, lo que permite a los patronos diseñar sus propios programas de cumplimiento siempre que se adhieran a los principios generales para la jerarquía de controles establecida en el párrafo (f)(1).

Más aún en el párrafo (f)(2) de la regla final, OSHA especifica que el programa de cumplimiento debe incluir un programa de detección de escapes, pero deja el diseño específico del programa a los patronos. OSHA cree que la detección de escapes es un elemento vital del programa de cumplimiento para butadieno, dada la alta volatilidad de las sustancias y dado que los escapes, si no son detectados de manera oportuna, pueden ser una fuente significativa de exposición a los empleados.

Howard Kusnetz de Shell Oil objetó al requisito de la propuesta de que el programa de cumplimiento incluya detección de escapes:

OSHA no debe requerir que el programa de cumplimiento incluya un estudio de detección de escapes periódico. Si esta ha de ser una norma de ejecución efectiva, la facilidad necesita la máxima flexibilidad en desarrollar un programa efectivo. El control de ingeniería o práctica de trabajo que reduzca las exposiciones puede no ser detección de escapes para ser efectivo. Este requisito será una sangría significativa a los recursos y no resultará en una mejora a la protección de los empleados. Esto es un apartamiento significativo de las normas de salud tales como benceno y ya está siendo tratado por los requisitos de EPA. (Ex. 32-27, p.2)

Otros participantes en la reglamentación identificaron la detección de escapes como un importante componente de un programa de cumplimiento efectivo para butadieno. Por ejemplo, Frank Parker de Environmental Technologies Incorporated, testificando para OSHA, declaró que el uso de sellos dobles en las bombas, combinado con un buen programa de detección de escapes y reparación controlaría efectivamente las exposiciones a butadieno (Tr. 1/17/91. p. 534). En su testimonio postvista, NIOSH explicó que los escapes del equipo de proceso eran una de las mayores fuentes de exposición para los empleados:

NIOSH apoya la contención de que el procesado de 1,3-butadieno envuelve sistemas cerrados y las exposiciones son el resultado directo de los escapes en estos sistemas. Hay sólo relativamente pocos puntos * * * en los cuales la integridad de estos sistemas cerrados es probable que sean (intencionalmente) rotos * * * La pronta reparación de los escapes pueden reducir apreciablemente las exposiciones y técnicas tales como Estudios de Riesgos de Operabilidad * * * debieran ayudar aún más anticipando y evitando los escapes. (Ex. 101, pp.1-2)

Similarmente, según discutido anteriormente, varios participantes acordaron que los programas de detección combinados con la dependencia principal sobre los controles de ingeniería eran el enfoque más efectivo para mantener bajas las exposiciones de los empleados a BD; un programa de detección rutinaria de escapes es uno de los elementos de control especificados en el programa de metas de exposición recomendado en el acuerdo conjunto laboral/industrial. (Ex. 118-13A) Más aún, contrario a la aseveración del Sr. Kusnetz, OSHA ha requerido programas de cumplimiento para contener disposiciones para detección de escapes en su regla final para otro carcinógeno altamente volátil, óxido de etileno (Véase 29 CFR 1910.1047(f)(2)(ii)).

OSHA cree que el lenguaje contenido en el párrafo (f)(2) de la regla final da a los patronos latitud considerable en diseñar programas de detección de escapes efectivos. OSHA no ha especificado una frecuencia mínima para llevar a cabo detección de escapes, los métodos a ser usados por los patronos para realizar detección de escapes, ni las localizaciones donde deba realizarse la detección de escapes. OSHA cree que el patrono, con su conocimiento de los procesos específicos y condiciones de lugar de trabajo, está en la mejor posición de tomar estas decisiones. El patrono debe realizar detección de escapes tan frecuentemente como sea razonable, dada las circunstancias específicas de la operación de trabajo. La intención de las disposiciones según fraseado en la propuesta era garantizar que los patronos incluyan un programa de detección de escapes según sea apropiado a su lugar de trabajo dentro del programa de cumplimiento y que esta información esté disponible a los empleados afectados o a sus representantes. Debido a que la preponderancia de la opinión profesional contenida en el expediente provee apoyo de que los programas de detección de escapes son suplementos importantes a los programas de control de ingeniería, OSHA de conformidad ha retenido este requisito en la regla final.

El párrafo que describe el programa de cumplimiento escrito propuesto también contenía una interreferencia al párrafo (h) de la norma propuesta que trata sobre planes de emergencia escritos. OSHA ha eliminado esta interreferencia en la regla final, reconociendo que el plan de emergencia escrito está requerido no empece si el requisito de un programa escrito esté activado por exposiciones que excedan a los PELs. Esta eliminación también estuvo incluida en el texto reglamentario del acuerdo conjunto industrial/laboral.

El párrafo (f)(2)(iv) prohíbe el uso de rotación de empleados como método de reducir la exposición a BD a o bajo los PELs. Este requisito, que permanece sin cambios del propuesto, refleja una antigua política de la Agencia de que la rotación de los empleados es una práctica inaceptable para reducir las exposiciones de los empleados a carcinógenos potenciales. Aunque este enfoque puede reducir el riesgo de cáncer entre los trabajadores individuales que sean periódicamente rotados de las tareas que envuelvan tal exposición, la práctica coloca a una gran cantidad de empleados en riesgo. OSHA no recibió objeción a la retención de este requisito para la norma de butadieno, y su inclusión estuvo apoyada por el acuerdo industrial laboral. OSHA desea aclarar que otras clases de controles administrativos son aceptables siempre que no envuelvan exponer a los empleados que de otro modo no estarían expuestos. Las prácticas

aceptables incluyen métodos tales como la programación de ciertas tareas de mantenimiento donde haya potencial para altas exposiciones durante el turno de trabajo donde haya el menor número de empleados presentes en el área.

El texto de las recomendaciones conjuntas industrial/laboral incluyó otro cambio en el lenguaje del párrafo propuesto (f), aclarando que no se requería programa de cumplimiento escrito alguno "si la lectura de exposición inicial ha sido confiablemente determinada que ha estado errónea." (Ex. 118-13A) Ninguno de los participantes del acuerdo conjunto proveyó una razón específica que explique la necesidad de incluir este lenguaje: sin embargo, un participante en la reglamentación, Richard Olson de Dow Chemical, ofreció una explicación después de revisar un borrador del acuerdo:

Ocasionalmente, una muestra puede estar sobre un límite de exposición permisible debido a alguna circunstancia tal como un error analítico de quizá una acción no anticipada tomada por el empleado. En tales casos, la situación que rodea los datos deben ser investigados, pero esa muestra individual no debe necesariamente instigar un programa completo, ya que puede no ser representativa de las condiciones promedio actuales. (Ex. 118-16, p. 6)

Por estas razones, el Sr Olson sugirió que el lenguaje contenido en el borrador del texto reglamentario del acuerdo no esté limitado a circunstancias que envuelvan sólo error analítico, sino que sea aplicado también a otros eventos inusuales.

En la regla final, OSHA no incluyó el lenguaje en relación a los resultados de muestreo erróneo que estaba contenido en el texto reglamentario laboral/industrial. Claramente, ninguna acción del patrono deberá estar basada sobre una lectura errónea. Además, OSHA cree que tal lenguaje es innecesario, ya que nunca ha sido la intención o la práctica de la Agencia requerir a los patronos cumplir con una disposición de una norma basada sobre los resultados de exposición de una sola muestra, siempre que el patrono tenga la documentación adecuada de que el resultado es inusual y no refleja las condiciones características del lugar de trabajo. A la inversa, OSHA no esperaría que un patrono descontinuara el cumplir con una disposición de la norma simplemente porque una sola muestra sugiera que los empleados no están expuestos sobre cualquiera de los PELs, si el peso de la información disponible al patrono indica de otro modo. Ciertamente, OSHA cree que es más probable que el muestreo al grueso y los errores analíticos tenderán a subestimar antes que sobreestimar las exposiciones por una variedad de razones (por ejemplo, debido a defectos o fallas de bombas de muestreo, tomar muestras bajo condiciones de alta humedad o donde haya presentes otros hidrocarburos, pérdida de muestra debido a rotura o almacenado o manejo inapropiado o desorción ineficiente de la muestra de los medios).

OSHA cree que los patronos debieran basar sus acciones de cumplimiento sobre la totalidad de la información y los datos disponibles a ellos sobre sus lugares de trabajo y los empleados expuestos y sobre su mejor juicio profesional. Si en el mejor juicio del patrono se obtiene un resultado que no sea creíble o se percibe como improbable, el patrono debe, según sugirió el Sr. Olson, investigar las causas probables garantizando que el proceso y el equipo de ingeniería estén funcionando apropiadamente hablando con los empleados afectados para determinar si hubo alguna

ocurrencia o práctica inusual que pudiera estar asociada con el resultado, y repetir el monitoreo para ayudar a confirmar que el resultado cuestionable no es representativo de las condiciones características del lugar de trabajo. De la otra mano, de elegir el patrono en vez basarse sobre un programa mínimo para avaluar las exposiciones de los empleados y un resultado de muestra indica que una operación está asociada con exposiciones al trabajador sobre los PELs. OSHA cree que es prudente presumir que los resultados reflejan condiciones de exposición características y que es necesario un plan para implantar medidas correctivas.

G. Programa de meta de exposición

El párrafo (g) de la regla final contiene requisitos para que el patrono establezca un programa de meta de exposición donde las exposiciones de los empleados estén sobre el nivel de acción de 0.5 ppm TWA. Como parte del programa de meta de exposición que fue recomendado por el acuerdo laboral/industrial, el patrono debe implantar las siguientes medidas de control:

- Un programa de prevención, detección y reparación de escapes;
- Un programa para mantener la efectividad de los sistemas de educación local;
- Uso de tecnologías que minimicen las emisiones de BD de las bombas;
- Uso de dispositivos medidores diseñados para limitar las exposiciones de los empleados durante las operaciones de carga;
- Uso de controles tales como sistemas de retorno de vapor para limitar las exposiciones durante las operaciones de descarga; y
- Un programa para mantener las concentraciones de BD bajo el nivel de acción en los cuartos de control.

Al patrono no se requiere implantar los controles especificados anteriormente si demuestra que los controles no son factibles, no serán efectivos en reducir las exposiciones a o bajo el nivel de acción, o no son necesarios para alcanzar exposiciones en o bajo el nivel de acción. Además, nada en el programa de meta de exposición requiere que los patronos usen equipo de protección respiratoria para alcanzar el nivel de acción. El programa de meta de exposición debe ser implantado dentro de tres años a partir de la fecha de vigencia de la norma, conforme con el párrafo (m); esto es un año más tarde de la fecha que se requiere a los patronos haber instalado controles de ingeniería y prácticas de trabajo para alcanzar los PELs.

Los requisitos en este párrafo no estaban originalmente incluidos en la propuesta, pero fueron propuestos como parte del acuerdo conjunto laboral/industrial para BD. En su notificación suplementaria en el Federal Register, OSHA pidió comentarios sobre el programa de meta de exposición. (61 FR 9382) Específicamente, OSHA mostró preocupación sobre si incluir requisitos

orientados a la especificación para controles de ingeniería en el programa de meta de exposición llevaría a situaciones donde:

-El uso de métodos de control alternos que fueran igual o más efectivo en reducir las exposiciones sería desalentado o ignorado;

-El patrono sería incapaz de cumplir debido a que los controles especificados no son aplicables a las operaciones donde las exposiciones excedan al nivel de acción; o

-Los controles requeridos no serían necesarios porque las exposiciones estarían reducidas a bajo el nivel de acción mediante las prácticas de trabajo únicamente, forzando así a los patronos a gastar recursos de capital innecesariamente para cumplir al pie de la letra con el requisito.

Varios otros participantes trajeron preocupaciones similares a las de OSHA, prefiriendo generalmente el enfoque orientado a la ejecución que no mandaba el uso de métodos de control específicos. Por ejemplo, Paul Bailey, en representación del American Petroleum Institute, sometió el siguiente comentario:

API tiene algunas preocupaciones en relación al Programa de Meta de Exposición * * * Particularmente en cambiar la carga a los patronos para probar que los controles requeridos no son factibles o efectivos * * * Los elementos listados del programa de metas de exposición pueden ser herramientas útiles para controlar las exposiciones, pero es importante proveer flexibilidad para el uso de nuevas tecnologías de control de exposición que pudieran estar disponibles. (Ex.118-11)

API recomendó que los elementos específicos del programa estén contenidos en un apéndice no mandatorio en vez de especificados en el texto reglamentario, este enfoque fue también apoyado en la submisión de Richard Olson, de parte de Dow Chemical. (Ex. 118-16) El Sr. Olson también declaró que el programa de meta de exposición establecería el nivel de acción como un "PEL de facto", y expresó la preocupación de que el especificar las medidas de control pudiera causar que los patronos implantaran controles para operaciones que no contribuyen a que las exposiciones de los empleados excedan al nivel de acción. Sin embargo, el Sr. Olson reconoció que el lenguaje contenido en el borrador del acuerdo permitiría a los patronos excluir los elementos especificados del programa donde no haya necesidad de alcanzar el nivel de acción. Los representantes de tres refinerías o productores químicos sometieron comentarios similares (Ex. 118-5, 118-6, 118-8), arguyendo que el programa no debiera incluir métodos de control específicamente mandados, ya que ello "desalentaría * * * el uso de) controles basados sobre proceso en favor de controles basados en equipo * * * (Ex. 118-5) y sería * * * contraproducente para las estrategias de control innovadoras * * * " (Ex.118-6)

Sin embargo, al describir más el programa, el CMA Olefins Panel comentó que el lenguaje reglamentario contenido en el acuerdo laboral /industrial trató estas preocupaciones. Ellos dijeron:

El programa tiene la intención de suplementar, no sustituir, el requisito de que el patrono "instituya controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir y mantener la exposición de los

empleados bajo el PEL * * * Ya que el programa está requerido sólo cuando las exposiciones estén sobre el nivel de acción, de hecho crea incentivos para desarrollar controles de ingeniería mejorados o prácticas de trabajo que alcancen mayores reducciones en exposición.

Además, bajo el programa, el patrono no necesitaría implantar el listado de componente de un programa de meta de exposición programa si el patrono pudiera mostrar que los componentes no son factibles, efectivos o necesarios para reducir las exposiciones a o bajo el nivel de acción * *
* Así, las preocupaciones de OSHA de que el programa pudiera imponer requisitos no aplicables o no ameritados son infundadas. (Ex. 118-13, p. 6)

El Panel declaró además que el programa * * * es un concepto innovador dirigido a tratar las preocupaciones de factibilidad de la industria mientras crea incentivos para minimizar la exposición de los trabajadores alentando al uso de controles de ingeniería especificados con los cuales la industria tiene mayor experiencia. "De acuerdo al Panel, los incentivos para desarrollar métodos de control de exposición mejorados vienen debido a que el programa de control de exposición pudiera no estar requerido cuando las exposiciones estén en o bajo el nivel de acción" (Ex. 118-13, p. ii).

La submisión por el IISRP explicó que el programa de meta de exposición es parte del marco de trabajo de tres fases desarrollado para tratar preocupaciones sobre la minimización de las exposiciones del trabajador en una manera factible. De acuerdo con IISRP:

* * * El expediente de OSHA no demuestra que el (TWA) PEL de 2 ppm o un STEL de 10 ppm sean factibles en las operaciones de polímeros. Reconocer, sin embargo, que los representantes de la unión deseaban ver las exposiciones a butadieno aún bajo el nivel de 1 ppm, la industria trabajó para desarrollar una norma general que minimizara las exposiciones y aún fuera factible. El resultado fue un marco de trabajo de tres partes:

- (1) Un PEL de 1 ppm, STEL de 5 ppm y un nivel de acción de 0.5 ppm, junto con
- (2) La flexibilidad para emplear respiradores para alcanzar tales exposiciones para actividades intermitentes, no rutinarias, de duración limitada y
- (3) El programa de meta de exposición. * * * El programa de meta de exposición no trae las preocupaciones expresadas por OSHA. Ningún programa de meta necesita ser iniciado cuando las exposiciones ya están bajo el nivel de acción mediante cualesquiera controls de ingeniería o prácticas de trabajo. Mejor * * * controles * * * son así no desalentados; ello puede ser usado siempre para lograr el nivel de acción y exposición bajo. (Ex. 118-12, pp. 4-5)

Después de considerar estos comentarios, así como el lenguaje reglamentario actual recomendado en el acuerdo conjunto laboral/industrial, OSHA halla que es razonable y apropiado incluir las medidas de control apropiadas en el requisito del programa de medidas de control especificadas en el programa de meta de exposición. Primero, OSHA halla razonable que las medidas de control

especificadas en el programa de metas de exposición representan aquellas que ya están fácilmente accesibles a la industria y han resultado efectivas en alcanzar el nivel de acción en al menos algunos lugares de trabajo. El análisis de OSHA de la factibilidad tecnológica de la norma, basado grandemente sobre el estudio de NIOSH de las plantas de BD, identificó algunos de estos controles como enfoques que habían sido exitosamente usados para alcanzar niveles de exposición muy por debajo de los PELs (véase la discusión del Análisis económico en este preámbulo). Por ejemplo, Shell Oil en Deer Park, Texas, alcanzó niveles de exposiciones medianas de 0.3 ppm (TWA) implantando un sistema de recolección para capturar las emisiones de las operaciones de carga, así como una combinación de calibradores magnéticos y de tubo (Ex. 16-29); el uso de calibradores magnéticos para todas las operaciones de carga tendría la probabilidad de reducir las exposiciones aún más. La sustitución de las bombas que tengan sellos mecánicos sencillos por bombas de doble sello, lo que es una tecnología de bomba mejorada especificada bajo el programa de meta de exposición, ha estado ocurriendo dentro de la industria de BD durante los pasados varios años (véase el capítulo de Factibilidad tecnológica y Análisis económico). Otros elementos del programa de metas de exposición no están orientados a equipo, sino que están diseñados para asegurar que el equipo de proceso y los controles de ingeniería estén óptimamente mantenidos para minimizar o capturar los escapes de BD; estos elementos incluyen un programa de prevención, detección y reparación de escapes para mantener la efectividad del equipo de ventilación de educación. Finalmente, todas las medidas de control especificadas en el programa de metas de exposición son aquellas que los representantes del trabajo y la industria acordaron que era razonable que fueran incluidas. (Ex. 118-13A)

OSHA también halla que el programa de meta de exposición es apropiado por dos razones: Primero, OSHA ha determinado que un riesgo de cáncer significativo está asociado con la exposición vitalicia al nivel de acción de 0.5 ppm; el riesgo estimado para los trabajadores expuestos a este nivel es alrededor de 4 por 1,000 (véase la sección de Avalúo de Riesgo Cuantitativo de este Preámbulo). OSHA halla que es apropiado esperar que los patronos que no lo hayan hecho así para implantar los enfoques detallados en el párrafo (g) para controlar las exposiciones a BD en un esfuerzo para además reducir el riesgo. Segundo, OSHA cree que es apropiado diseñar los requisitos del programa de meta de exposición en lenguaje de especificación porque hacerlo de otro modo disiparía efectivamente la distinción entre el programa de meta de exposición y los requisitos de los métodos de cumplimiento del párrafo (f), una distinción que el CMA enfatizó que era crítica. (Ex. 118-13, p. 6) OSHA no ha hecho la determinación de que el nivel de exposición TWA de 0.5 ppm para BD sea generalmente factible en los sectores afectados de la industria; más aún, el peso de prueba para demostrar la infactibilidad de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo para alcanzar el nivel de acción de 0.5 ppm en una operación no puede ser colocada sobre el patrono. Si los requisitos para el programa de metas de exposición fueron desarrollados en lenguaje orientado a la ejecución, aún con la ayuda de un apéndice no mandatorio para guiar a los patronos y a OSHA en su interpretación, OSHA cree que el requisito no tendría significado real en términos de medidas de ejecución mediante los patronos, empleados y OSHA pudieran juzgar el cumplimiento. En esta situación, el nivel de acción pudiera bien ser interpretado como un "PEL de facto", según sugerido por el Sr. Olson. Incluyendo una especificación mínima para el contenido del programa, patrono y sus empleados, así como OSHA

se a provisto de una serie clara de medidas de ejecución mientras mantiene una distinción entre el programa de metas de exposición y los requisitos de métodos de cumplimiento para los PELs.

No obstante, OSHA cree que el requisito de la regla final para el programa de meta de exposición, según fraseado, provee a los patronos de flexibilidad considerable en el diseño del programa. La fecha de faseo de tres años para el programa es clave en proveer esta flexibilidad. OSHA cree que extendiendo la fecha de implantación para el programa de meta de exposición un año después de la fecha para la cual los patronos deban implantar los controles para alcanzar los PELs, los patronos tendrán suficiente tiempo para explorar si el uso de enfoque de ingeniería alternativos, modificación de proceso, o prácticas de trabajo les permitirá reducir las exposiciones a o bajo el nivel de acción.

OSHA halla que las preocupaciones de los comentaristas sobre la supuesta falta de flexibilidad del programa en permitir el uso de tecnologías alternativas no se ameritan, ya que el período de faseo extendido para la implantación del programa de meta de exposición proveerá a los patronos de la flexibilidad adicional para diseñar sus propios programas usando métodos de control de ingeniería y prácticas de trabajo. El período de faseo más largo para el programa de meta de exposición también es apropiado porque permite a los patronos enfocar sobre sus esfuerzos iniciales en la reducción de las exposiciones de los empleados a o bajo los PELs, según requerido bajo el párrafo (f).

Sin embargo, si la fecha requerida del programa de meta de exposición se estuviera acercando y las exposiciones de los empleados permanecen sobre el nivel de acción, ya sea debido a que los controles alternativos no son suficientemente efectivos o el patrono no fue eficiente en identificar las alternativas, OSHA halla que es apropiado requerir que el patrono implante, como mínimo a la extensión en que tales controles sean factibles y aplicables a las operaciones afectadas, y serán efectivas en reducir adicionalmente las exposiciones de los empleados a BD.

El programa de meta de exposición en el párrafo (g) de la regla final incorpora dos modificaciones del lenguaje contenido en el texto reglamentario propuesto por el acuerdo conjunto laboral/industrial (Ex. 118-12A). El acuerdo conjunto propuso que la rotación de los trabajadores estuviera permitida como parte del programa de meta. OSHA no incluye este lenguaje en la regla final debido a la política que OSHA ha sostenido por largo tiempo de no permitir que se use la rotación de trabajadores para controlar la exposición de los empleados a un carcinógeno. Según explicado anteriormente en el Sumario y Explicación para el párrafo (f) Métodos de Cumplimiento), la rotación de los empleados coloca a una cantidad de trabajadores mayor de lo necesaria en riesgo de exposición a BD. En otras palabras, resultaría en que algunos empleados estuvieran expuestos al riesgo de cáncer al cual de otro modo pudieran no estar expuestos.

Ya que OSHA ha estimado que el riesgo vitalicio de cáncer debido a la exposición a BD es alrededor de 4 por 1,000 trabajadores en el nivel de acción de 0.5 ppm, el uso de la rotación de empleados para alcanzar el nivel de acción, el uso de la rotación de empleados para alcanzar el nivel de acción no provee garantía de que los empleados que sean rotados a trabajos con exposiciones alrededor del nivel de acción no estén expuestos a BD a niveles que representen un

riesgo significativo. Por lo tanto, OSHA halla que la rotación de los empleados no es un método apropiado para alcanzar el nivel de acción. El segundo cambio envuelve el aditamento de lenguaje aclaratorio en el programa de meta de exposición. El texto reglamentario contenido en el acuerdo conjunto laboral/industrial establecía que los patronos no necesitan aplicar las medidas de control especificadas en el programa de meta de exposición si tales métodos no fueran efectivos." OSHA modificó este lenguaje para aclarar que tales controles no necesitan ser implantados si el patrono pudiera demostrar que "no serán efectivas en reducir las exposiciones de los empleados." OSHA cree que esto refleja mejor la intención expresada en el acuerdo laboral/industrial.

H. Protección Respiratoria

Los requisitos de protección respiratoria de la norma final para BD son conforme a los requisitos para protección respiratoria en otras normas de OSHA (e.g., Occupational Exposure to Lead, 29 CFR 1910.1025; Occupational Exposure to Benzene, 29 CFR 1910.1028), y con recientes desarrollos en el campo. Las disposiciones contenidas en la regla final han sido cambiadas de la propuesta en algunos aspectos importantes en respuesta a información y comentarios colocados en el expediente. Los comentarios recibidos sobre las disposiciones de protección respiratoria contra BD trataban amplios asuntos de protocolos de pruebas de ajuste para varias clases de respiradores, y otros asuntos generales de protección respiratoria. OSHA está evaluando en la actualidad estos asuntos generales en el contexto de revisar el 29 CFR 1910.134, el cual se espera que sea promulgado en el futuro cercano. La discusión de la protección respiratoria adecuada para la exposición a BD que sigue identificará aquellas áreas que sean relevantes a los asuntos más amplios tratados en la revisión del 29 CFR 1910.134. Las disposiciones de protección respiratoria contenidos en la regla final sobre BD reflejan el pensamiento actual de OSHA sobre cómo algunos de estos asuntos de protección respiratoria debieran ser tratados. OSHA cree así que la regla final para BD será consistente con la revisión del 29 CFR 1910.134.

Uso de Protección Respiratoria

Los respiradores son necesarios como protección suplementaria para reducir las exposiciones de los empleados donde los controles de ingeniería y las prácticas de trabajo no puedan alcanzar la reducción necesaria a o bajo los PELs. El párrafo (h)(1) identifica los casos donde el uso de protección respiratoria está permitido, donde la exposición de los empleados exceda a los PELs. Estos son:

1. Durante el intervalo de tiempo necesario para instalar e implantar los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles;
2. En situaciones de trabajo donde los controles de ingeniería aún no sean suficientes para mantener las exposiciones bajo los PELs;
3. Durante situaciones de emergencia; y
4. Durante operaciones de trabajo no rutinario que sean realizadas infrecuentemente y cuyas exposiciones sean de duración limitada.

Los primeros tres casos son idénticos a los contenidos en la propuesta. En cuanto a la cuarta instancia, i.e., "operaciones de trabajo no rutinarias," OSHA propuso originalmente que los respiradores estarían permitidos para operaciones de trabajo no rutinarias de duración limitada, *si el patrono pudiera demostrar que los controles de ingeniería y las prácticas de trabajo no fueran factibles*. OSHA recibió numerosos comentarios arguyendo que OSHA no debiera imponer una carga de prueba sobre los patronos para demostrar la infactibilidad de los controles de ingeniería durante tales operaciones.

El CMA Panel expresó apoyo en permitir el uso de respiradores "durante el período necesario para instalar los controles de ingeniería factibles y donde factible * * * los controles de ingeniería aún no sean los suficientes para reducir las exposiciones bajo el PEL." (Ex. 118-13) Sin embargo, en esta submisión y las precedentes, ellos objetaron a la propuesta, la cual establecía que los respiradores debieran ser usados "En operaciones de trabajo tales como actividades de mantenimiento y reparación, limpieza de recipientes u otras actividades para las cuales los controles de ingeniería y prácticas de trabajo se demuestre que no son factibles y las exposiciones sean intermitentes en naturaleza y limitadas en duración." (55 FR at 32805, 8/10/90) La preocupación de CMA se centró sobre el requisito de demostrar la infactibilidad de los controles de ingeniería antes de que los respiradores pudieran ser usados en trabajo intermitente a corto término. (Ex. 112, p. 141-145) Ellos pensaron que había ciertas actividades para las cuales la infactibilidad de los controles de ingeniería no pudiera ser demostrada en "un sentido absolutamente tecnológico," pero el uso de controles de ingeniería fuera no obstante "altamente impracticable" debido a que las actividades de trabajo son realizadas infrecuentemente y los controles resultarían ser demasiado caros. (Ex. 112, p.142) El testigo de CMA, Sr. Roger Daniel, dio el siguiente ejemplo de tal actividad:

Usted puede tener 300 bombas en la planta y ninguna de ellas necesitar actividades de mantenimiento o limpieza para restablecer la integridad de la señal a ese instrumento con mayor frecuencia de cada dos años. Pero debido a la naturaleza del material que está manejando y el hecho de que ese puede suavemente acumular material * * * Periódicamente esto tiene a ser tratado con * * * usted podría poner en líneas a cada uno de estos derrames y recoger de estos 200 instrumentos, sólo un poco de líquido tiene que ser descargado * * * pero desde el punto de vista práctico * * * no parece tener buen sentido. (Tr. 1/18/91 p.1235-5)

En una submisión prevista, CMA enumeró algunas situaciones donde ellos creían que los controles de ingeniería eran altamente impracticables. "Dos de estos fueron discutidos en algún detalle." (Ex. 32-28) El primero, "soplar los plomos de metro" para limpiar las líneas de los instrumentos de escombros acumulados fue descrito como que ocurre cada varios años por instrumento. CMA pensó que la instalación de líneas de soplado conducentes al ensanchamiento, lo que garantizaría el contenimiento y destrucción de BD, no estuvo justificado en el caso. Segundo, ellos describieron entrar y desgasificar las bombas para mantenimiento como una tarea de trabajo que es realizada dos veces a la semana y dura menos de 10 minutos por ocurrencia. Ellos pensaron que aunque pudiera ser posible construir un recinto alrededor de las bombas, el alto costo de hacerlo está injustificado, debido a la naturaleza a corto término de la tarea. (Ex. 32-28)

Durante la vista pública, Charles Adkins, entonces Director de OSHA Health Standards Programs, declaró que en el contexto de la propuesta de BD, OSHA no tenía la intención de que el término "no factible" significara la infactibilidad tecnológica absoluta en el estricto sentido, sino que la intención era limitar el uso de respirador a situaciones intermitentes de corta duración donde los controles de ingeniería no sean prácticos. Dijo que OSHA:

* * * siempre ha reconocido que hay algunas situaciones que no se consideran factibles. No se instala un sistema de ventilación elaborado para controlar exposiciones de un dispositivo que pueda romperse una vez cada cinco años * * * y usted * * * tarda 30 minutos reparando el dispositivo. Ese es el tiempo apropiado para usar el equipo de protección personal. (Tr. 37, 1/15/91)

El perito de OSHA, Frank Parker, un ingeniero profesional e higienista industrial certificado, testificó que los controles de ingeniería eran efectivos de costo, pero que aún cuando los controles de ingeniería son tecnológicamente factibles, los respiradores "serán el enfoque más útil y práctico" en aquellas situaciones donde haya "exposición esporádica bajo condiciones únicas." (Tr. 1/17/91, p. 546)

En varias otras normas de salud, inclusive la norma de benceno, OSHA ha especificado algunos ejemplos de actividades para las cuales los controles de ingeniería no son factibles. En la regla de bencenos, los respiradores están requeridos "En operaciones de trabajo para las cuales el patrono establezca que el cumplimiento con el TWA o STEL a través del uso de controles de ingeniería y prácticas de trabajo no es factible debido a que las exposiciones son intermitentes en naturaleza y limitadas en duración." (29 CFR 1910.1028(g)(1)(ii))

En el preámbulo a la norma de benceno, OSHA estableció que:

* * * los controles de ingeniería con frecuencia no son factibles donde las exposiciones sean intermitentes en naturaleza y limitadas en duración. Por la misma razón que las actividades de mantenimiento y reparación, los intentos extensos de controles de ingeniería con frecuencia no son prácticos donde las exposiciones son breves y ocasionales. Es difícil mantener operable un uso no muy productivo de tiempo de higiene industrial valioso, así como con frecuencia costoso, para tratar de proveer controles de ingeniería para exposiciones muy breves, intermitentes * * * Además, para tales exposiciones intermitentes, irregulares, los empleados pueden usar respiradores con menos dificultad. (52 FR at 34544, 9/11/87)

El grupo laboral/industrial recomendó que se permita los respiradores específicamente en "operaciones de trabajo no rutinarias que sean realizadas infrecuentemente y en las cuales las exposiciones sean de duración limitada." (Ex. 118-12A) OSHA consideró toda la información disponible sobre este asunto y ha determinado que tal disposición está justificada para BD. OSHA, por lo tanto, ha incluido el lenguaje anterior en la regla final en el párrafo (h)(1)(ii).

La intención de esta disposición no es permitir a los patronos organizar sus operaciones de lugar de trabajo de tal modo que el trabajo sea artificialmente dividido en tareas de pequeños incrementos

de tiempo para permitir el uso general de respiradores cuando los controles de ingeniería son claramente practicables y por lo tanto factibles bajo el párrafo (f).

Se ha documentado altas exposiciones para trabajadores que realizan ciertas actividades tales como vaciado y muestreo de cilindros. Tales actividades pueden ser realizadas intermitentemente y las exposiciones resultantes se ha mostrado que son de corta duración, sin embargo, ya que tales operaciones son realizadas rutinariamente, necesita usarse los controles de ingeniería para controlar las exposiciones. OSHA no tiene la intención de que tales exposiciones sean incluidas en el párrafo (h)(1)(ii) exención de la preferencia usual de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo. En vez, el párrafo (h)(1)(ii) contempla las breves actividades incidentales de mantenimiento estén incluidas. De la otra mano, en el caso de cilindros vaciando (el cual no sería cubierto en el párrafo (h)(1)(ii)), NIOSH recomendó el uso de una campana de laboratorio o educación al vacío con un recintado. (Ex. 16-38; 16-39) Para actividades de mantenimiento, NIOSH dijo: "los técnicos de mantenimiento deben seguir los procedimientos de descontaminación al trabajar en equipo de proceso." Sin embargo, si no es posible completamente descontaminar un proceso antes de los procedimientos, entonces debiera usarse respiradores con cartuchos de vapores orgánicos." (Ex. 16-38; 16-39)

Manteniendo la intención de OSHA de usar un enfoque orientado a la ejecución, donde apropiado, la Agencia no ha definido "no rutinario", "infrecuente" ni "duración limitada" en la regla final. Debe hacerse interpretaciones razonables. Para cualificar para la limitada exención que permite el uso de respiradores sin demostrar la infactibilidad de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo, la tarea debe cumplir con los tres criterios: debe ser infrecuente, no rutinaria y de duración limitada. OSHA cree que la vasta mayoría de tales actividades cualifican bajo el párrafo (h)(1)(ii) consistirán en operaciones de mantenimiento breves, intermitentes, tales como aquellas descritas por CMA (e.g., soplar los plomos de metro por cinco minutos una vez al año, o abrir las bombas para mantenimiento por una hora trimestralmente). (Ex. 32-28, p. 116)

Situaciones de emergencia. El párrafo (h)(1)(iv) requiere a patronos asegurar que los empleados usen equipo de protección respiratoria durante emergencias. El acuerdo industrial/laboral sugirió cambiar "emergencias" a "emergencias de escape accidental." Las submisiones por CMA (Ex. 118-13) y IISRP (Ex. 118-12) no proveyeron explicación en apoyo de la necesidad de cambiar el lenguaje en el párrafo (h)(1)(iv). OSHA no incorpora este cambio en la regla final, ya que el lenguaje sugerido por el acuerdo laboral/industrial puede implicar para algunos que debe ocurrir un escape antes de que se declare una emergencia y se requiera los respiradores. El lenguaje que fue originalmente propuesto y retenido en la regla final junto con la definición de "emergencia" en el párrafo (b), hace claro que los patronos deben garantizar que los empleados usen protección respiratoria durante condiciones inusuales o una ocurrencia donde haya *potencial* para un escape de BD, aún si el escape actual no ha ocurrido. OSHA cree que esto refleja la práctica común en la industria química. Esta disposición de la regla final es consistente con otras normas de seguridad y salud de OSHA y es necesario garantizar que los empleados no se vean expuestos de resultar una condición inusual en un escape.

Selección de Respirador. El párrafo (h)(1) de la regla final requiere que el patrono provea respiradores a los empleados cuando sea necesario y garantice que los empleados usen los respiradores apropiadamente. Al igual que con otras normas de OSHA, los patronos deben proveer los respiradores a los empleados sin costo. OSHA ve esta asignación de fondos como necesaria para efectuar los propósitos de la Ley. Este requisito hace explícito la posición de la Agencia que por largo tiempo ha estado implícita en la promulgación de tales normas de salud bajo la sección 6(b) de la Ley.

Los patronos deben seleccionar los respiradores de entre aquellos certificados como aceptables para protección contra BD o vapores orgánicos por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), bajo las disposiciones del 42 CFR parte 84.

El párrafo (h)(2) de la regla final requiere que los patronos seleccionen y provean respiradores de acuerdo con los criterios especificados en la Tabla 1. En la propuesta, OSHA no hubiera permitido el uso de respiradores de tipo cartucho a presión negativa debido a la preocupación de que no serían suficientemente protectores debido a los cortos tiempos de entrada asociados con las altas concentraciones de BD. OSHA pidió datos y comentarios adicionales sobre el asunto, y pidió a OSHA que condujera otro estudio de entrada para proveer más información sobre la efectividad de los cartuchos de vapores orgánicos en atmósferas que contengan concentraciones más bajas de BD.

La tabla de selección de respiradores en la propuesta fue el tema de numerosos comentarios que trataban dos asuntos principales. (Ex. 32-3; 32-4; 32-7; 32-8; 32-14; 32-20; 32-22; 32-25; 32-27; 32-28; 112; 118-6; 118-12; 118-16) Primero, los comentaristas declararon que la tabla debe permitir el uso de respiradores tipo cartucho instalados en aplicaciones limitadas y que la tabla debiera incluir otras clases de equipo de protección respiratoria, tal como máscaras de medio rostro y respiradores purificadores de aire de ajuste suelto. (Ex. 32-4; 32-22; 32-27; 32-28; 112; 118-6; 118-12; 118-16) Segundo, los comentaristas cuestionaron los factores de protección asignados (APFs), usados en la propuesta, estableciendo que OSHA debiera usar APFs similares a los usados en otras normas de salud de OSHA o aquellos de la norma ANSI Z88. 2-1992. (Ex. 32-7; 32-25; 112; 118-6; 118-16) NIOSH declaró que si se permite respiradores distintos de los aparatos respiradores autocontenidos (SCBA) o un respirador de aire suplido con SCBA auxiliar que NIOSH recomendó que se permitan, OSHA debiera usar los APFs en la 1987 NIOSH Respirator Decision Logic (Ex. 32-25) La ANSI Z88.2-1992 y la decisión lógica de NIOSH aplican los mismos APFs a los respiradores de medio rostro a presión negativa (10) y PAPRs equipados con una careta medio rostro de ajuste hermético (50); para otros tipos de respirador, ANSI generalmente asigna un APF más alto que NIOSH.

OSHA ha determinado que los respiradores tipo cartucho proveerán la protección adecuada para BD, basado sobre la nueva evidencia en el expediente y en los tiempos de entrada a bajas concentraciones de BD (descrito en la discusión de *Service Life*, a continuación), y sobre comentarios concernientes a si el BD tenía suficientes propiedades de advertencia de olor que pudieran permitir a los empleados detectar por adelantado de que están siendo sobreexpuestos. (Ex. 32-25; 32-28; 112) NIOSH declaró que el BD no tiene las propiedades de advertencia,

citando el estudio por Amooore y Hautala (el olor es un auxiliar para la seguridad química; los umbrales de olor, comparados con los valores límites de umbral volátiles para 214 químicos industriales en disolución de aire y en agua. *J. Appl. Toxicol.* 3:272-290) que lista un umbral límite de olor de 1.6 ppm para BD (Tr. 1/17/91, p. 741) Sin embargo, este valor es un promedio geométrico de todos los datos de olor que Amooore y Hautala usaron al diseñar sus tablas de umbral de olor. De la otra mano, Tom Nelson, testificando de parte de CMA, citó a la American Industrial Hygiene Association (AIHA), *Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Standards*, el cual lista el BD como que tiene una media geométrica de umbral de olor de 0.45 ppm para detección y 1.1 ppm para reconocimiento. (Ex. 32-28c) De acuerdo a CMA, el informa AIHA representa un compendio más reciente de los datos de umbrales de olor para agentes químicos que el estudio de Amooore y Hautala. (Ex. 112) Ya que el umbral de olor medio identificado por esta fuente es alrededor del PEL de 1 ppm y más de 10 veces bajo STEL de 5 ppm, OSHA halla que la mayoría de los usuarios de respiradores purificadores de aire debieran aún ser capaces de detectar la entrada antes de que ocurra sobreexposiciones significativas a BD. De conformidad, OSHA está permitiendo el uso de respiradores purificadores de aire equipados con cartuchos o con canastos de vapores orgánicos en la regla final. Además, OSHA permitirá a los patronos proveer respiradores desechables de medio rostro equipados con vapores orgánicos para los empleados que trabajen en ambientes hasta 10 ppm de BD.

En la regla final, OSHA ha usado los APFs para las varias clases de respiradores contenidos en el NIOSH Respirator Decision Logic. (Ex. 32-25) Los valores del ANSI Z88.2-1992 APF no han sido adoptados, aunque se confió en ellos en el estándar recomendado del acuerdo laboral/industrial. Según discutido anteriormente en esta sección del preámbulo, OSHA en la actualidad está dedicada a la evaluación de datos y evidencia extensos sobre los APFs como parte de su revisión del 29 CFR 1910.134. Sin embargo, en el caso de la norma de BD, la decisión de OSHA de usar los APFs más protectores de NIOSH está basada sobre la evidencia que muestra que los cartuchos y canastos de vapores orgánicos tienen capacidad limitada para absorber BD y pueden tener una vida de servicio muy corta al ser usados en ambientes que contengan más de 50 ppm de BD. Esta evidencia (discutida en detalle en la sección a continuación titulada *Service Life of Organic Vapor Cartridges and Canisters*), consiste en datos de pruebas de laboratorio que muestran que los cartuchos y canastos de vapores orgánicos tienen una vida de servicio útil de no más de 1.5 horas al ser retados con aire que contenga más de 50 ppm de BD, y que, a estas concentraciones, la vida de servicio declina rápidamente con la concentración de BD en aumento. Al permitir un margen razonable de protección y dado que los datos de pruebas estuvieron disponibles sólo para algunos tipos de cartuchos y canastos, OSHA cree que los dispositivos purificadores de aire no deben ser usados para protección contra BD presente en concentraciones mayores de 50 ppm, o 50 veces el PEL de 1 ppm. Así, OSHA halla que los APFs de ANSI de 100 para respiradores purificadores de aire de careta completa y 1,000 para PAPRs equipados con caretas de ajuste hermético son inapropiadas para seleccionar respiradores para BD.

La propuesta contenía una disposición (g)(2)(iii) que requería a los patronos proveer a los empleados de la opción de usar un respirador a presión positiva si el empleado no es capaz de usar un dispositivo a presión negativa. John Hale de Respirator Support Service, objetó a esta

disposición, ya que tomaría la selección de respirador, el aspecto más crítico de un programa de respirador, fuera de las manos del administrador del programa, quien es el mejor conocedor sobre respiradores y lo pone en manos del trabajador. (Ex. 32-3) Hale cuestionó si el lenguaje de la disposición excluiría el uso de cualquier respirador, ya que la resistencia a la respiración de un respirador a presión negativa moderno no es preocupante para un trabajador saludable. El Sr. Hale también cuestionó el costo adicional de suplir estos respiradores alternativos. El International Institute of Synthetic Rubber Producers (IISRP), declaró que: "esta disposición no se amerita porque a los empleados que no estén médicamente aptos no debe asignárseles a un trabajo donde se requiera protección respiratoria." (Ex. 34-4)

OSHA tiene disposiciones similares que requieren que el patrono supla respiradores alternativos, ya sea a petición del empleado o si el empleado tiene dificultad en usar un dispositivo a presión negativa, en otras normas específicas de sustancia, tal como arsénico orgánico (1910.1018), plomo (1910.1025), cadmio (1910.1027), benceno (1910.1048), formaldehído (1910.1048) y MDA (1910.1050). Ha sido la experiencia de OSHA que este requisito no ha resultado ser una carga para implantar y ha resultado en un modo de mejorar la aceptación de los trabajadores del uso de respirador. El lenguaje usado en la propuesta de BD fue el mismo que el usado en la norma de benceno, 1910.1028(g)(2)(iii). Sin embargo, los comentaristas pensaron que el lenguaje en cuestión implicaba que debería permitirse a los trabajadores médicamente no aptos usar PAPRs o respiradores de aire suplido en lugar de respirador a presión negativa. (Ex. 32-3; 34-4) Esta no es la intención de esta disposición. La disposición final (h)(2)(iii) ha sido modificada para aclarar que los patronos deben determinar que los empleados son capaces de usar dispositivos de presión positiva antes de cambiar el respirador del empleado de un dispositivo a presión negativa. OSHA cree que este cambio en lenguaje refleja mejor la intención de la Agencia de que los empleados que no sean capaces de usar respiradores a presión negativa se les permita usar dispositivos a presión positiva sólo después que los patronos tomen las medidas apropiadas para asegurar la capacidad del empleado para hacerlo con seguridad.

Algunos comentaristas señalaron que la Tabla 1 de la propuesta contenía un error en que permitía el uso de PAPRs y aparatos respiradores en un modo de demanda de presión negativa en cualesquiera concentraciones de BD que excedan a 50 ppm, lo que pudiera resultar en una situación potencialmente peligrosa, ya que no se especificó la máxima concentración de uso. (Ex. 32-28; 32-25; 32-3; 32-14) OSHA está de acuerdo en que la tabla de selección respiratoria fue un error y ha revisado la Tabla 1 de la regla final para reflejar la máxima concentración de uso para PAPRs. OSHA eliminó el SCBA operado al modo de demanda de presión negativa de la Tabla 1, ya que este tipo de respirador no se usa característicamente en los escenarios industriales.

Programa de respiradores. La propuesta requería que (párrafo (g)(3)), que los patronos instituyan un programa de respiradores de conformidad con el 29 CFR 1910.134(b), (d), (e) y (f). Un comentarista señaló que ya que el 29 CFR 1910.134 está bajo revisión, esta referencia a párrafos específicos puede cambiar. (Ex. 32-3) El lenguaje de esta disposición ha sido revisado para eliminar cualquier referencia a párrafos específicos en el 29 CFR 1910.134, pero aún retiene el requisito de que se implante un programa de respiradores conforme con la norma de protección

respiratoria que contenga los requisitos básicos para la selección, ajuste, uso, adiestramiento de los empleados, limpieza y mantenimiento de los respiradores. Para que los patronos garanticen que los empleados usen los respiradores apropiadamente, OSHA ha hallado que los empleados necesitan comprender los límites de los respiradores y el riesgo de que protegen para apreciar por qué deba seguirse los requisitos específicos cuando se usa respiradores.

Vida de servicio de los cartuchos y canastos de vapores orgánicos

La propuesta, requería en el párrafo (g)(4)(i) que se sustituyeran los filtros purificadores de aire al 90% de expiración de vida de servicio. La vida de servicio de los cartuchos y canastos de vapores orgánicos se relaciona a la cantidad de tiempo que el filtro de carbón purifique efectivamente el aire para respirar antes de que los contaminantes atraviesen el filtro y entren a la careta. En pruebas de laboratorio para vida de servicio, el aire con una concentración de contaminante es pasado a través del cartucho o canasto a un flujo de aire predeterminado. La concentración de contaminante es medida en el aire que sale del elemento de filtro en el otro lado. El tiempo requerido para que la concentración de contaminante pase a través del elemento de filtro es conocida como el tiempo de entrada, y representa la medida de vida de servicio del elemento de filtro cuando es usado en atmósferas que contengan concentraciones del contaminante cerca de la concentración de reto.

OSHA recibió comentarios sobre la disposición propuesta que requiere la sustitución de los filtros de vapores orgánicos al 90% de la vida de servicio. El acuerdo laboral/industrial apoyó la disposición propuesta y recomendó su inclusión en la regla final. (Ex. 118-12) Sin embargo, John Hale de Respirator Support Services cuestionó cómo pudiera esperarse que alguien supiera cuándo el elemento había alcanzado el 90% de su vida de servicio, o aún acercarse a adivinarlo, ya que la vida de servicio del filtro depende de la capacidad inherente del filtro (eficiencia de sorbente, profundidad de respiración y otros factores de diseño) y aún más sobre condiciones de uso de respirador. (Ex. 32-3) El Sr. Hale recomendó que OSHA simplemente requiera que los elementos de filtro sean cambiados al final de cada turno.

En contraste, Tom Nelson, testificando de parte de CMA (Ex. 32-28 C; 107-22), recomendó que la vida de servicio sea tomada en cuenta para permitir el uso de cartuchos de vapores orgánicos contra BD, señalando que había datos de prueba contenidos en el expediente de BD que permitirían a los patronos establecer agendas de cambio de cartuchos apropiadas para sus lugares de trabajo individuales (estos datos de prueba están discutidos a continuación). Específicamente, el Sr. Nelson sugirió modificar el párrafo (g)(4)(iii) de la propuesta para permitir el uso de respiradores estilo cartucho, siempre que los cartuchos tengan una vida de servicio mínima de al menos 110% de la duración anticipada del uso del respirador. Sr. Nelson también recomendó que se pruebe la vida de servicio bajo condiciones de uso de peor caso i.e., a un índice de flujo de 64 lpm a 25°C y a una humedad relativa de 85%.

OSHA está de acuerdo con el Sr. Nelson en que los datos sobre la vida de servicio está actualmente disponible, para apoyar el uso de cartuchos de vapores orgánicos para BD y para

establecer agendas para el cambio de los elementos de filtro. Por ejemplo, NIOSH ha realizado pruebas de entrada de cartuchos de respirador a varios niveles de exposición. (Ex. 23-83; 90) El expediente de BD también contiene otros informes sobre las pruebas de vida de servicio de los filtros de vapores orgánicos, un informe por el Sr. Mark Ackley (Chemical cartridge respirator performance: 1,3-butadiene. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48; 447-453 en Ex. 32-28. Vol. II App. B) y un informe no publicado preparado por el Sr. William Myles de Dow Chemical (Ex. 32-28, Vol. II App. C). Un resumen de los datos de prueba de la vida de servicio de estos informes está presentado en la Tabla 2. La mayoría de las pruebas de entrada conducidas para BD usaron altas concentraciones de reto relativas al PEL (la mayoría excedía a 50 ppm) Además, los datos de Myles y los de Ackley midieron los tiempos de entrada para una concentración blanco de 10 ppm, que era el TLV de ACGIH al tiempo en que las pruebas estaban siendo conducidas. Sin embargo, después de la vista informal, NIOSH condujo pruebas de entrada a concentraciones de reto más bajo (10 a 50 ppm) y blanco (2 a 10 ppm); algunos de estos datos también están resumidos en la Tabla X-1. (Ex. 90)

Tabla X-1 Resumen de datos de prueba de entrada para cartuchos y canastos de respirador restados contra butadieno

Concentración contracorriente (ppm)	Concentración de entrada (ppm)	Temperatura, humedad relativa (RH) Índice de flujo (lpm)	Tiempo de entrada (min)	Referencia
CARTUCHOS				
500.....	10	27°C, 85% RH, lpm.....	36	Myles (Ex. 32-28C).
100.....	10	25°C, 50% RH, lpm.....	132.8, 142.0	Ackley (Ex. 32-28C).
100.....	10	25°C, 50% RH, lpm.....	240.7, 245.1, 260.0	Ackley (Ex. 32-28C).
100.....	10	27°C, 85% RH, 64 lpm.....	108	Myles (Ex. 32-18C).
100.....	10	27°C, 85% RH, 32 lpm.....	174	Myles (Ex. 28-32C).
75.....	0.75	25°C, 85% RH, 64 lpm.....	55	NIOSH (Ex. 23-83).
93.....	0.93	25°C, 85% RH, 64 lpm.....	92	NIOSH (Ex. 23-83).
50.....	2	25°C, 85% RH, 64 lpm.....	159.1 *	NIOSH (Ex. 90).
20.....	2	25°C, 85% RH, 64 lpm.....	201.1 *	NIOSH (Ex. 90).
10.....	2	25°C, 85% RH, 64 lpm.....	217.3 *	NIOSH (Ex. 90).
CANASTOS				
500.....	10	27°C, 85% RH, 64 lpm.....	42	Myles (Ex. 32-28C).
100.....	10	27°C, 85% RH, 64 lpm.....	102	Myles (Ex. 32-28C).
100.....	10	27°C, 85% RH, 32 lpm.....	234	Myles (Ex. 32-28C).

* Valores medios informados

Los datos más recientes de NIOSH (Ex. 90), mostraron que los cartuchos de vapores orgánicos probados en el alcance de 10 a 20 ppm, pueden proveer alrededor de 3 a 3.5 horas de protección contra BD bajo las peores condiciones de prueba (véase la Tabla X-1). Sin embargo, en concentraciones sobre 20 ppm, los datos de NIOSH (Ex. 23-83, véase la Tabla X-1) muestran que el tiempo de entrada comienza a declinar rápidamente; los tiempo de alrededor de 2.5, 1, y 1.5 horas fueron obtenidos a concentraciones de prueba de 50, 75 y 93 ppm, respectivamente. Los datos más limitados sobre la ejecución de los canastos provistos por Myles (véase la Tabla X-1),

sugiere que los canastos proveerán poca ganancia en la vida de servicio comparado con los cartuchos. A una concentración de reto de 100 ppm y una concentración blanco de 10 ppm, la entrada en los canastos de vapores orgánicos ocurrió en 102 minutos bajo las peores condiciones de prueba.

Después de revisar la evidencia en el expediente y los comentarios sobre la vida de servicio de los filtros para BD, OSHA ha modificado su propuesta para incluir una agenda para la sustitución de cartuchos y canastos de vapores orgánicos (párrafo (h)(4)(i) y Tabla 1). Alternativamente, los patronos pueden usar otros datos existentes o conducir pruebas adicionales para evaluar la vida de servicio de los cartuchos y canastos en atmósferas contaminadas con BD y estableció agendas para sustitución de filtros basado sobre 90% de la vida de servicio (párrafo (h)(4)(ii)), según originalmente propuesto. Los patronos pueden adoptar el segundo enfoque, en vez del uso de la agenda en la Tabla 1, siempre que el programa de respiradores escrito describa las bases para la agenda de sustitución de filtros y demuestre que los empleados estarán adecuadamente protegidos. Al conducir esta evaluación, los patronos deben considerar cualesquiera factores específicos de lugar de trabajo que pudieran afectar la vida de servicio de los filtros, tal como patrones e intensidad de exposición a BD, temperatura y humedad y presencia de otros contaminantes de aire que puedan acortar la vida de servicio. Además, donde se use respiradores purificadores de aire intermitentemente durante el día, la agenda de cambio de filtro desarrollada por el patrono puede considerar los efectos migratorios del BD a través del elemento de filtro durante períodos de desuso y el impacto de este efecto en la vida de servicio.

Bajo la agenda modelo en la regla final, los cartuchos y canastos para respiradores a presión negativa deben ser sustituidos cada cuatro horas a concentraciones de BD menores o iguales a 5 ppm, cada tres horas a concentraciones entre 5 y 10 ppm, cada 2 horas a de 10 a 25 ppm, y cada hora a 25 a 50 ppm (véase la Tabla 1 de la regla final). El expediente no contenía evidencia específica sobre la ejecución de los cartuchos de PAPR contra BD. Por lo tanto, la agenda de cambio modelo para cartuchos de PAPR está basada sobre los de dispositivos a presión negativa, i.e., los cartuchos de PAPR deben ser cambiado cada 2 horas o cada hora a concentraciones menores de o iguales a 25 ppm o 50 ppm, respectivamente. Bajo la agenda de cambio modelo el máximo tiempo de servicio permitido en la Tabla 1 comienza desde el tiempo en que se rompe el sello de filtro, no empece cuándo el respirador fue puesto actualmente en uso inmediato y funcione continuamente no empece el patrón del uso del respirador. Por ejemplo, si los sellos de un par de cartuchos para un respirador a presión negativa de medio rostro sean rotos a las 8 am y el respirador es usado en atmósferas que no excedan a 5 ppm de BD, los cartuchos deben ser sustituidos no más tarde de las 12 pm, aún si el respirador fuera usado sólo intermitentemente por unos pocos minutos. OSHA cree que es necesario definir el requisito de agenda de sustitución en esta manera para cubrir la migración de BD a través del cartucho durante períodos de desuso y para garantizar la simplicidad al administrar el programa de respiradores.

Al establecer las vidas de servicio de los respiradores purificadores de aire para BD, OSHA ha tomado un enfoque conservador al evaluar los datos de prueba de vida de servicio. La temperatura, humedad, flujo de aire, el índice de trabajo y la presencia de otros químicos de interferencia

potencial en el lugar de trabajo, todos pueden tener un efecto serio sobre la vida de servicio de un cartucho o canasto purificador de aire. La alta temperatura y humedad impactan directamente sobre la ejecución del carbón activado en los filtros purificadores de aire. Las humedades de 85 % y las temperaturas de 25°C o más alto son comúnmente alcanzadas en el verano en las plantas de procesamiento de polímero de BD localizadas en la Costa del Golfo. Un índice de flujo de aire de 64 litros por minuto (lpm) usado para probar los cartuchos representa un flujo de aire que puede ser alcanzado a un índice de trabajo moderadamente alto. Además, los elementos de filtro de los diferentes fabricantes pueden exhibir diferentes vidas de servicio dependiendo de los tipos y cantidades de carbón usado. OSHA comprende que la humedad, temperatura y flujo de aire bajos a través del filtro aumentarían los estimados de vida de servicio. Sin embargo, OSHA cree que, al establecer una agenda modelo para la sustitución de filtro que aplique a todas las situaciones de trabajo que envuelvan exposición a BD, es importante basar la agenda sobre condiciones de peor caso halladas en el lugar de trabajo, ya que esto proveerá el mayor margen para seguridad al usar respiradores purificadores de aire con BD. NIOSH en sus comentarios (Ex. 32-25), declaró que los filtros deben ser probados en condiciones de temperatura, humedad y concentración de BD del peor caso, y en combinación con otros gases y vapores presentes en el lugar de trabajo, ya que pueden afectar drásticamente su vida de servicio.

OSHA cree que especificar una agenda para cambios de filtro basado sobre datos de vida de servicio, o permitir a los patronos desarrollar agendas basadas sobre datos de prueba específicas de BD, es clave a permitir el uso de respiradores de cartuchos de vapores orgánicos para protección contra BD, ya que los datos de vida de servicio descritos anteriormente claramente demuestran que los cartuchos de vapores orgánicos no proveerán la protección adecuada si son usados durante un turno de trabajo entero. Además, OSHA cree que especificar una agenda modelo de cambio de filtro para cartuchos de vapores orgánicos simplificará el cumplimiento para aquellos patronos que no tengan acceso a los datos de entrada adicionales para BD.

Más aún, OSHA halla que las propiedades de advertencia de olor de BD proveerá un margen adicional de protección en el caso de que la agenda de sustitución de filtro contenidos en la Tabla 1 no es adecuado para ciertas situaciones de trabajo. El texto reglamentario recomendado por el acuerdo laboral/industrial sugirió que OSHA añada lenguaje en el párrafo (h)(4) para requerir que los patronos sustituyan los elementos purificadores de aire tan pronto como sea posible si un empleado detecta el olor de BD mientras usan el respirador. OSHA está de acuerdo en que esta es una precaución apropiada y ha incluido el lenguaje en la regla final.

Uso de respirador. La propuesta requería (párrafo (g)(4)(i)) que los canastos estén etiquetados con la fecha en que fueron puestos en servicio. Una fecha solamente era todo lo necesario, ya que la propuesta hubiera permitido su uso por un turno de trabajo completo antes de la sustitución. Sin embargo, en la regla final, OSHA no permitirá el uso de cartuchos purificadores de aire para exposiciones a BD y la vida de servicio de estos cartuchos es menos de un turno de trabajo completo. Por lo tanto, la disposición propuesta ha sido modificada en la regla final (párrafo

(h)(4)(iii) para requerir el etiquetado de los elementos de filtros purificadores de aire con la fecha y el tiempo de comienzo para permitir su pronta sustitución una vez la vida de servicio listada en la Tabla 1 sea alcanzada.

La norma final (párrafo (h)(4)(v)) permite a los empleados abandonar el área reglamentada para reajustar la careta del respirador a sus caras para el ajuste apropiado. El usuario de respirador que detecte el olor de BD o que sienta irritación en los ojos debe abandonar el área inmediatamente y cambiar los elementos purificadores de aire antes de volver a entrar. También permite a los empleados que usen respiradores abandonar el área reglamentada para lavarse la cara y la careta del respirador, para evitar la irritación potencial de la piel asociada con el uso de respirador.

Indicadores del fin de la vida de servicio. Los indicadores del fin de vida de servicio (ESLI), para BD no existen ahora. La norma final contiene una disposición (párrafo (h)(4)(iv)), que permitiría el uso de tal ESLI aprobado por NIOSH. OSHA originalmente propuso permitir el uso de ESLI aprobado por NIOSH para BD y la inclusión de este requisito fue apoyada por el acuerdo laboral/industrial. Esta disposición tiene la intención de alentar a los fabricantes de respiradores a desarrollar ESLI confiables para cartuchos y canastos de vapores orgánicos usados para proteger contra BD. Los fabricantes de respiradores han estado reacios a desarrollar elementos de filtro con ESLI, sin un indicio de OSHA de que permitiría el uso del ESLI.

En sus comentarios sobre la norma propuesta, NIOSH declaró que si OSHA elige permitir los respiradores purificadores de aire para BD, OSHA debe requerir el uso de un ESLI junto con los requisitos de hacer la determinación de vida de servicio basado sobre el nivel de exposición del peor caso esperado, a altos niveles de humedad y altas temperaturas encontradas en esa localización de la planta. (Ex. 32-25) Ya que un ESLI aprobado por NIOSH para BD no existe aún, OSHA no puede hacer uso de este prerequisite para el uso de respiradores purificadores de aire con BD, ya que haciéndolo así, OSHA excluiría el uso de respiradores purificadores de aire. Sin embargo, OSHA exhorta a los patronos a usar los ESLI cuando están aprobados por NIOSH.

John Hale de Respirators Support Services objetó a la práctica de confiar en indicadores mecánicos de final del servicio de vida, estableciendo que ya que los dispositivos mecánicos fallan, es preferible confiar en la entrada para dictar cuándo sustituir los elementos purificadores de aire. (Ex. 32-3) Sin embargo, ya que los límites de exposición permisibles para químicos tales como BD están siendo bajados a niveles casi en el umbral de olor, un ESLI confiable no sustituiría la detección de entrada para el usuario, sino que proveería un medio adicional de garantizar que los elementos purificadores de aire sean sustituidos antes de que expire su vida de servicio.

Los elementos purificadores de aire con indicadores de vida de servicio (ESLI) pueden ser usados hasta que el ESLI indique que la sustitución del filtro es necesaria. Para cartuchos y canastos estilos barbilla, esto puede significar que las vidas de servicio con un ESLI serían más largas que las vidas de servicio conservadoras listadas en la Tabla 1. Sin embargo, la regla final incluye un

requisito para sustituir los cartuchos o canastos al comienzo del próximo turno de trabajo, no importa que quede vida residual, debido al problema de la migración de BD a través del elemento de filtro durante el tiempo que el elemento de filtro previamente expuesto no sea usado.

Prueba de ajuste. El párrafo (h)(5) de la regla final de BD requiere a los patronos realizar pruebas de ajuste cualitativas (QLFT) o cuantitativas (QNFT) al tiempo en que se asigna inicialmente el respirador a presión negativa de ajuste hermético al empleado que esté trabajando en atmósferas que contengan 10 ppm o menos de BD y anualmente a partir de entonces. A concentraciones de BD sobre 10 ppm, los patronos deben usar QNFT para los respiradores a presión negativa de rostro completo. En la propuesta, a los patronos se les requeriría realizar ya sea QNFT o QLFT en todas las caretas de ajuste hermético, incluyendo a aquellos usados para dispositivos de presión positiva. La regla final también añade un nuevo párrafo (h)(5)(iii) que requiere a los patronos garantizar que los empleados lleven a cabo una prueba de ajuste de la careta del respirador antes de cada entrada a la atmósfera contaminada con BD.

OSHA recibió muchos comentarios sobre los requisitos de prueba de ajuste propuestos para BD. El IISRP declaró que OSHA no debe requerir QNFT a niveles de exposición sobre 20 ppm (i.e., un APF de 10), porque es científicamente innecesario y mucho más caro que el QLFT. (Ex. 34-4) En el preámbulo a la propuesta de BD (55 FR 32793), OSHA refirió a la revisión propuesta de la Agencia del 29 CFR 1910.134, lo que a su vez discutía evidencia que indicaba que el QLFT no era confiable para alcanzar APFs más altos de 10. (55 FR at 32793) Las normas de OSHA para cadmio (29 CFR 1910.27) y asbesto (29 CFR 1910.1001) requieren QNFT en los respiradores de careta completa usados a APFs más alto de 10. Aunque la Agencia hará la determinación final sobre la efectividad de las QLFT para alcanzar APFs más altos de 10 como parte de su revisión del 29 CFR 1910.134, OSHA no está al tanto de dato o evidencia algunos presentados en la reglamentación de BD que sugieran que OSHA debiera apartarse de su posición expresada en la propuesta. Por lo tanto, la regla final para BD requerirá QNFT cuando haya de usarse respiradores a presión negativa en atmósferas que contengan más de 10 ppm de BD.

Cuando se use respiradores de ajuste hermético, OSHA requiere pruebas de ajuste de respirador debido a que el ajuste apropiado es crítico a la ejecución de los respiradores purificadores de aire a presión negativa. Con respiradores purificadores de aire de ajuste hermético, se crea una presión negativa dentro de la careta del respirador apropiadamente ajustado cuando el usuario inhala. Un respirador mal ajustado permite al aire contaminado del lugar de trabajo entrar a la careta a través de las brechas y fugas del sello entre la cara y la careta, en vez de pasar a través del material sorbente.

La prueba de ajuste de los respiradores a presión positiva, de rostro completo y de medio rostro, era parte de las disposiciones de prueba en la propuesta (párrafo (g)(5)(i)), basado sobre una preocupación de que los empleados puedan "sobrerrespirar" mientras usan el respirador, creando así una presión negativa temporera dentro de la careta y aumentando la probabilidad de escape. Tom Nelson, testificando para CMA, cuestionó este requisito, ya que el requisito nunca había aparecido en las normas previas de OSHA. (Ex.112) El Sr. Nelson también adujo que requerir

pruebas de ajuste de los respiradores a presión positiva debido al potencial para "sobrerrespirar" no se ameritaba para BD, ya que es probable que ocurra sólo a índices de trabajo extremadamente altos. (Ex. 112) Además, el Sr. Nelson declaró que, si OSHA no requiere pruebas de ajuste de los respiradores a presión positiva, entonces debe adoptar el enfoque de ANSI.

OSHA ha requerido pruebas de ajuste previamente para respiradores a presión positiva en la reciente norma de cadmio, 29 CFR 1910.1027(g)(4)(ii), (iii) y (iv). Sin embargo OSHA en la actualidad está conduciendo una evaluación comprehensiva de la necesidad de requerir pruebas de ajuste de las caretas a presión positiva como parte de su reglamentación para revisar el 29 CFR 1910.134. Hasta que esta evaluación sea completada y OSHA haya hecho una determinación final, OSHA no está incluyendo el requisito propuesto de prueba de ajuste a dispositivos a presión positiva en la regla final para BD.

Algunos comentaristas objetaron al requisito contenido en el Apéndice E de que el patrono conduzca al menos tres pruebas de ajuste cuantitativo separadas para obtener un factor de ajuste para un respirador, cuestionando las bases para el requisito y arguyendo que es costoso. (Ex. 32-3, 32-28, 112, 118-6) Por ejemplo, John Hale, de Respirator Support Services proveyó el siguiente comentario en su submisión pre- vista:

Sobre cuál base técnica impone OSHA este requisito? Es ampliamente aceptado entre los profesionales de seguridad y salud * * * de que se obtiene mayor confianza de tres resultados de pruebas de ajuste que de uno. Ciertamente, tomaría más de tres para proveer un nivel de confiabilidad estadística en el valor actual alcanzado para el factor de ajuste. La carga de tiempo y gastos impuestos por este requisito está completamente injustificada * * * (y) no hay beneficio para el usuario del respirador. (Ex. 32-3)

Al igual que con otros asuntos de respirador traídos el expediente de BD. OSHA en la actualidad está revisando sus protocolos requeridos para pruebas de ajuste como parte de la revisión del 29 CFR 1910.134. A este tiempo, OSHA ha modificado el Apéndice E en la regla final para BD para requerir una sola prueba cuando se realiza QNFT, pendiente de la determinación final de OSHA para la norma 29 CFR 1910.134.

Varios comentaristas declararon que los requisitos de prueba de ajuste de la norma de BD no permitía el uso del dispositivo de prueba de ajuste Portacount, ya que no hay protocolo para ese método contenido en el Apéndice E. (Ex. 32-3; 32-4; 32-8; 32-11; 32-27; 32-28; 112; 118-16) En 1988 OSHA emitió un memorando de cumplimiento que clasifica el uso de la prueba de ajuste del Portacount como una violación mínima para aquellas pruebas de OSHA que contengan un apéndice mandatorio que liste los protocolos de prueba de ajuste e instrumentación. La validación de los métodos de pruebas de ajuste tales como el Portacount y los protocolos apropiados para tales métodos han de ser tratados completamente en la sección de la revisión de la norma de protección respiratoria 29 CFR 1910.134. Shell Oil Company, en una submisión pre- vista al expediente de BD declaró:

En una nueva norma, parecería razonable para OSHA reconocer el sistema Portacount. Es impropio que OSHA excluya arbitrariamente un sistema de prueba de ajuste probado de una norma,

pero exhortar a una violación técnica aconsejando a la industria que consideraría el Portacount una violación de minimis) * * * (Ex. 32-27, p.3) CMA pidió que OSHA permita el uso de cualquier equipo de QNFT, tal como el Portacount, que pueda medir confiablemente una prueba de reto." (Ex. 32-28, p.131)

TSI, Inc. (Ex. 32-11, ATT. 1-3) sometió tres estudios técnicos al expediente de BD informando los resultados de estudios que comparan el método de prueba de ajuste de respirador de conteo nuclear de condensación (CNC) del Portacount con el método aerosol/fotómetro. El primero, publicado en el Journal of the International Society for Respiratory Protection, describió un estudio del Ejército de EEUU comparando los factores de ajuste determinados por CNC con las determinaciones más tradicionales de aerosol de aceite de maíz/fotómetro. Las pruebas iniciales no emplearon sujetos humanos, sino que usaron un conjunto de máscara/cabezote encerrado en una campana de plástico. Se probó numerosas condiciones de calor y humedad repetidamente.

Se calculó el coeficiente de correlación para determinar la fuerza de la relación entre las mediciones hechas en aplicación de dos métodos. El coeficiente decorrelación calculado en este estudio alcanzó desde 0.953 a 0.996.¹¹

El estudio del ejército también hizo pruebas de ajuste en sujetos humanos usando ambos métodos. Los sujetos fueron probados por cada método secuencialmente y las concordancias/discordancias de paso-falla determinó para 100 pruebas de comparación. El acuerdo excedió a 95%. El autor concluyó que "(CNC) fue una alternativa apropiada a los sistemas de pruebas de ajuste cuantitativas de fotometría convencionales." (Ex. 32-11, Att.1, p. 8)

El segundo estudio, realizado en la Shell Oil Company, describió las pruebas de ajuste subsiguientes de aproximadamente 50 sujetos de prueba en cada una de las dos plantas químicas. (Ex. 32-11, Att.2) Nuevamente, la metodología Portacount/CNC fue comparada con los resultados del método aerosol de aceite de maíz/fotometría. Las diferencias en los resultados obtenidos del método Portacount/CNC y el método aerosol/fotometría mostró menos de 10% de discordancia y no fueron estadísticamente distinguibles. El autor concluyó que el "Portacount parecería ser un sistema aceptable de prueba de ajuste cuantitativo." (Ex. 32-11, Att. 2, p. 6)

La submisión final fue un estudio por Rose et al. que apareció en el Journal of Applied Occupational and Environmental Hygiene en 1990. (Ex. 32-11, Att. 3) Nuevamente, las mediciones de factor de ajuste secuencial usando los sistemas de prueba de aerosol/fotómetro y CNC/Portacount) fueron comparadas. Fueron comparados en la misma prueba de ajuste de respirador para cada sujeto. El estudio envolvió 24 sujetos de prueba. Se halló que los factores de ajuste determinados por el fotómetro eran más bajos que las determinaciones de CNC en 14 de

¹¹ El coeficiente de correlación es la proporción del total de la suma de la variación cuadrada que está explicada por la relación lineal. Así, un coeficiente de correlación de cero indica que las dos no están relacionadas, mientras que un valor de cerca de 1 indica la alta correlación positiva.

24 pares. Sin embargo, el coeficiente de correlación fue sobre 0.85, indicando que las dos series de mediciones estaban altamente correlacionadas. Otras pruebas estadísticas fueron aplicadas y no se demostró diferencias entre los dos métodos. Cuando se hizo comparaciones en pares de las concordancia/discordancia de paso-falla, los autores concluyeron que "hubo sólo un par discordante en las 48 comparaciones en los dos factores de ajuste críticos." Al revisar la literatura entonces actual, Rose et al. señaló que varios otros estudios habían mostrado concordancias entre los resultados de los métodos de medición de los dos factores de ajuste.

Estos hallazgos afirman la determinación anterior de OSHA basado sobre un estudio por Lawrence Livermore National Laboratory (según descrito en la directriz de cumplimiento antes mencionada), que el método CNC/Portacount de determinación de factor de ajuste es aceptable. En vez de continuar considerando el uso del método CNC/Portacount como una violación de minimis, OSHA está aceptando en la regla final su uso para pruebas de ajuste para exposición a BD y ha incluido las instrucciones para realizar las pruebas de ajuste en el Apéndice E. Estas instrucciones son esencialmente las mismas que las del fabricante.

En el Apéndice E de la propuesta, el protocolo QNFT en la sección C(4)(xi) requería que los respiradores de medio rostro y de rostro completo obtuvieran un factor de ajuste mínimo de 100 durante las pruebas de ajuste QNFT. John Hale declaró que es necesario un factor de ajuste mínimo de 10 veces el APF para esa clase de respiradores. (Ex. 32-3) James Kline de Wilson Safety Products señaló que el preámbulo establecía que un factor de ajuste mínimo de 100 para las medias caretas y 500 para caretas completas debe ser obtenido durante las pruebas de ajuste, mientras que el Apéndice E mencionó sólo un factor de ajuste de 100. (Ex. 32-14) El Sr. Kline recomendó que el factor de ajuste mínimo debe ser 10 veces el APF aplicable o el factor de protección necesario para la aplicación, lo que sea más bajo. NIOSH también reconoció la diferencia en requisitos de factores de ajuste entre el preámbulo de la propuesta y el Apéndice E y recomendó que se use un factor de ajuste de 100 para cuarto y media careta y que se use un factor de ajuste de 500 para careta completa. (Ex. 32-25) OSHA está de acuerdo en que el lenguaje en el Apéndice E propuesto es un error y lo ha corregido en la regla final para requerir que se obtenga un factor de ajuste mínimo de 100 para media careta y 500 para careta completa durante las pruebas QNFT.

Obtener un ajuste apropiado para cada empleado puede requerir que el patrono provea de dos a tres tamaños y tipos de careta diferentes, de modo que el empleado pueda seleccionar el respirador más cómodo que tenga una careta con el menor escape de alrededor del sello de la careta. En pasados esfuerzos de reglamentación OSHA ha hallado consistentemente que este es un requisito necesario para las pruebas de ajuste de los dispositivos a presión negativa, ya que la configuración de cada uno de los fabricantes y es altamente improbable que a todos los empleados ajuste cómodamente la careta de un solo fabricante, aún si se provee diferentes tamaños.

Sin embargo, el requisito en el Apéndice E de usar respiradores de múltiples fabricantes para las pruebas de ajuste de los respiradores a presión positiva fue cuestionado por CMA ya que, a diferencia del caso para caretas a presión negativa, la mayoría de las personas puede ser

adecuadamente ajustada con el equipo a presión positiva de un solo manufacturero. (Ex. 112) CMA también mostró preocupación porque, si a los empleados se le asigna diferentes marcas y modelos de caretas a presión positiva, puede surgir la confusión en el lugar de trabajo con el uso de diferentes tipos de mangas específicas a cada manufacturero, aumentando la probabilidad de que se use aditamentos de respirador incompatibles, aumentando el riesgo a los trabajadores. No obstante, según discutido anteriormente, OSHA ahora no requiere pruebas de ajuste en la regla final para BD, defiriendo el juicio hasta que este asunto sea resuelto en la reglamentación para el 29 CFR 1910.134.

La submisión de CMA discutió dos asuntos adicionales de las pruebas de ajuste, recomendando que OSHA elimine el protocolo del QLFT de humo irritante en el Apéndice E, debido a preocupaciones de salud y que el ejercicio de muecas sea eliminado del protocolo de las QNFT porque tiende a resultar en un factor de ajuste artificialmente bajo. (Ex. 32-28, Ex. 112) OSHA está evaluando ambos de estos asuntos en el contexto de la reglamentación para el 29 CFR 1910.134. Al presente tiempo, OSHA está reteniendo en el Apéndice E la QLFT de humo irritante, de los patronos desear continuar usándola. De OSHA determinar al promulgarse la revisión final del 29 CFR 1910.134 que el uso de la QLFT de humo irritante presenta riesgos excesivos a los empleados, OSHA hará los cambios apropiados a su regla final para BD.

En relación al asunto de las pruebas de muecas, este ejercicio es para determinar si la careta que esté siendo probada se reajustará a la cara después de que el sello sea roto. En pruebas de ajuste cuantitativo, el instrumento de prueba de mostrar un alza en la concentración del agente de reto dentro de la careta durante el ejercicio de muecas, seguido por una baja una vez el respirador se reasiente. Si el respirador no se reasienta, los ejercicios de prueba subsiguientes mostrarán fuga excesiva, resultando en una prueba fallida. Ya que aún una careta apropiadamente ajustada puede mostrar penetración aumentada durante el ejercicio de muecas, la penetración observada durante el ejercicio no ha de ser usada al calcular el factor de ajuste general. OSHA ha revisado el Apéndice E en la regla final para aclarar este aspecto de los factores de ajuste determinantes para caretas de respirador.

El preámbulo a la propuesta contenía una discusión sobre la necesidad de llevar a cabo un cotejo del ajuste de la careta antes de entrar al área de trabajo expuesta a BD. (55 FR 32736 a 32793) El propósito de realizar tal cotejo de ajuste a presión negativa o positiva es cumplir con el objetivo de demostrar que se obtiene el sello apropiado de la careta cada vez que se use el respirador. El Apéndice E, Sección II contiene descripciones de los métodos de cotejo recomendados de ajuste positivo y negativo. Esta prueba puede ser un cotejo de ajuste de presión positiva, en el cual la válvula de exhalación está cerrada y el usuario exhala a la careta para producir una presión positiva, o un cotejo de ajuste de presión negativa, en el cual se cierra la entrada y el usuario inhala de modo que la careta colapsa ligeramente. No todos los respiradores de ajuste hermético pueden ser cotejados para ajuste usando uno u otro de estos métodos, ya que el usuario debe ser capaz de bloquear ya sea la entrada o la válvula de exhalación. Donde no pueda cotejarse el ajuste usando

uno de los métodos anteriores, el usuario deberá usar el método de cotejo de ajuste recomendado por el fabricante del respirador que esté siendo usado. Se ha añadido lenguaje a la sección de la prueba de ajuste de respirador de la norma final de BD en el párrafo (h)(5)(iii) que contiene el requisito.

I. Equipo de protección personal

Este párrafo, el cual en la regla propuesta estaba incluido en el párrafo de Protección Respiratoria, ha sido separado a un párrafo separado para facilitar el cumplimiento. El párrafo (i)(6) (párrafo (g)(6) de la regla propuesta), requiere que se use equipo de protección personal donde sea apropiado para evitar el contacto con los ojos y limitar la exposición dérmica a BD licuado y soluciones que contengan BD. Más aún, debe estar provisto por el patrono sin costo al empleado y el patrono no deberá garantizar su uso donde sea apropiado. OSHA cree que este enfoque orientado a la ejecución ofrece a los patronos la flexibilidad de proveer en una situación dada sólo la ropa y equipo de protección necesarios para proteger a los empleados sin especificar la naturaleza exacta del equipo de protección a ser usado. Este párrafo está lo suficientemente orientado a la ejecución para permitir al patrono la flexibilidad necesaria para proteger a los empleados en cada operación de trabajo particular de la exposición a BD encontrada. Por lo tanto, el cumplimiento puede ser adaptado para ajustarse a los riesgos de ajuste presentados sobre una base diaria.

OSHA señala además que los requisitos genéricos para el equipo de protección personal (PPE) (Part 1910, Subpart I), aplica a para BD, excepto donde una disposición específica de la norma de BD disponga de otro modo.

J. Situaciones de emergencia

Bajo el párrafo (b) de esta sección, OSHA define una situación de emergencia como cualquier ocurrencia tal como, pero no limitada a fallas de equipo, rotura de envases, o fallos de equipo de control que pudiera resultar o resulte en un escape descontrolado significativo de BD.

El párrafo (j) requiere que los patronos desarrollen nuevos planes escritos para situaciones de emergencia o modifiquen el plan existente para contener los elementos aplicables del 29 CFR 1910.38, Planes de Emergencia de Empleados y Planes de Prevención de Incendios y el 29 CFR 1910.120, Operaciones de Desperdicios Peligrosos y Respuesta de Emergencia y cómo haya de tratarse la causa de la emergencia.

Ambas de las normas antes mencionadas requieren planes escritos para respuestas de emergencia y establecen su contenido y uso; sin embargo, se señala que el párrafo (q)(1) del 1920.120 establece lo siguiente:

Deberá desarrollarse e implantarse un plan de respuesta de emergencia antes del comienzo de las operaciones de respuesta de emergencia. El plan deberá estar por escrito y disponible para inspección y copia por los empleados, sus representantes y el personal de OSHA. Los patronos que evacuen a sus empleados del área de peligro cuando ocurra

una emergencia y que no permitan a ninguno de sus empleados asistir en el manejo de la emergencia, están exentos de los requisitos de este párrafo, si proveen un plan de acción de emergencia de acuerdo con el (29 CFR) 1910.38(a) de esta parte.

Así, sólo una de las dos normas, ya sea 1910.38 o 1910.120, aplicaría probablemente a una facilidad. OSHA cree que es probable que las facilidades más pequeñas cumplan con las disposiciones del 29 CFR 1910.38, mientras que los patronos cuyas facilidades son los suficientemente grandes para tener personal de respuesta de emergencia disponible cumplan con el 29 CFR 1910.120.

OSHA reconoce que toda liberación súbita de BD no constituye una emergencia. Por ejemplo, la rotura accidental de una jeringuilla de muestreo que contenga una cantidad mínima de BD no constituiría normalmente una emergencia. De la otra mano, la falla de una válvula en un recipiente de reacción, un reborde o válvula de liberación de seguridad con probabilidad constituiría una emergencia. OSHA cree que el cumplimiento con estos requisitos garantizará que los empleados afectados estén efectivamente protegidos durante una emergencia de BD.

En la reapertura limitada de el expediente de BD en marzo de 1996. OSHA declaró que proponía definir "Emergencia" como:

* * * cualquier ocurrencia tal como, pero no limitado a falla de equipo, rotura de envases o falla de equipo de control que pudiera resultar o resulte en una liberación inesperada significativa de BD.

La Agencia dijo que estaba considerando limitar los escapes de emergencia a aquellos que sean descontrolados, de modo que la última frase de la definición leería:

" * * * que pudiera resultar o resulte en un escape significativo descontrolado de BD." Entonces preguntó si esta adición aclara adecuadamente qué situaciones OSHA considera emergencias y si el término "liberación significativa" da guía adecuada a los patronos en relación a cuánto BD deba ser liberado para constituir una emergencia.

Se recibió algún comentario sobre este asunto y está discutido en el párrafo que trata la definición de el término situación de emergencia en la sección de definición (b) del Sumario y Explicación.

OSHA ha elegido usar el término ocurrencia descontrolada porque es más descriptiva y es consistente con la norma de Comunicación de Riesgos (29 CFR 1910.1200) y la norma de Operaciones de Desperdicios Peligrosos y Respuesta de Emergencia (29 CFR 1910.120).

En la regla propuesta, OSHA incluyó las disposiciones para uso de protección respiratoria y para alertar a los empleados durante las emergencias. Estas han sido omitidas de esta sección como redundantes. El párrafo (j)(i)(iv) establece los requisitos para uso de respirador durante emergencias. El párrafo (k)(4)(ii) establece los requisitos de selección médica para aquellos expuestos a escapes significativos de BD.

K. Selección y Vigilancia Médica

Cuando sea apropiado, los programas de selección y vigilancia médica están requeridos por la sección 6(b)(7) de la Ley OSH para ser incluidos en las normas de salud de OSHA para ayudar a determinar si la salud de los trabajadores es adversamente afectada por la exposición a sustancias tóxicas. La relación entre selección y vigilancia médica fue aclarada en los comentarios postvista por el Dr. William Halperin, NIOSH (Ex. 90, p. 4) De acuerdo con el Dr. Halperin:

El término vigilancia "médica" con frecuencia es usado para cubrir dos actividades distintas: (1) La selección médica que busca de enfermedad temprana y (2) vigilancia médica: la recopilación, análisis y diseminación continuados de información relacionada con salud que pueda ser aplicada a la promoción de la salud y la prevención de efectos adversos a la salud. (Ex. 90, p. 4).

El párrafo (k) de esta regla aclara la intención de OSHA de incluir ambas actividades en un programa para identificar y evitar la enfermedad relacionada con BD.¹²

Los riesgos a la salud que se ha mostrado que están asociados con la exposición ocupacional a BD incluyen leucemia, linfoma no Hodgkins y anemia. Además, se ha observado resultados reproductores y desarrollistas adversos en los estudios toxicológicos de ratones hembras y machos. El programa de selección y vigilancia médica especificado en el párrafo (k) tiene las siguientes metas;

1. Evitar las enfermedades ocupacionales relacionadas con la exposición a BD;
2. Detectar y tratar enfermedad relacionada con BD antes de que un trabajador busque rutinariamente cuidado médico; y
3. Proveer información sobre la adecuacidad de los PELs para BD.

Aunque la mayoría de las disposiciones de selección y vigilancia médica permanecen iguales que en la propuesta, se ha hecho varios cambios. Estos cambios incluyen:

- (1) Se requiere exámenes físicos cada tres años, en vez de anualmente;
- (2) Se ha añadido un cuestionario de salud anual para los trabajadores expuestos a BD;
- (3) Se requiere un conteo de sangre completo anual, incluyendo diferencial y conteo de plaquetas (CBC):

¹² Nada en esta norma cambia el significado del término "vigilancia médica" según ha sido usado en las normas anteriores, tales como las normas de asbesto, 29 CFR 1910.1001 y 1926.110.

(4) La evaluación médica de los empleados a quienes se requiere usar respiradores, incluyendo un avalúo de la función cardiopulmonar, ya no está requerida en esta regla y los patronos son referidos a 29 CFR 1910.134:

(5) A los empleados con pasadas exposiciones a BD que cumplan con los criterios específicos debe ofrecerse participación continuada en los programas de selección y vigilancia médica;

(6) Las actividades pertinentes a la selección y vigilancia médica han sido más claramente delineadas; y

(7) La responsabilidad del programa ha sido expandido para incluir a otros profesionales de la salud licenciados, así como a médicos.

El párrafo (k)(1) especifica las circunstancias bajo las cuales los patronos deben proveer selección y vigilancia médica para los empleados expuestos a BD. Bajo el párrafo (k)(1)(i), este programa debe ser ofrecido a todo empleado con exposición a BD en concentraciones en o sobre el nivel de acción o al menos 30 días cada año. Además, debe estar disponible a aquellos empleados que tengan o puedan tener exposición a BD en o sobre los PELs en al menos 10 días al año.

Esta disposición permanece igual a la contenida en la regla propuesta. Una serie alternativa de criterios para los empleados cubiertos fue sugerida en el acuerdo conjunto laboral/industrial para la cubierta de los empleados fue sometido a OSHA por USWA y el IISRP. (Exs. 118-12; 119) Este acuerdo hubiera elevado el umbral de exposición de los empleados a concentraciones de BD a o sobre el nivel de acción por al menos 60 días al año y en o sobre los PELs por al menos 30 días al año. La revisión de OSHA del expediente no produjo evidencia de controversia para los niveles de activación según originalmente propuestos. De hecho, Shell Oil Company proveyó comentarios escritos que establecían en parte:

Esto es una definición razonable de quién deba estar cubierto, con un factor de tiempo (30 días al año), para exposiciones en o sobre el nivel de acción * * * y un factor de tiempo más corto (10 días al año) para exposición en o sobre el PEL * * * o el STEL * * * (Ex. 32-27)

Además, la designación de niveles de activación para selección y vigilancia médica en o sobre el nivel de acción por 30 días y en o sobre los PELs por 10 días al año es consistente con la pasada política de OSHA. Por ejemplo, en la reglamentación para exposición ocupacional a emisiones de hornos de coque, OSHA determinó que un período de tiempo específico es el método más efectivo y administrativamente factible de adoptar para excluir a los trabajadores con exposiciones muy limitadas, e.g., asignaciones temporeras durante períodos de vacaciones. (41 FR 46777) Al mismo tiempo, OSHA mostró preocupación porque el período de tiempo seleccionado sea suficientemente inclusor y eligió un punto límite de 30 días. (41 FR 46777) La reglamentación de exposición ocupacional a arsénico inorgánico siguió la misma política. (43 FR 19620). Subsiguientemente,

la norma de salud para exposición ocupacional a benceno y la regla propuesta para cloruro de metileno usaron los activadores de 30/10 para la inclusión en el programa de vigilancia médica. (29 CFR 1910.1028; 56 FR 57036)

Este enfoque general a la selección de los empleados para la cubierta por el programa de selección y vigilancia médica está basado, en parte, sobre la teoría de que los cánceres asociados con la exposición a BD es probable que estén relacionados con dosis. Así, los empleados expuestos por sólo unos días al año pueden estar en riesgo más bajo de desarrollar enfermedad relacionada con BD. Este enfoque permite a los patronos concentrar los valiosos recursos de selección y vigilancia médica en los empleados de mayor riesgo.

Otro cambio en la cubierta del programa de selección y vigilancia médica es la eliminación de la cubierta basada sólo sobre el uso de respirador requerido. La propuesta especificaba que todo empleado cuya exposición a BD requiera el uso de respirador, no obstante la duración de la exposición, estén cubiertos por el programa. En la regla final, los empleados que usen respirador serán parte del programa de selección médica si están sobre el nivel de acción o PELs por la cantidad de tiempo establecida en las disposiciones de selección médica (en al menos 30 días o más para el nivel de acción y en 10 o más días para los PELs). Este cambio es consistente con las recomendaciones contenidas en el acuerdo laboral gerencial y con la intención de OSHA de delinear claramente los requisitos de vigilancia médica para los empleados con exposiciones químicas específicas y aquellas que deban usar respirador, irrespectivo de los riesgos específicos. (Ex. 118-12; 29 CFR 1910.134) OSHA cree que los requisitos de selección médica para usuarios de respiradores debe ser consistente con las disposiciones contenidas en el 29 CFR 1910.134. El apoyo para este enfoque fue recibido por varios representantes industriales. (Ex. 118-11; 118-13; 118-14)

La regla propuesta también incluyó una disposición para evaluación médica de la función cardiopulmonar para todos los empleados cuyas exposiciones les requiera usar respiradores. Esta evaluación fue apoyada por el Dr. Phillip Landrigan del Mount Sinai Medical Center. El declaró que:

*** las pruebas cardiopulmonares para personas que vayan a usar respirador está muy indicado, que usar un respirador aumenta el trabajo de respirar. Es importante saber que una persona tiene suficiente capacidad cardiopulmonar para poder llevar a cabo segura y saludablemente su trabajo con el respirador puesto. (Tr. 1/15/91. p. 200)

Sin embargo, OSHA recibió varios comentarios, incluyendo algunos de Shell, CMA y el Dr. James A. Saunders, que estuvieron en desacuerdo con esta disposición. (Exs. 32-27; 112; Tr. 1/18/91, p. 1213-1214) De acuerdo con CMA:

Todos los empleados que usen respiradores no deben recibir una evaluación de función cardiopulmonar. Como en la norma de benceno, debe realizarse una prueba de función pulmonar

cada tres años en los empleados que usen respiradores por al menos 30 días al año. La función cardiopulmonar de estos empleados debe ser evaluada pero no debe requerirse una prueba específica excepto según dirigido por el médico examinador. (Ex. 112, pp. 127-128)

El testimonio del Dr. Saunders, quien testificó de parte del panel de CMA de BD, apoyó la posición de CMA sobre este asunto (Tr. 1/18/91, pp. 1213-1214) Shell ofreció la siguiente opinión:

Esta no es una definición razonable de quién deba ser evaluado. * * * Promulgar requisitos ligeramente diferentes para evaluación de usuario de respirador en diferentes normas de exposición a químicos sólo crea confusión y desuniformidad. OSHA necesita finalizar una norma de respiradores en vez de poner diferentes detalles en cada norma. * * * (Ex. 32-27, attachment II, p.3)

En la regla final, OSHA ha aclarado su posición sobre la selección y la vigilancia médica para empleados cuyas exposiciones a BD les requiera usar respirador. Las determinaciones en relación a la capacidad física de realizar el trabajo y usar equipo debe hacerse conforme al 29 CFR 1910.134. De conformidad, el párrafo (k)(4)(iii) ha sido añadido para referir a los patronos a la norma sobre protección respiratoria y el requisito de evaluación de función cardiopulmonar ha sido eliminado de la norma. También se ha recibido comentarios de apoyo a estos cambios de los representantes laborales e industriales en respuesta a la reapertura limitada del expediente de reglamentación. (Exs. 118-11; 118-13; 118-14; 118-16)

El concepto para el párrafo (k)(1)(ii) fue recomendado en el acuerdo laboral-gerencial sometido a OSHA por UAW y el IISRP. Requiere que los patronos continúen la selección y vigilancia médicas para los empleados después de haber sido transferidos a un trabajo sin exposición potencial a BD cuando sus historiales de trabajo cumplen con los criterios especificados. (Ex. 118-12) Estos criterios son: (1) Exposición en o sobre el límite TWA de ocho horas o STEL en 30 días o más al año por 10 o más años; (2) exposición en o sobre el nivel de acción por 60 días al año por 10 o más años; o (3) exposición sobre 10 ppm por 30 días o más en cualquier año pasado. (Ex. 118-12) Esto también incluiría a los empleados que se transfieran a trabajos de baja exposición a BD, siempre que sus historiales de trabajo cumplan con los criterios especificados. OSHA da la bienvenida a esta nueva disposición en la regla final debido a la protección adicional que ofrece a los trabajadores con historial de exposición ocupacional a BD. Los períodos de latencia relativamente cortos asociados con la enfermedad relacionada con BD, que alcanza de 4-9 años a 15-20 años, provee una razón de apoyo para esta disposición.

Las objeciones a esta disposición fueron hechas por Texas Petrochemicals Corporation y Hampshire Chemical Corporation sobre las bases de las mediciones y archivo de datos no confiables del pasado. (Exs. 118-6; 118-8) La Air Transport Association objetó a esta disposición sobre el terreno de que incluir a "empleados cuya exposición pasada fuera durante un período de 10 años parece extrema." (Ex. 118-18B) En vez, ellos sugirieron "un período de 5 a 3 años como criterio de selección." En respuesta a estas preocupaciones, OSHA cree que la evidencia epidemiológica sugiere que estos trabajadores pueden estar en riesgo aumentado de enfermedad relacionada con BD. Esta disposición reduce la cubierta de los trabajadores previamente expuestos a aquellos con el mayor riesgo. Es la

opinión de OSHA que este enfoque yerra del lado de la cautela para este grupo de trabajadores. El apoyo para este requisito, junto con las disposiciones del párrafo (k)(1)(i), fue ofrecido por CMA en su declaración de que "esta norma de elegibilidad es apropiada para el programa de vigilancia médica y protegerá efectivamente a los empleados que no estén en riesgo." (Ex. 118-13) OSHA opina que, cuando se toma en conjunto con la acuerdo laboral-gerencial entero, el requisito de incluir a los empleados con exposición histórica a BD será protector para los empleados de alto riesgo y proveerá datos valiosos para la porción de vigilancia médica de esta sección, párrafo (k)(8)(j).

El párrafo (k)(1)(iii) requiere que la cubierta en el programa de selección y vigilancia médica debe ser extendido a cada empleado expuesto a BD siguiente a una situación de emergencia, no empece las concentraciones aerosuspendidas de BD normalmente presentes en el lugar de trabajo. Donde cantidades muy grandes de BD sean mantenidas en sistemas sellados, la exposición de rutina puede ser virtualmente cero. Sin embargo, la falla de sistema pudiera resultar en exposiciones catastróficas. Así, los patronos que hayan identificado operaciones donde haya potencial para una emergencia que envuelva BD debe tomar la acción necesaria para implantar un plan de emergencia, según requerido en el 29 CFR 1910.38. Además, los patronos deben asegurar que haya cuidado médico de emergencia disponible para los empleados expuestos y de que tal cuidado sea ofrecido por médicos u otros profesionales del cuidado de la salud licenciados con conocimiento de la toxicidad crónica y aguda del BD.

El párrafo (k)(2) discute la administración de programa. Específicamente, esta disposición requiere que el programa de selección y vigilancia médica sea provisto sin costo al empleado, sin pérdida de paga y a un tiempo y lugar razonables. Es la opinión de OSHA que esta disposición es necesaria para alentar a la participación de los empleados. Este mismo requisito está contenido en la propuesta. Más aún, es consistente con otras normas de salud de OSHA, así como con las disposiciones contenidas en la Ley OSH.

Además, el párrafo (k)(2)(ii) requiere que todos los exámenes físicos, procedimientos médicos y cuestionarios de salud sean administrados por "un médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado", definido como un individuo cuyo alcance de práctica legal permitido (i.e., licencia, registro o certificación), le permite proveer independientemente o delegársele la responsabilidad de proveer algunos o todos los servicios del cuidado de la salud requeridos por el párrafo (k) de esta sección. La propuesta requería que todos los procedimientos médicos sean realizados por o bajo la supervisión de un médico licenciado.

Sin embargo, OSHA ha considerado por largo tiempo el asunto de si, y cómo especificar los profesionales particulares que hayan de realizar la vigilancia médica en todas sus normas. La Agencia ha determinado que otros profesionales que no estén licenciados bajo las leyes estatales para proveer selección y vigilancia médica también serían proveedores apropiados de tales servicios para propósitos de la norma de BD. La Agencia reconoce que el personal capaz de proveer la selección y vigilancia médica requeridas puede variar de estado en estado dependiendo de las leyes de licenciatura del estado. Bajo la regla final, un patrono, después de familiarizarse con las leyes estatales que demarcan el alcance de práctica para varios profesionales del cuidado de la salud

licenciados, tiene la flexibilidad de retener los servicios de una variedad de profesionales del cuidado de la salud licenciados, reduciendo así potencialmente los costos y los inconvenientes para el patrono y aliviando las cargas de cumplimiento.

En el futuro, OSHA puede intentar, con la cooperación de las partes interesadas, especificar qué profesionales del cuidado de la salud son los más apropiados para realizar cada uno de una variedad de servicios diagnósticos, terapéuticos, médicos gerenciales y otros. El enfoque más genérico contenido en esta norma señala, sin embargo, la creencia de OSHA de que los empleados deban tener acceso a, y que los patronos deban retener, donde sea factible, aquellos profesionales con el mayor nivel de pericia al discriminar entre los problemas médicos asociados con la exposición ocupacional o ambiental y aquellos asociados con las condiciones orgánicas no se relacionadas con exposición. Aunque el número limitado de médicos ocupacionales y enfermeras de la salud ocupacional disponibles para realizar estos servicios está aumentando, tal peritaje no correlaciona necesariamente con cualquier credencial particular.

El requisito de administración de programa final, párrafo (k)(2)(iii), es para todas las pruebas de laboratorio a ser conducidas por un laboratorio acreditado. Esta disposición es consistente con otras normas de la salud, incluyendo benceno (29 CFR 1910.1028), patógenos hematotransmitidos (29 CFR 1910.1030), y plomo (29 CFR 1910.1025). Más aún OSHA cree que este requisito es un elemento necesario para el control de calidad en el programa de selección y vigilancia médica.

La frecuencia requerida de las actividades de selección está mostrada en el párrafo (k)(3). Para cada empleado cubierto bajo los párrafos (k)(1)(i)-(ii), se requiere un cuestionario de salud y un CBC cada año. Además, debe proveerse los exámenes médicos a intervalos específicos: (1) Una evaluación física inicial si han transcurrido doce meses o más desde el último examen médico conducido como parte de un programa de selección médica para exposición a BD; (2) Un examen precolocación antes de asumir los deberes el empleado en un trabajo con exposición a BD; (3) cada tres años después del examen físico precolocación o colocación inicial; (4) a discreción del médico u otros profesional de la salud licenciado; (5) un examen de terminación de exposición al tiempo de la reasignación del empleado a un área donde la exposición a BD esté bajo el nivel de acción, si el historial de pasadas exposiciones del empleado no cumple con los criterios del párrafo (k)(1)(ii) para participación continuada en el programa y si han transcurrido doce meses o más desde el último examen físico; y (6) al terminarse el empleo, si han transcurrido doce meses o más desde el último examen físico.

Hay varias diferencias entre la regla final y la propuesta en relación al tipo y la frecuencia de las actividades de selección médica. Primero, el examen médico inicial provisto bajo esta sección debe ser provisto sólo "si han transcurrido doce meses o más desde el último examen médico conducido como parte de un programa de selección médica para exposición a BD." Esta adición al lenguaje de la propuesta fue hecho para evitar los exámenes físicos extra innecesarios cuando la porción de de selección y vigilancia médica de la regla final entre en vigor. Es la opinión de OSHA que, si un empleado ha recibido un examen físico como parte de un programa de selección médica para BD dentro del pasado año, un examen físico repetido conducido sólo para coincidir con la promulgación de esta regla sería innecesario y costoso al patrono y cargoso para el empleado. Sin embargo, la

evaluación de los datos para el grupo entero de trabajadores expuestos a BD aún sería necesario que se hiciera para cumplir con la porción de vigilancia de este párrafo.

Segundo, el requisito de evaluaciones precolocación ha sido cambiado de "antes del tiempo de la asignación inicial del empleado" a "antes de que el empleado asuma los deberes". Este cambio refleja los comentarios recibidos de Shell, los cuales declararon:

* * * antes del tiempo de la asignación inicial no es efectivo. OSHA debe hacer claro que lo que quiere decir es que al tiempo de la asignación inicial o transferencia a un trabajo que cumpla con los criterios de entrada y preferiblemente antes de la asunción de los deberes en tal asignación. (Ex. 32-27, attachment II, p. 4)

OSHA está de acuerdo con que el fraseo refleja más claramente la intención detrás de este requisito para los exámenes precolocación. Tales exámenes tienen la intención de evaluar la capacidad del empleado de trabajar en una manera segura y saludable en un ambiente de trabajo específico; además, establecen una línea de base de información contra la cual los futuros cambios en el status de salud pueden ser confrontados.

Tercero, la frecuencia de los exámenes físicos ha sido cambiada de una vez al año a cada tres años siguiente al examen inicial o de precolocación. Se recibió varios comentarios que discutían la frecuencia de estos exámenes. Por ejemplo, CMA ofreció la opinión de que "requerir un examen físico completo cada año no es razonable y es excesivamente oneroso." (Ex. 112, p. 131) El Dr. Saunders, testificando de parte del panel de BD de CMA, también objetó a los exámenes físicos anuales, declarando que son "irrazonables y dispendiosos de los recursos médicos limitados." (Tr. 1/18/91, p. 1210) OSHA está de acuerdo en que un examen físico anual no es la actividad más efectiva de selección médica para detectar enfermedad relacionada con BD, y así ha cambiado este requisito. Sin embargo, OSHA no está de acuerdo con CMA en que los exámenes físicos deben ser provistos "donde estén ameritados por síntomas de efectos adversos a la salud que pudieran estar relacionados con la exposición a butadieno." (Ex. 112, p. 127) Tal enfoque ignoraría los principios de la selección y vigilancia médica, i.e., la identificación temprana de la enfermedad antes de que se buscara cuidado médico rutinariamente. Más recientemente, se ha expresado apoyo para los representantes del trabajo y la industria para esta agenda de frecuencia. (Exs. 118-12; 118-13)

Cuarto, bajo la regla final, los empleados cubiertos por el programa de selección y vigilancia médica debe ser ofrecerse un cuestionario de salud y CBC anual. Es la opinión de OSHA que estas actividades de evaluación médica serán efectivas en detectar señales y síntomas de enfermedad relacionada con BD que ocurra en el intervalo entre exámenes físicos. Más aún, permiten mayor eficacia en la utilización de los recursos médicos. El apoyo a este enfoque de la selección médica se ha mostrado en el acuerdo laboral-gerencial sometido a OSHA. (Ex. 118-12; 118-13)

Quinto, para permitir la aplicación del juicio profesional en el cuidado de los empleados expuestos a BD, los exámenes médicos han de ser provistos a discreción del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado que revise los cuestionarios de salud y los exámenes de sangre anuales. Esta disposición no sólo crea un mecanismo para respuesta inmediata a respuestas anormales en los

cuestionarios o resultados de laboratorio, pero provee flexibilidad eliminando el requisito de exámenes físicos innecesarios y requerir exámenes físicos cuando estén indicados.

La sexta diferencia entre la NPRM y la regla final pertinente a la frecuencia de los exámenes físicos concierne a aquellos que ocurren al terminar el empleo o al tiempo de la reasignación a un área donde la exposición a BD esté bajo el nivel de acción, si el empleado no ha estado expuesto sobre el nivel de acción o los PELs para el período de tiempo requisito y si ha pasado 12 meses o más desde el último examen médico. El NPRM requería un examen de terminación "si han pasado tres meses o más desde el último examen médico anual." La regla final extiende este intervalo de tiempo a un lapso de un año o más.

La frecuencia de las evaluaciones médicas para los empleados expuestos a BD siguiente a una situación de emergencia está especificado en el párrafo (k)(3)(ii). La selección médica en esta situación se requiere que sea conducida tan rápidamente como sea posible, pero no más tarde de 48 horas después del evento. Este requisito está apoyado en parte por el acuerdo laboral-gerencial que recomendó que estas evaluaciones médicas sean "realizadas tan rápidamente como sea posible." (Ex. 118-12, p. 16) OSHA ha añadido la estipulación "pero no más tarde de 48 horas después de la exposición" para garantizar que se obtenga un CBC de línea de base dentro de ese período de tiempo. Una lectura de línea de base de CBC precisa es vital para comparación con valores de CBC subsiguientes para detectar desviaciones significativas de lo normal.

Finalmente, el párrafo (k)(3)(iii) discute las evaluaciones médicas para los empleados que deban usar un respirador refiriendo a los patronos al 29 CFR 1910.134. Este cambio de la NPRM es consistente con los comentarios recibidos de Shell.

* * * La evaluación médica del usuario de respirador debe tener alguna uniformidad, no obstante la exposición. Promulgar requisitos ligeramente diferentes para la evaluación de los usuarios de respirador en diferentes normas de exposición a químicos sólo crea confusión y no uniformidad. OSHA necesita finalizar una norma de respiradores en vez de poner diferentes detalles en cada norma, * * * (Ex. 32-27, attachment II. p.3)

Este enfoque aclara además la intención de OSHA de distinguir entre asuntos relacionados a la salud de los empleados que usen respiradores y aquellos que estén expuestos a BD. El apoyo para la separación de estos asuntos fue provisto por los representantes de la industria y el trabajo. (Ex. 118-12; 118-13; 118-11; 118-14; 119)

El párrafo (k)(4) cubre el contenido requerido de la selección médica. Uno de los componentes requeridos es un historial ocupacional y de salud comprehensivo que sea actualizado anualmente. Este historial debe poner énfasis particular sobre los sistemas hematopoyéticos y reticuloendotelial, incluyendo la exposición a químicos, además de BD, que pudieran tener un efecto adverso sobre estos sistemas, la presencia de señales y síntomas que pudieran estar relacionados a desórdenes de estos sistemas, y cualquier otra información que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado determine que sea necesario. OSHA ha restablecido que la intención del enfoque del historial ocupacional y de salud de reflejar más claramente el conocimiento actual de la epidemiología

del BD. Aunque OSHA no está especificando el formato del cuestionario, las muestras provistas en el Apéndice F indican que la información mínima debe ser obtenida a través del uso de cualquier cuestionario para cumplir con los requisitos de este párrafo.

Un historial ocupacional y de salud completo es parte de una evaluación médica detallada. Más específicamente, sin embargo, para los trabajadores que estén expuestos a BD, este historial tiene varias metas dirigidas. Primero, el historial inicial puede identificar a los trabajadores que estén potencialmente en riesgo aumentado de efectos adversos a la salud debido a la exposición a BD. Por ejemplo, según sugerido por el Dr. William Halperin de NIOSH en un contraexamen, "puede ser razonable aconsejar a los trabajadores con un historial previo de leucemia y linfoma evitar la exposición a (BD) * * * " (Tr. 1/17/91, p. 705) Los factores de riesgos personales, tales como anormalidades hematológicas existentes, que coloquen al trabajador en riesgo aumentado de enfermedad relacionada con BD, también pueden ser identificados mediante el historial de salud. Además, la predisposición a linfomas está asociada con síndromes de deficiencias de inmunidad.

Segundo, el historial ocupacional y de salud actualizado tendrá un efecto de adiestramiento sobre los trabajadores educándolos sobre los efectos adversos a la salud potenciales debidos a la exposición a BD. Con el tiempo, OSHA cree que los trabajadores informados tendrán mayor probabilidad de buscar atención médica para los señales y síntomas que puedan estar asociados con la exposición a BD. Tercero, el historial inicial proveerá una línea de base crítica del estado de salud contra el cual pueden compararse los cambios. Finalmente, el cuestionario de salud también pudiera sugerir al médico o al profesional de la salud licenciado pruebas o procedimientos médicos adicionales que pudiera ser prudente ofrecer al empleado.

Otro componente requerido de la selección médica para BD es un examen físico completo, con énfasis especial sobre el bazo, hígado, nódulos linfáticos y piel. El examen médico para empleados expuestos a BD provee una oportunidad para la observación directa y palpación de órganos blanco tales como nódulos linfáticos, hígado y bazo. Específicamente, el médico estaría buscando señales de linfadenopatía (nódulos linfáticos recrecidos), esplenomegalia (bazo recrecido), o hepatomegalia (hígado recrecido). Aunque la linfadenopatía no es específica del linfoma o leucemia, el examen médico provee la oportunidad de detectar este hallazgo antes de que los síntomas se desarrollen. Esta razón fue rechazada por el Dr. Saunders en su testimonio. (Tr. 1/18/91, p. 1211-1212) Sin embargo, de acuerdo con el Dr. Halperin de NIOSH, "algunos individuos pueden beneficiarse de recibir tratamiento en este punto temprano en el curso de su enfermedad." (Ex. 90, p.5) El Dr. Dennis D. Weisemburger, un perito de OSHA, también ofreció testimonio que apoyaba esta base para examen físico periódico de los empleados expuestos a BD. (Tr. 1/16/91, pp. 275-276)

La actividad final requerida de la selección médica es un conteo de sangre completo (CBC). Un CBC consiste en un conteo de células blancas (WBC), hematocritos, hemoglobina, conteo diferencial de células blancas, conteo de plaquetas, conteo de células rojas (RBC) y morfología de células rojas y blancas. (Ex. 23-55) Es un importante componente del programa de selección médica porque la leucemia aguda puede en algunos casos ser diagnosticada con la ayuda de un CBC antes de que comiencen los síntomas. Además, el CBC es una prueba efectiva para la detección de

anemia, que pudiera resultar de la exposición a BD. (Tr. 1/17/91, p. 784)

La evidencia animal sugiere que el BD afecta a la médula ósea, resultando en anemia. En ratones, la inhalación de BD a 1,250 ppm, resultó en una disminución en eritrocitos circulantes, hemoglobina y eritrocitos totales, aumento en volumen corpuscular medio y leucopenia (disminución en el contejo de células blancas), debido principalmente a la disminución en neutrofilos segmentados (Ex. 23-12). Estos hallazgos son consistentes con un diagnóstico de anemia megaloblástica, sugiriendo que un CBC con un contejo de leucocitos pudiera resultar en información sobre la exposición a BD.

Además, los cambios en nivel de hemoglobina, contejo de trombocitos (plaquetas) y contejo de leucocitos ocurre en presencia de leucemia. Sin embargo, la detección de leucemia en la fase preclínica, i.e., antes del comienzo de los síntomas, puede no llevar a resultados de tratamiento mejorados. El valor de la detección temprana de la enfermedad, en este caso, es que provee la oportunidad de terminar la exposición potencial a BD. Un empleado que ya tenga anomalías hematológicas debidas a leucemia debiera evitar la exposición a BD y cualquier otro químico que pudiera acelerar o empeorar las citopenias y disfunción de las células sanguíneas.

La anomalía en los contejos de sangre se halla sólo en 37% de los pacientes con infiltración de la médula ósea. La correlación entre los contejos de sangre periferal y el envolvimiento de la médula por linfoma es pobre. Sin embargo, el examen del frote periferal de pacientes con linfomas no-Hodgkins puede resultar en evidencia de células malignas en alrededor de 15% de los pacientes (Ex. 23-52, p. 1,357).

Un CBC también puede ser una herramienta de selección valiosa para desórdenes distintos de leucemia y linfoma. Conforme al testimonio ofrecido por el perito de OSHA, Dr. Dennis Weisenburger:

* * * la ocurrencia de otras enfermedades de la sangre y los órganos que forman sangre también debieran ser críticamente examinados en los trabajadores con exposición a BD, particularmente citopenias, fallas de la médula ósea, anemia aplástica y síndromes mielodisplásicos (pre-leucémicos), que también han estado asociados con otros agentes químicos. (Ex. 39, p. 11)

Debido a que el período de latencia para el desarrollo de desórdenes linfohematopoyéticos y cánceres es relativamente corto, e.g., la muerte por leucemia puede ocurrir tan pronto como 3-4 años después de la exposición inicial, un CBC realizado anualmente es razonable y prudente. (Ex. 39, p. 9)

La combinación de un CBC anual y un examen físico cada tres años balancea la necesidad de diagnosticar leucemia (CBC) y linfomas (exámenes físicos) en una etapa temprana y el número limitado de casos con probabilidad de ser identificados mediante el programa de selección. OSHA cree que esperar porque los casos sensibles sean identificados colocaría a los empleados en riesgo de enfermedad crónica relacionada con BD, tal como leucemias y linfomas. Cuanto más rápidamente sean reconocidas tales enfermedades, más pronto pueden instituirse las modificaciones al lugar de trabajo para proteger la salud de los otros empleados. Un CBC anual, además de un cuestionario de salud, es un medio eficiente de usar los recursos de selección para detectar leucemia temprana o anemia en individuos, mientras que simultáneamente proveen datos que pueden ser usados para proteger a toda la población de los empleados expuestos. Una estrategia de selección médica que incluya un CBC anual y un cuestionario de salud con exámenes físicos provistos cada tres años ha recibido el apoyo de los representantes laborales y de la industria. (Ex. 118-12; 118-13)

Para permitir las diferencias individuales entre los empleados cubiertos, así como el juicio profesional, se hace provisión para la inclusión de cualesquiera otras pruebas que el médico examinador u otro profesional de la salud licenciado considere necesario. Este requisito está provisto para garantizar que la flexibilidad adecuada sea incorporada a la norma, de modo que cualquier enfermedad ocupacional debida a exposición a BD sea adecuadamente diagnosticada y tratada. Más aún, esta disposición es consistente con las normas de salud previamente promulgadas.

Los requisitos de selección médica para los empleados expuestos a BD en una situación de emergencia enfocan sobre los efectos agudos de la exposición a BD. Estos efectos incluyen: Irritación de los ojos, nariz, garganta, pulmones o piel; visión empañada; tos; mareos; náusea y jaqueca. Como mínimo, los componentes de selección médica requeridos incluyen: Un CBC dentro de las 48 horas de la exposición y luego mensualmente por tres meses y un examen físico si el empleado informa síntomas relacionados con los efectos agudos. La participación de los empleados en el programa de selección y vigilancia médica, subsiguiente a una exposición a BD debida a una situación de emergencia, no necesita continuar por la duración del empleo. Esta limitación sobre la inclusión del empleado después de la exposición de una exposición de emergencia está apoyada en los comentarios recibidos de Shell. (Ex. 32-27, Att. II, pp. 3-4)

Sin embargo, para acomodar el manejo de casos individuales, la participación continuada de los empleados en el programa de selección y vigilancia médica, más allá de los requisitos mínimos, se deja a la discreción del médico o a otro profesional del cuidado de la salud.

Además, el marco de tiempo para la recolección de los especímenes de sangre ha sido extendido de inmediatamente después de la emergencia a "dentro de 48 horas de la exposición y mensualmente por tres meses." Nuevamente, el apoyo para este enfoque fue provisto por Shell:

"Inmediatamente" después de toda emergencia puede no ser posible o aún razonable. Sugerimos "tan pronto como sea posible" después de una *exposición significativa* debido a un caso de emergencia y al menos dentro de 48 horas. * * * (Ex. 32-27, attachment II, p. 4)

El apoyo adicional para esta estrategia de selección médica siguiente a una situación de emergencia fue provista por el Dr. William Halperin, de NIOSH:

La duración de la vida de una célula roja es aproximadamente 120 días. Así, los resultados de un examen médico poco después de una alta exposición pueden ser normales a pesar de la capacidad productora de células severamente comprometida. Si una exposición es lo suficientemente alta para ameritar un examen médico, entonces sería razonable obtener un examen hematológico de línea de base al tiempo de la exposición, seguido por exámenes subsiguientes a los 30, 60 y 90 días. (Ex. 90)

Se requiere de un examen médico sólo si el empleado informa síntomas relacionados a los efectos agudos después de la exposición a BD en una situación de emergencia. Los comentarios sometidos por Shell apoyan la idea de que no toda exposición es una situación de emergencia que necesite de un examen físico. (Ex. 32-27, attachment II, p. 4) Es la opinión de OSHA de que este enfoque provee flexibilidad, según sugerido por el Dr. Saunders. (Tr. 1/18/91, p. 1214-1213)

Contrario a la sugerencia por CMA, no deja la necesidad y frecuencia de los exámenes médicos siguientes a una situación de emergencia completamente al juicio del médico. (Ex. 112, p. 128) Así, OSHA cree la regla final adopta un enfoque moderado, aunque protector, para los requisitos de evaluación médica de los empleados expuestos a BD en una situación de emergencia.

El párrafo (k)(5) trata las evaluaciones y referidos médicos adicionales. Siempre que los resultados de selección médica indiquen anormalidades de los sistemas hematopoyético y reticuloendotelial, para las cuales la causa no sea prestamente aparente al profesional del cuidado de la salud, el empleado deberá ser referido a un especialista apropiado, e.g., hematólogo, para evaluación subsiguiente. El contenido de la evaluación se deja al juicio profesional al cual sea referido el empleado. Esta disposición es esencial para garantizar que los empleados reciban pronto diagnóstico en la etapa más temprana posible, cuando el tratamiento tiene la mayor probabilidad de ser efectivo.

En el NPRM, el párrafo sobre los exámenes y referidos adicionales contenían una disposición para el contenido de los exámenes o consultas médicos para incluir "la evaluación de la fertilidad y otras pruebas, si es requerido por el empleado y considerado apropiado por el médico." (55 FR 32736 at 32806) Después de la evaluación de todos los factores presentados en la reglamentación, la Agencia ha eliminado la disposición de las pruebas de fertilidad de la regla final. Sin embargo, dadas las observaciones en los animales experimentales, el programa de selección y vigilancia médica provistos por el patrono deben tratar los problemas reproductores y de desarrollo potenciales de los trabajadores expuestos a BD. (Se refiere al lector a la sección de efectos a la salud de este preámbulo). Los cuestionarios de ejemplo provistos en el Apéndice F incluye ejemplos de preguntas que tratan las preocupaciones de salud de reproducción y desarrollo.

La información que el patrono deba proveer al médico examinador u otro proveedor del cuidado de la salud licenciado está listada en el párrafo (k)(6). Específicamente, la información incluye: (1) Una copia de la norma de BD; (2) una descripción de los deberes del empleado según se

relacionan con la exposición a BD; (3) el nivel actual o representativo de exposición a BD; (4) una descripción del equipo de protección personal pertinente; y (5) información de evaluaciones médicas previas relacionadas con el empleo que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado de otro modo pueda no tener disponible. El propósito de este requisito es proveer la información necesaria para que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado tome una determinación informada en relación a si el empleado pueda estar en riesgo mayor de exposición a BD.

El párrafo (k)(7) requiere que los patronos garanticen que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado produzca una opinión escrita de los resultados de la evaluación y provea una copia al patrono y al empleado dentro de los 15 días laborables de la evaluación médica. OSHA rechazó la sugerencia de Shell de extender el tiempo para la provisión de la opinión escrita al empleado de 15 días a 30. (Ex. 32-27) En la opinión de OSHA, 30 días es una espera demasiado larga para informar a los empleados de los resultados de la evaluación médica. Sin embargo, OSHA está de acuerdo con la recomendación hecha en el acuerdo laboral-gerencial de especificar "días laborables." (Ex. 118-12, p. 18) Es la opinión de OSHA que esta recomendación no impacta adversamente la salud de los empleados en el programa de selección y vigilancia médica, sino que provee un marco de tiempo más práctico para la comunicación de esta información.

La opinión escrita debe contener los resultados de la evaluación médica que sean pertinentes a la exposición a BD, una opinión concerniente a si el empleado tiene algunas condiciones médicas detectadas que pudieran colocar la salud del empleado en riesgo mayor de daño material debido a la exposición a BD, y cualesquiera limitaciones recomendadas sobre la exposición del empleado a BD. Esta opinión debe ser desarrollada considerando una comparación de todos los resultados de la evaluación médica disponibles para la exposición ocupacional a BD. OSHA recomienda que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado use un flujograma para representar los cambios temporeros en el CBC. La ocurrencia de los cambios temporeros en índices de CBC, aún si los resultados actuales permanecen dentro de los límites normales, debe ser considerada al evaluar el riesgo de daño material a la salud, así como la opinión médica general.

Además, la opinión escrita debe incluir una declaración de que el empleado ha sido informado de los resultados de la evaluación médica y cualesquiera condiciones resultantes de la exposición a BD que requiera explicación o tratamiento adicional. La opinión escrita no deberá contener información alguna que no esté relacionada a la capacidad del empleado a trabajar con BD. Al emitir esta opinión, el médico u otro profesional de la salud licenciado debe basarse sobre los resultados obtenidos de la evaluación médica. Esta disposición no niega la obligación ética del médico u otro profesional del cuidado de la salud de transmitir cualquier otro hallazgo adverso directamente al empleado.

Los requisitos de vigilancia médica están especificados en el párrafo (k)(8). Esta disposición requiere que el patrono garantice la revisión periódica de la información obtenida de las actividades del programa de selección médica para determinar si la salud de la población está

adversamente afectada por la exposición a BD. Este requisito tiene la intención de aclarar la política que OSHA ha observado por largo tiempo de que los datos individuales recogidos durante actividades de selección médica deben ser examinados en el agregado, con la información personal removida, de modo que las tendencias o patrones de población puedan ser observados y apropiadamente manejados. Esta disposición de vigilancia médica no requiere que los patronos conduzcan estudios epidemiológicos u otro tipo de estudios de investigación, aunque tales estudios ciertamente no están excluidos.

OSHA opina que esta revisión de información proveerá a los patronos de evidencia suplementaria de la efectividad de sus estrategias de control de exposición. Las obligaciones de los patronos en relación a la vigilancia médica pueden estar limitadas a una determinación de que todos los resultados de evaluación médica están dentro de los límites normales y que no ha ocurrido cambios temporeros en estos resultados. Sin embargo, de identificarse un patrón de hallazgos anormales, el patrono puede tener la oportunidad de la prevención primaria de la enfermedad relacionada con BD. La información aprendida de las actividades de vigilancia médica debe ser diseminada a los empleados cubiertos por la disposición de selección y vigilancia médica, según definido en el párrafo (k)(1).

L. Comunicación de Riesgos

Los requisitos para comunicación de riesgos han sido movidos del párrafo (j), redesignados y promulgado como párrafo (l) de la regla final. El párrafo que discute la comunicación de riesgos en la regla final de BD es consistente con los requisitos de la Norma de Comunicación de Riesgos de OSHA (HCS). La HCS requiere a todos los patronos proveer información concerniente a los riesgos de los químicos del lugar de trabajo a sus empleados. La tramitación de información de riesgo a los empleados ha de alcanzarse mediante medios tales como etiquetado de envases y otras formas de advertencia, hojas de información de seguridad de materiales y adiestramiento de empleados.

Letreros y Etiquetas

Ya que la HCS tiene "la intención de evaluar el riesgo potencial de químicos y comunicar información concerniente a los riesgos y la información concerniente a los riesgos y las medidas de protección apropiadas a los empleados," OSHA está incluyendo el párrafo (l)(1) sólo para referenciar los requisitos de HCS para etiquetas y hojas de información de seguridad de materiales. Los patronos que ya hayan cumplido con sus requisitos de la HSC, no tendrán deberes adicionales con relación a las etiquetas y MSDSs bajo la regla de BD.

Las señales y advertencias para BD que OSHA propuso en 1990 han sido eliminados de la regla final en respuesta a la recomendación de varios comentaristas, incluyendo el grupo industrial/laboral, que sugirió que no se necesitaba requisitos más allá de los ya listados en la HCS. (Tr. 1/18/91, p.1169; Tr. 1/22/91, pp. 1348-1249; Ex. 112, 32-17, 32-19, 32-22, 32-27, 108 , 118-12A) Por lo tanto, la regla final hace referencia a la HCS.

Información y Adiestramiento a los Empleados

OSHA también hace referencia a la HCS para información y adiestramiento a los empleados, pero está especificando disposiciones adicionales aplicables cuando las exposiciones de los empleados con probabilidad excedan al nivel de acción o STEL. El párrafo (1)(2) reitera que el adiestramiento debe ser ofrecido a los empleados de acuerdo con la HCS y contiene varias disposiciones que aplican cuando se excede a los límites de exposición. El primero de estos es el requisito de que debe instituirse un programa de adiestramiento y que la participación del empleado en ello esté garantizada por el patrono (párrafo (1)(2)(i)).

OSHA cree que el adiestramiento no es un proceso pasivo. La información provista a los empleados en el adiestramiento requiere su comprensión del material y el uso subsiguiente de lo que hayan aprendido mientras llevan a cabo sus deberes en el lugar de trabajo. Hay muchas maneras diferentes de realizar el adiestramiento efectivamente, pero no puede ser una transferencia mecánica de información, tal como dar a alguien un documento escrito. Las guías voluntarias de OSHA, las cuales se hallan en la publicación Num. 2252 de OSHA, están disponibles para proveer a los patronos de guía adicional al establecer e implantar un programa de empleados apropiado. Un programa de adiestramiento efectivo es un componente crítico de cualquier programa de seguridad y salud en el lugar de trabajo. Los trabajadores que estén bien informados y dedicados a las medidas de protección establecidas por el patrono jugarán un papel muy importante en la prevención de los efectos adversos a la salud. El adiestramiento inefectivo no servirá al propósito de hacer a los trabajadores completamente participantes en el programa y la probabilidad de un programa de seguridad y salud en ausencia de una fuerza de trabajo efectivamente adiestrada es remota.

OSHA espera que los patronos garanticen que la información y adiestramiento sean efectivos. Aunque no está específicamente requerido en la norma, cualquier buen programa de adiestramiento debe incluir un componente de evaluación para ayudar a asegurar la efectividad. Las guías de adiestramiento voluntarias previamente recomendadas pueden proveer guía adicional en este respecto.

El párrafo (1)(2)(ii) requiere a los patronos proveer la información y adiestramiento requeridos antes de, o al tiempo de la asignación inicial para trabajar con BD. Este párrafo también requiere que tal adiestramiento sea repetido anualmente cuando los empleados estén expuestos sobre el nivel de acción o STEL ((1)(2)(iii)). OSHA señala que el adiestramiento anual para los trabajadores

expuestos sobre un nivel de acción también está requerido en otras normas e.g., benceno (29 CFR 1910.1028), asbesto (29 CFR 1910.1001), cadmio (29 CFR 1910.1027), formaldehído (29 CFR 1910.1048).

CMA pidió que OSHA corrija la regla final para requerir adiestramiento anual sólo cuando el empleado está asignado a un trabajo donde el potencial de exposición esté sobre el nivel de acción o STEL. OSHA ha incluido esta disposición en el párrafo (1)(2)(iii). (Ex. 112, p. 116) OSHA señala, sin embargo, que los empleados potencialmente expuestos a BD deben recibir adiestramiento al menos una vez, según dispuesto por la HCS. Aquellos empleados cuyas tareas los coloquen en riesgo de exposición más alta (sobre el nivel de acción o el STEL), necesitan adiestramiento al menos anualmente para revisar la naturaleza de los riesgos de la exposición a BD y los métodos usados para minimizar la exposición y para mantener una alerta continuada de los peligros potenciales asociados con la exposición.

En su submisión, CMA también pidió que OSHA especifique en la regla final que donde la norma de BD no aplique debido a que se use datos objetivos para eximir a un material o proceso de la norma, los requisitos de comunicación de riesgos vendrían de la HCS. (Ex. 112, p. 178) OSHA no cree que sea necesario y que pudiera llevar a mayor confusión. Claramente, la exención de la norma de BD no implica exención de la HCS.

OSHA señala que los materiales que contengan menos de 0.1% de BD están exentos de la norma de BD, a menos que haya evidencia que indique que el nivel de acción o el STEL pueda razonablemente esperarse que no van a ser excedidos durante el trabajo. De otra forma, la HCS no contiene exención de las disposiciones de información y adiestramiento a los empleados para material que contenga menos de 0.1% de un carcinógeno (BD).

El párrafo (1)(2)(iv) indica que los patronos deben garantizar que la información y adiestramiento sean presentados en manera que sea comprensible a los empleados y lista los tópicos que debieran estar incluidos en el programa de adiestramiento.

El acuerdo laboral/industrial recomendó la eliminación de el requisito propuesto de que: "El programa de adiestramiento deberá ser conducido de manera que el empleado sea capaz de comprender." (Ex. 118-12A) No se ofreció explicación para esta sugerencia en las submisiones al expediente. OSHA cree es esencial que el adiestramiento sea comprendido por los empleados. Así, OSHA no ha eliminado el requisito de la norma.

El párrafo (1)(2)(iv) también trata los ítems sobre los cuales han de ser adiestrados e incluye adiestramiento en relación a medidas específicas que los empleados pueden tomar para protegerse de los efectos de la exposición a BD. Los párrafos (1)(2)(iv)(A) al (F) establecen los tópicos básicos a ser cubiertos durante el requisito de programa de adiestramiento. CMA pidió que OSHA elimine la mayor parte de los tópicos de la lista de adiestramiento. (Ex. 112, p. 177) CMA pensó que las disposiciones de la HCS eran adecuadas. Sin embargo, el grupo laboral/industrial no hizo una recomendación similar y la regla final contiene guías básicas para que los patronos

establezcan un programa de adiestramiento en relación a qué temas deban ser incluidos. OSHA cree que estos requisitos están basados sobre la HCS y proveen información específica para BD necesaria a los empleados para reducir la exposición a BD y así evitar que ocurran efectos adversos a la salud.

A recomendación del grupo laboral/industrial, OSHA ha consolidado algunos tópicos de adiestramiento y los ha hecho más concisos y claros. (Ex. 118-12A) El grupo laboral/industrial recomendó la eliminación del párrafo propuesto (k)(4)(iii)(D), que establecía que el adiestramiento debiera cubrir:

La medida que los empleados puedan tomar para protegerse de la exposición a BD, incluyendo una revisión de sus hábitos, tales como fumar e higiene personal y procedimientos específicos que el patrono haya implantado para proteger a los empleados de exposición a BD tal como prácticas de trabajo apropiada, procedimientos de emergencia y equipo de protección personal. (55 FR 32736 at 32807)

OSHA está de acuerdo en que la mayoría del material ha de ser cubierto bajo otros tópicos listados bajo la regla final, pero ha determinado que el adiestramiento debe incluir información concerniente a lo que los empleados mismos pueden hacer para asistir a protegerse a sí mismos de la exposición a BD. Además, según recomendado en el acuerdo laboral/industrial, la referencia a los hábitos personales y de higiene ha sido eliminada. (Ex. 118-12A) OSHA ha concluido que hay pocos datos concernientes a la relación de los hábitos personales y los riesgos asociados con la exposición a BD para justificar la inclusión de esta disposición en la regla final. Por lo tanto, el tema no está incluido entre los requeridos en el programa de adiestramiento.

El párrafo (l)(3)(i) requiere que el patrono de copias de la norma de BD por entero, incluyendo todos los apéndices, a los empleados. En respuesta a la recomendación del grupo industrial/laboral, OSHA ha incluido en la disposición que la norma también tiene que ser provista por el patrono a la persona designada como representante del empleado. (Ex. 118-12A) Más aún, la copia debe proveerse libre de costo al empleado.

En el párrafo (l)(3)(iii), OSHA ha indicado que el Secretario Auxiliar o el Director pueden acceder todos los materiales relacionados con la información y adiestramiento de los empleados en el lugar de trabajo. Esto pudiera hacerse conjuntamente con una inspección para verificar el cumplimiento con la regla, o en el caso de una evaluación de riesgo a la salud de NIOSH. La revisión de los materiales disponibles en relación a información y adiestramiento ayudará a evaluar si el programa ha sido apropiadamente conducido, así como verificar lo que pudiera mejorarse si los empleados no parecen estar apropiadamente adiestrados. Como en el párrafo (l)(3)(i) previo y en la sugerencia del grupo laboral/industrial, los empleados designados han de estar provistos de todos los materiales relacionados con información y adiestramiento. (Ex. 118-12A) Esto será útil para ellos al ayudar a asegurarse de que sus miembros se estén beneficiados de toda la protección que ofrece la norma de BD.

Las disposiciones de adiestramiento de esta regla final están orientadas a la ejecución porque los empleados pueden estar expuestos a BD en una variedad de circunstancias. Así, la norma lista los tópicos de información a ser transmitidos a los empleados, pero no especifica los modos en los cuales hayan de ser transmitidos.

M. Archivo de Expedientes

La sección 8(c)(3) de la Ley disponen para la promulgación de "reglamentaciones que requieran que los patronos mantengan expedientes precisos de las exposiciones de los empleados a materiales potencialmente tóxicos o agentes físicos dañinos que se requiere que sean monitoreados o medidos bajo la sección 6." Todos los patronos con BD en su lugar de trabajo deben hacer monitoreo inicial o confiar razonablemente sobre los datos objetivos que muestran las exposiciones de BD del lugar de trabajo están en o bajo el nivel de acción. El párrafo (m)(1) de la regla final requiere que los patronos que confien en datos objetivos (bajo el párrafo (d)(2)), para evitar los requisitos de monitoreo inicial de la regla final, de mantener expedientes que muestren las bases para su confianza y el razonamiento usado para alcanzar la conclusión de que tal monitoreo no es necesario.

Los datos objetivos deben proveer el mismo grado de garantía de que los empleados no están siendo significativamente expuestos a butadieno como lo haría el butadieno. Así, tales datos deben incluir información sobre los materiales, producto, actividad, o proceso probado y hallado que cualifica para las exenciones; la fuente (e.g., fabricante, laboratorio de pruebas, estudio de investigación), de los datos objetivos; el protocolo usado para obtener los resultados; una descripción de los productos, materiales, actividades o procesos a los cuales apliquen los datos sobre los cuales se confía y una explicación de por qué tales datos son dignos de que se confíe en ellos; y cualesquiera otros datos que el patrono crea relevantes a la exención. Esta documentación tiene la intención de demostrar la adecuación de la confianza del patrono sobre datos objetivos, en lugar del monitoreo inicial de la exposición de los empleados a BD.

La Agencia ha hecho una determinación de que las exposiciones significativas de los empleados a BD deben ser monitoreadas de cerca. Por lo tanto, es apropiado requerir al patrono que documente cuidadosamente y mantenga expedientes de los datos en los cuales se confía en lugar del monitoreo actual.

A sugerencia del grupo laboral/industrial y para consistencia con otras disposiciones de la norma, la palabra "corrientes" ha sido incluida en el párrafo (m)(1), ya que es parte de las exenciones en el párrafo (a)(2) de esta sección.¹³ (Ex.118-12A)

El párrafo (m)(1)(iii) requiere que el patrono mantenga expedientes de los datos objetivos sobre los cuales se confía en tanto el patrono confíe sobre tales datos.

¹³ Párrafo (m)(1)(i) ahora lee en parte pertinente: "donde el procesado, uso o manejo de productos o *corrientes* hechos de o que contengan BD*****"

El párrafo (m)(2) requiere que los patronos mantengan expedientes de todo el monitoreo de exposición requerido por la regla final. Las disposiciones en el párrafo son consistentes con las del 20 CFR 1910.1020, la norma OSHA de Acceso a los Expedientes de Exposición y Médicos de los Empleados. El párrafo (m)(2) especifica qué información relacionada al monitoreo de exposición de los empleados debe ser mantenida. Por ejemplo, requería la retención de información sobre los métodos de muestreo analítico, así como información sobre los empleados muestreados y su uso de equipo de protección. A recomendación del grupo laboral/industrial, los expedientes debe mantenerse expedientes sobre la acción correctiva escrita a ser tomada cuando el monitoreo indique exposiciones sobre el PEL. (Ex. 118-12A) Además, OSHA también ha incluido un requisito de que se mantenga una agenda para completar la acción correctiva a ser mantenida.

Se ha añadido un nuevo párrafo (m)(3) a la regla final, que requiere que los expedientes de las pruebas de ajuste de respirador sean mantenidas por el patrono hasta que se administre la próxima prueba de ajuste al empleado. En la propuesta, esta disposición fue incluida en el apéndice mandatorio para pruebas de ajuste de respirador. OSHA cree que será más conveniente para aquellos que usen la norma tener todas las disposiciones de archivo de expedientes juntas en la norma. Por lo tanto, las disposiciones de archivo de expedientes de otras partes de la norma están siendo movidas al párrafo (m) de la regla final.

El párrafo (m)(4) requiere que el patrono mantenga expedientes médico precisos para cada empleado sometido a selección y vigilancia médica bajo la norma. La sección 8(c) de la Ley autoriza la promulgación de las reglamentaciones que requieren al patrono mantener los expedientes necesarios apropiados, concernientes a las actividades para permitir la ejecución de la Ley o para desarrollar información en relación a las causas y prevención de enfermedades ocupacionales. OSHA ha determinado que, en este contexto, requerir a los patronos que mantengan expedientes médicos y de medición de exposición es necesario y apropiado, y el párrafo (m)(3) simplemente detalla qué información deba mantenerse.

El párrafo (m)(5)(i) establece que todos los expedientes que la norma requiere que sean mantenidos deben estar disponibles al Secretario Auxiliar y al Director de NIOSH para examen y copia si tales expedientes son pedidos por escrito. El acceso a estos expedientes es necesario para el monitoreo de cumplimiento. Estos expedientes también contienen información que las agencias pueden necesitar para llevar a cabo sus responsabilidades estatutorias.

El párrafo (m)(5)(ii) dispone que los empleados, antiguos empleados y sus representantes designados tienen acceso a petición a todos los expedientes médicos y de exposición requeridos por la norma. Esta disposición es consistente con el 29 CFR 1910.1020(e). La sección 8(c)(3) y otras disposiciones de la Ley hacen claro que los empleados y sus representantes se espera que tengan un papel activo

y significativo en la seguridad y salud del lugar de trabajo. Los empleados y sus representantes necesitan información sobre las exposiciones de los empleados a sustancias tóxicas y sus efectos potenciales sobre la salud y la seguridad si han de beneficiarse por completo de estos derechos creados estatutoriamente,

La regla genérica de OSHA (29 CFR 1910.1020) que permite el acceso a los expedientes médicos y de exposición de los empleados fue emitida el 23 de mayo de 1980. (45 FR 35212) Esta regla aplica a los expedientes creados conforme a las normas específicas y a los expedientes que sean voluntariamente creados por los patronos. OSHA retiene el acceso no restringido a los expedientes médicos y de exposición, pero el acceso de la Agencia a los expedientes personalmente identificables está sujeto a las reglas de la Agencia de práctica y procedimiento concerniente al acceso de OSHA a los expedientes médicos, que están codificados en 29 CFR 1913.10.

El párrafo (m)(6) de la regla final discute la transferencia de expedientes. Bajo el párrafo (m)(6)(i), cuando un patrono cese en el negocio, el patrono debe transferir los expedientes requeridos por esta sección al patrono sucesor, quién deberá recibir y mantener tales expedientes. Si no hay patrono sucesor, el patrono deberá notificar al Director de NIOSH al menos tres meses antes de la disposición anticipada de los expedientes y deberá transmitir los expedientes al Director, de ser requerido. Bajo el párrafo (m)(6)(ii), al patrono se requiere que transfiera los expedientes médicos y de exposición de acuerdo con los requisitos establecidos en el 29 CFR 1910.1020(h).

La Agencia cree que es necesario mantener ciertos expedientes por períodos extendidos de tiempo debido a los largos períodos de latencia comúnmente observados para la inducción de cáncer causado por la exposición a carcinógenos. El cáncer con frecuencia no es detectado hasta 20 o más años después del comienzo de la exposición. El período de retención de expedientes por el 29 CFR 1910.1020 por lo tanto, es necesario por dos propósitos. Primero, la posesión de datos de exposición pasados y presentes y los expedientes médicos ayudan en el diagnóstico de la enfermedad de los trabajadores y la determinación de la relación con el trabajo. Además, retener los expedientes por períodos extendidos hacen posible la futura revisión para determinar la efectividad y adecuacidad de las reglas finales de OSHA.

Los períodos de tiempo requeridos para la retención de los expedientes médicos son 30 años y el período de empleo más 30 años, respectivamente. Estos requisitos de retención son consistentes con aquellos en la norma de acceso a los expedientes médicos y de exposición.

N. Fechas

Este párrafo establece la fecha de vigencia de la regla final para butadieno y establece las fechas de comienzo para varias disposiciones de la norma. La regla final entra en vigor 90 días siguiente a la publicación en el **Federal Register**. Este período hace posible que los patronos se familiaricen con la regla final. Además, las disposiciones individuales, donde apropiado, han demorado las fechas de comienzo. Además, la Agencia ha establecido fechas de comienzo demoradas para varias disposiciones de la regla final, basado sobre la evidencia sometida al expediente que demuestra que el cumplimiento con algunas disposiciones puede requerir más tiempo que el cumplimiento con otras disposiciones. Las fechas están basadas sobre el expediente en esta reglamentación y sobre la experiencia de la Agencia concerniente a la cantidad de tiempo requerida por los patronos para realizar monitoreo inicial de los empleados, instituir programas de vigilancia médica, implantar procedimientos de emergencia, etc.

La fechas de vigencia, junto con las fechas de comienzo, concederán suficiente tiempo para que los patronos consigan el cumplimiento con los requisitos substantivos de la regla final.

El párrafo (n)(2)(i) requiere que el monitoreo inicial sea completado dentro de los 60 días de la introducción del BD al lugar de trabajo. En la regla propuesta, este párrafo fue designado como párrafo (d)(2)(ii); ha sido movido al párrafo (n) en la regla final para consolidar toda la información de la fecha de vigencia en una sección.

Dow Chemical Company objetó a la fecha de comienzo de 60 días después de la fecha de vigencia para el monitoreo inicial como inadecuado para establecer tal programa. (Ex. 118-16) OSHA cree que 60 días después de la fecha de vigencia de la norma es tiempo suficiente para llevar a cabo el monitoreo inicial. OSHA cree que mucho del monitoreo requerido ya puede haber sido realizado por los patronos.

El párrafo (n)(2)(iii) de la regla final requiere que los controles de ingeniería factibles requeridos por el párrafo (f)(1) sean implantados dentro de dos años después de la fecha de vigencia de la norma. Esto representa una extensión de 12 meses después de lo propuesto para controles de ingeniería. En testimonio, el director del CMA Panel, Dr. Norma Morrow, dijo que era necesario extender la fecha de comienzo de un año a dos años debido al tiempo necesario para identificar aquellas áreas que necesitan control, para determinar las medidas de control necesarias a usar y para procurar e instalar el equipo. (Tr. 1/18/91, p. 1168)

Otras submisiones contenían peticiones similares de extensión del período para cumplir con los controles. (Ex. 28-32; 112) OSHA está de acuerdo en que el tiempo adicional puede ser necesario para llegar al cumplimiento completo y así la regla final permite 24 meses completos para cumplimiento con las disposición de controles de ingeniería de la regla final. Durante el período en el cual los patronos estén implantando estos controles, puede estar requerido el uso adicional de respirador para cumplir con los nuevos límites de exposición.

El párrafo (n)(2)(iii) también tiene una fecha de comienzo de tres años de la fecha de vigencia de la norma para implantar el programa de meta de exposición (párrafo (g)). Esta es la longitud del tiempo acordado por el grupo laboral/industrial que desarrolló el programa de meta de exposición y lo sometió a OSHA. (Ex. 118-12A) OSHA cree que esto proveerá amplio tiempo para que los patronos instalen o de otro modo cumplan con las disposiciones del programa.

El párrafo (n)(2)(ii) de la regla final, el cual cubre las fechas de comienzo para los párrafos (c) al (m), incluyendo aquellos para controles de práctica de trabajo factibles pero no los controles de ingeniería especificados en el párrafo (f)(1), requiere que los patronos obtengan el cumplimiento dentro de los 180 días de la fecha de vigencia de la norma de BD. Esta disposición es idéntica al párrafo propuesto (n)(2)(i).

El resto de las disposiciones de la norma deben ser implantadas dentro de los 180 días de la fecha de vigencia.

O. Apéndices

Se ha incluido seis apéndices al final de la norma. Los apéndices A, B, C, D y F están incluidos principalmente para propósitos de asistencia de información y cumplimiento y no deberán interpretarse como que establece un requisito mandatorio no impuesto de otro modo por la norma, o como que resta de alguna obligación que la norma imponga. Sin embargo, los protocolos para pruebas de ajuste respiratorias en el Apéndice E son obligatorios.

Los apéndices han sido actualizados de la propuesta para reflejar la regla final. Además, se ha hecho un número de correcciones técnicas y tipográficas en ellos. El Apéndice A contiene información que describe brevemente las propiedades del BD y sus riesgos y describe en términos generales las disposiciones de la norma. Más aún, contiene los procedimientos a ser usados en emergencias, incendios y otras situaciones en las cuales haya potencial para exposición a BD.

El Apéndice B discute más en detalle las propiedades químicas y físicas del BD y da procedimientos a usarse cuando ocurren escapes o derrames. La disposición correcta también está señalada. Se da información adicional sobre las maneras de manejar BD en forma segura.

El Apéndice C provee guías de selección y vigilancia médica para BD. El apéndice describe los efectos de la exposición a BD sobre el cuerpo y da un resumen de las disposiciones de selección y vigilancia médica de la norma. En términos generales, provee al médico y a otros profesionales de la salud licenciados de un compendio de los requisitos de la regla.

El Apéndice D contiene el método de muestreo desarrollado y validado por el laboratorio de OSHA para usarse con BD. Este es un apéndice no mandatorio-el uso de otros métodos de medición está permitido cuando los niveles de precisión requeridos en la norma se cumplen. El párrafo (d)(6) establece que el monitoreo deberá ser preciso, a un nivel de confiabilidad de 95 %, a dentro de más o menos 25 % de las concentraciones aerosuspendidas de BD a o sobre el límite

TWA de 1 ppm y a dentro de más o menos 35% para concentraciones aerosuspendidas de BD en o sobre el nivel de acción de 0.5 ppm y bajo el límite TWA de 1 ppm. Además, el párrafo (m)(2)(ii)(C) requiere que el expediente de las mediciones de exposición incluyan los métodos de muestreo y analíticos muestreados usados y evidencia de su precisión.

Los datos suplementarios usados en el laboratorio de OSHA al desarrollar métodos analíticos fueron incluidos en la propuesta, pero han sido eliminados de la regla final. (55 FR 32736 at 32814)

Básicamente, le método de OSHA es un método de cromatografía de gas (CT) de tubo de carbón espectrometría de masa (MS) (CT-GC-MS). Envuelve el uso de tubos de carbón y bombas de muestreo, seguido por análisis de las muestras mediante cromatografía de gas y una confirmación de pico GC mediante MS cuando es necesario. El carbón está revestido de 4-tert-butylcatechol para inhibir la polimerización de BD, para aumentar la estabilidad de la muestra. (Ex. 118-9) Ya que el BD con frecuencia está presente en una mezcla compleja que pudiera dificultar la evaluación adecuada debido a las interferencias, se usa MS en una combinación GC-MS para identificar el pico químico GC y para asegurar que no haya interferencias y para identificar cualquier interferencia que pudiera ocurrir.

OSHA está de acuerdo con API en que no puede usarse ningún método CT-GC-MS único como "receta" para todas las situaciones. (Ex. 118-11) El American Petroleum (API) desarrolló un método para "resolver las interferencias para mezclas complejas halladas en al industria petrolera" en 1991 y refinó el método en 1996. (Exs. 108 y 118-11) El método API usa un largo tramo de columna capilar con diferentes configuraciones para una mayor capacidad de separación de otros isómeros/interferencias halladas en la industria del petróleo. API pidió a OSHA la aceptación del método de monitoreo de BD de API. (Ex. 118-11) OSHA cree que el método API, así como otros métodos de que pudieran desarrollarse que midan los niveles de BD con precisión en la zona de respiración de los trabajadores expuestos son aceptables.

Ya que muchos de los deberes relacionados con la exposición a BD dependen de los resultados de los procedimientos de medición, los patronos deben asegurarse de que la evaluación de la exposición de los empleados sea realizada por una persona técnicamente calificada.

El Apéndice E es el único apéndice mandatorio de la regla de BD. Este apéndice ha sido algo revisado de la propuesta, principalmente con propósitos de claridad. Sin embargo, ahora contiene un protocolo para usar pruebas de ajuste de núcleos de condensación de aerosol en ambiente (CNC), que no fue incluido en la propuesta.

El Apéndice F contiene cuestionarios de muestra para el uso en selección y vigilancia médica. El apéndice contiene dos cuestionarios de muestra, uno para la evaluación médica inicial y otro para la actualización anual de las evaluaciones médicas. Estos están incluidos para proveer al personal médico de la información para asistirlos en el cumplimiento con la norma.

Autoridad y Firma

Este documento fue preparado bajo la dirección Joseph A. Dear, Assistant Secretary of Labor for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Labor, 200 Constitution Avenue, N.W., Washington, D.C. 20210.

Conforme a las secciones 4, 6(b), 8 (c) y 8(g) de la Occupational Safety and Health Act (29 U.S.C. 653, 655, 657), sección 107 de la Contract Work Hours and Safety Standards Act (the Construction Safety Act) (40 U.S.C. 333); la Longshore and Harbor Worker's Compensation Act (33 U.S.C. 941); la Secretary of Labor's Order No. 1-90 (55 FR 9033); y 20 CFR part 1911; 29 CFR parts 1910, 1915 y 1926 están enmendadas para que lean como se establece a continuación.

Lista de Temas en 29 CFR Partes 1910, 1925 y 1926

1. 3-Butadieno, Cáncer, Químicos, Avalúo de riesgos a la salud, Seguridad y salud ocupacional.

Firmado en Washington, D.C., este 24to día de octubre de 1996

Joseph A. Dear,
Secretario Auxiliar del Trabajo

Parte 1910-[Enmendada]

La parte 1910 del Title 29 of the Code of Federal Regulations queda aquí enmendado como sigue:

Subparte B-[Enmendada]

1. La autoridad de citación para la subparte B de la Parte 1910 está revisada para que lea como sigue:

Autoridad: Secs. 4, 6, and 8 of the Occupational Safety and Health Act, 29 U.S.C. 653, 655; 657; Walsh-Healey Act, 41 U.S.C. 35 *et seq*; Service Contract Act of 1965, 41 U.S.C. 351 *et seq*; sec107, Contract Work Hours and Safety Standards Act (Construction Safety Act) 40 U.S.C. 333; sec. 41, Longshore and Harbor Workers' Compensation Act, 33 U.S.C. 941; National Foundation of Arts and Humanities Act, 20 U.S.C. 951 *et seq*.; Secretary of Labor's Order No. 12-71 (36 FR 8754); 8-76 (41 FR 25059); 9-83 (48 FR 35736) or 1-90 (55 FR 9033), según aplicables y 29 CFR part 1911.

2. Se añade un nuevo párrafo (I) al § 1910.19 paara que lea como sigue:

§ 1910.19 Disposiciones especiales para contaminantes de aire.

* * * * *

(I) 1,3-Butadieno (BD); La sección 1910.1051 deberá aplicar a la exposición de todo empleado a BD en cualquier empleo o lugar de empleo cubierto por §§ 1910.12, 1910.13, 1910.14, 1910.15 o § 1910.16, en lugar de cualquier norma diferente sobre exposición a BD que de otro modo fuera aplicable en virtud de estas secciones.

Subparte Z-Substancias Tóxicas y Peligrosas-[Enmiendas]

3. La autoridad de citación para la subparte Z de la parte 1910 continúa para leer como sigue:

Autoridad: Secs. 4, 6, and 8 of the Occupational Safety and Health Act of 1970 (29 U.S.C. 653, 655, and 657); Secretary of Labor's Order No. 12-71 (36 FR 8754), 8-76 (41 FR 25059), 9-83 (48 FR 35736), of 1-90 (55 FR 9033) según aplicables; y 29 CFR part 1911.

Sección 1910.1000, Tables Z-1, Z-2, y Z-3 también emitida bajo 5 U.S.C., Sección 1910.1000, Tablas Z-1, Z-2, y Z-3 no emitidas bajo 29 CFR Parte 1911 excepto por los listados de arsénico (compuestos orgánicos), benceno, polvo de algodón y 1,3-butadieno.

La sección 1910.1001 también emitida bajo la sección 107 de la Contract Work Hours and Safety Standards Act (40 U.S.C. 333) y 5 U.S.C. 553.

La sección 1910.1002 no emitida bajo el 29 U.S.C. 655 o 29 CFR 1911; también emitida bajo 5 U.S.C. 553.

Sección 1910.1200 también emitida bajo 5 U.S.C. 553.

§ 1910.1000 [Enmendada]

4. La entrada en la Tabla Z-1 de § 1910.1000, "Butadieno (1, 3-Butadieno)," está enmendada como sigue: remueve el "1000" y "2200" de las columnas tituladas ppm(a)¹ y mg/m³ (b)¹, respectivamente, añaden "1 ppm/5 ppm STEL" en el ppm en la columna (a)¹; y añaden la siguiente entrada de butadieno"; Véase 29 CFR 1910.1051; 29 CFR 1910.19(I)" de modo que la entrada lee como sigue: "Butadieno (1,3-Butadieno); Véase 29 CFR 1910.1051; 29 CFR 1910.19(I)".

5. Se añade un nuevo 1910.1051 para que lea como sigue:

§ 1910.1051, 1,3-Butadieno

(a) *Alcance y aplicación.* (1) Esta sección aplica a todas las exposiciones ocupacionales a 1,3-Butadieno (BD), Chemical Abstracts Service Registry No. 106-99-0, excepto según dispuesto en el párrafo (a)(2) de esta sección.

(2)(i) Excepto por las disposiciones de archivo de expedientes en el párrafo (m)(1) de esta sección, esta sección no aplica al procesado, uso o manejo de productos que contengan BD o a otras operaciones de trabajo o corrientes en los cuales haya presente BD donde se confíe razonablemente en datos objetivos que demuestren la operación o el producto o el grupo de productos u operaciones a las cuales no se prevea razonablemente que liberen BD en concentraciones aerosuspendidas en o sobre el nivel de acción o en exceso del STEL bajo las condiciones esperadas de procesado, uso o manejo que cause el mayor escape posible o en cualquier accidente razonable.

(ii) Esta sección tampoco aplica a operaciones de trabajo, productos o corrientes donde la única exposición a BD sea de mezclas líquidas que contengan 0.1 % o menos de BD por volumen o los vapores liberados de tales líquidos, a menos que haya disponibles datos objetivos que muestren que las concentraciones aerosuspendidas generadas por tales mezclas pueden exceder al nivel de acción o STEL bajo condiciones razonablemente predecibles de procesado, uso o manejo que cause el mayor escape posible.

(iii) Excepto por los requisitos de etiquetado y los requisitos de respuesta a emergencia, esta sección no aplica al almacenado, transportación, distribución o venta de BD o mezclas líquidas en envases intactos o en tuberías de transportación selladas de tal manera como para contener completamente los vapores o líquido de BD.

(3) Donde los productos o procesos que contengan BD estén exentos bajo el párrafo (a)(2) de esta sección, el patrono deberá mantener los expedientes de los datos objetivos que apoyen la exención y las bases para la confianza del patrono en esos datos, según dispuesto en el párrafo (m)(1) de esta sección.

(b) *Definiciones:* Para propósitos de esta sección, deberá aplicar las siguientes definiciones:

Nivel de acción significa una concentración de BD aerosuspendida de 0.5 ppm calculado como un promedio de tiempo ponderado de ocho (8) horas.

Secretario Auxiliar significa el Secretario del Trabajo para Seguridad y Salud Ocupacional, Departamento del Trabajo de EEUU, o su designado.

Persona autorizado significa una persona específicamente designada por el patrono, cuyos deberes requieran la entrada a áreas reglamentadas, o una persona que entre a tal área como un representante designado de los empleados para ejercer el derecho a observar los procedimientos de monitoreo y medición bajo el párrafo (d)(8) de esta sección, o una persona designada bajo la

Ley o reglamentación emitidas bajo la Ley para entrar a un área reglamentada.

1,3-Butadieno significa un compuesto orgánico con la fórmula química $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ que tiene un peso molecular de aproximadamente 54.15 gm/mol.

Día laborable significa cualquier día de lunes a viernes, excepto aquellos días designados como días de fiesta federales, estatales o locales o específicos de la compañía.

Contaje de sangre completo (CBC) significa pruebas de laboratorio realizadas en especímenes de sangre completa e incluye lo siguiente: Contaje de células blancas (WBC), hematocritos (Hct), contaje de células rojas (RBC), hemoglobina (Hgb), contaje diferencial de células blancas, morfología de células rojas, índice de células rojas y contaje de plaquetas.

Día significa cualquier parte de un día calendario.

Director significa el Director del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), U.S. Department of Health and Human Services; o su designado.

Situación de emergencia significa cualquier ocurrencia tal como, pero no limitada a falla de equipo, rotura de envases o falla en equipo de control que pudiera resultar o resulte en un escape significativo descontrolado de BD.

Exposición de empleado significa exposición de un trabajador a concentraciones aerosuspendidas de BD que pudieran ocurrir si el empleado no estuviera usando equipo de protección respiratoria.

Datos objetivos significa monitoreo de datos o modelo o cálculos matemáticos basados sobre composición, propiedades químicas y físicas de un material, corriente o producto.

Límites de exposición permisibles, PELs significa ya sea la exposición de promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA 8 horas), o el límite de exposición a corto término (STEL).

Médico u otro profesional de cuidado de la salud licenciado es un individuo cuyo alcance de práctica legalmente permitido (i.e., licencia, registro o certificación), le permite proveer independientemente o delegársele la responsabilidad de proveer uno o más de los servicios de cuidado de la salud requeridos por el párrafo (k) de esta sección.

Área reglamentada significa cualquier área donde las concentraciones aerosuspendidas de BD excedan o pueda razonablemente esperarse que excedan a la exposición de promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA de 8 horas), de 1 ppm o al límite de exposición a corto término (STEL) de 5 ppm por 15 minutos.

Esta sección significa esta norma de 1,3-butadieno.

(c) *Límites de exposición permisible (PELs).*-(1) *Límite de promedio de tiempo ponderado (TWA).* El patrono deberá garantizar que ningún empleado esté expuesto a una concentración aerosuspendida de BD que exceda a una (1) parte de BD por millón de partes de aire (ppm), medido como un promedio de tiempo ponderado de ocho (8) horas.

(2) *Límite de exposición a corto término (STEL).* El patrono deberá asegurar que ningún empleado esté expuesto a una concentración de BD que exceda a cinco partes de BD por millón de partes de aire (5 ppm), según determinado durante un período de muestreo de quince (15) minutos.

(d) *Monitoreo de exposición.*-(1) *General.* (i) Deberá hacerse determinaciones de exposición a los empleados de las muestras de la zona de respiración que sean representativas del TWA de ocho horas y de las exposiciones a corto término de 15 minutos de cada empleado.

(ii) Deberá determinarse las exposiciones representativas TWA de ocho horas de los empleados sobre las bases de una o más muestras que representen la exposición de un turno completo para cada turno y para cada clasificación de trabajo en cada área de trabajo.

(iii) Deberá determinarse las exposiciones representativas de 15 minutos sobre las bases una o más muestras que representen a las exposiciones de 15 minutos asociadas con operaciones que tengan la mayor probabilidad de producir exposiciones sobre el STEL para cada turno y para cada clasificación de trabajo en cada área de trabajo.

(iv) Excepto por el monitoreo inicial requerido bajo el párrafo (d)(2) de esta sección, donde el patrono pueda documentar que los niveles de exposición son equivalentes para operaciones similares en diferentes turnos de trabajo, el patrono necesita sólo determinar la exposición representativa de los empleados para esa operación del turno durante el cual se espere la más alta exposición.

(2) *Monitoreo inicial.* (i) Todo patrono que tenga un lugar u operación de trabajo cubierto por esta sección deberá realizar monitoreo inicial para determinar precisamente las concentraciones aerosuspendidas de BD a las cuales los empleados puedan estar expuestos, o deberán confiar sobre datos objetivos conforme al párrafo (a)(2)(i) de esta sección para cumplir con este requisito.

(ii) Donde el patrono haya monitoreado dentro de los dos años antes de la fecha de vigencia de esta sección y el monitoreo satisfaga todos los otros requisitos de esta sección, el patrono puede confiar sobre tales resultados de monitoreo para satisfacer los requisitos del párrafo (d)(2)(i) de esta sección, siempre que las condiciones bajo las cuales el monitoreo inicial sea conducido no sea cambiado en una manera que resulte en nuevas o adicionales exposiciones.

(3) *Monitoreo periódico y su frecuencia.* (i) Si el monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2) de esta sección revela que la exposición de los empleados está en o sobre el nivel de acción pero en o bajo el límite TWA de ocho horas y el STEL, el patrono deberá repetir el monitoreo representativo requerido por el párrafo (d)(1) de esta sección cada doce meses.

(ii) Si el monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2) de esta sección revela que la exposición de los empleados está sobre el límite TWA de ocho horas, el patrono deberá repetir el monitoreo representativo requerido por el párrafo (d)(1)(ii) de esta sección al menos cada tres meses, hasta que el patrono haya recopilado dos muestras por trimestre (con al menos siete días de diferencia), dentro de un período de dos años, después del cual tal monitoreo debe ocurrir al menos cada seis meses.

(iii) Si el monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2) de esta sección revela que la exposición de los empleados está sobre el STEL, el patrono deberá repetir el monitoreo representativo requerido por el párrafo (d)(1)(iii) de esta sección al menos cada tres meses hasta que el patrono haya recopilado dos muestras por trimestre (con al menos siete días de separación), dentro de un período de dos años, después del cual tal monitoreo deberá ocurrir al menos cada seis meses.

(iv) El patrono puede alterar la agenda de monitoreo de cada seis meses a anualmente para cualquier monitoreo representativo para el cual dos mediciones consecutivas tomadas con siete días de diferencia indiquen que la exposición de los empleados ha disminuido a o bajo el TWA de ocho horas, pero están en o sobre el nivel de acción.

(4) *Terminación de monitoreo.* (i) Si el monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2) de esta sección revela que la exposición de los empleados está bajo el nivel de acción o bajo el STEL, el patrono puede discontinuar el monitoreo para los empleados cuyas exposiciones estén representadas por el monitoreo inicial.

(ii) Si el monitoreo periódico requerido por el párrafo (d)(3) de esta sección revela que las exposiciones de los empleados, según indicado por al menos dos mediciones consecutivas tomadas con al menos siete días de diferencia están bajo el nivel de acción y bajo el STEL, el patrono puede discontinuar el monitoreo para aquellos empleados que estén representados por tal monitoreo.

(5) *Monitoreo adicional.* (i) El patrono deberá instituir el monitoreo de exposición requerido bajo el párrafo (d) de esta sección siempre que haya habido un cambio en la producción, proceso, equipo de control, personal o prácticas de trabajo que puedan resultar en exposiciones nuevas o adicionales a BD o cuando el patrono tenga alguna razón para sospechar que un cambio pueda resultar en exposiciones nuevas o adicionales.

(ii) Siempre que ocurra derrames, fugas, roturas u otro deterioro que llevar la exposición de los empleados en o sobre el límite TWA de 8 horas o el STEL, el patrono deberá monitorear (usando la fuente del escape, tal como instrumentos de lectura directa, área o monitoreo personal), después de la limpieza del derrame o reparación del escape, rotura u otro deterioro, para garantizar que las exposiciones hayan vuelto al nivel existente antes del incidente.

(6) *Precisión del monitoreo.* El monitoreo deberá ser preciso, a un nivel de confiabilidad de 95 %, a dentro de más o menos 25 % para concentraciones aerosuspendidas de BD en o sobre el límite

TWA de 1 ppm o a dentro de más o menos 35% para concentraciones de BD en o sobre el nivel de acción de 0.5 ppm y bajo el límite TWA de 1 ppm.

(7) *Notificación a los empleados de los resultados de monitoreo.* (i) El patrono deberá, dentro de los cinco días laborables después del recibo de los resultados de cualquier monitoreo realizado bajo esta sección, notificar a los empleados afectados de estos resultados por escrito, ya sea individualmente o posteando los resultados en una localización apropiada que sea accesible a los empleados afectados.

(ii) El patrono deberá, dentro de los 15 días laborables después del recibo de cualquier monitoreo realizado bajo esta sección que indique que el TWA de ocho horas o STEL ha sido excedido, proveer a los empleados afectados, por escrito, con la información sobre la acción correctiva que se tome por el patrono para reducir la exposición de los empleados a o bajo el TWA de ocho horas o STEL y la agenda para completar esta acción.

(8) *Observación del monitoreo.*-(i) *Observación de los empleados.* EL patrono deberá proveer a los empleados afectados o a sus representantes designados una oportunidad de observar cualquier monitoreo de la exposición de los empleados a BD conducidos de acuerdo con el párrafo (d) de esta sección.

(ii) *Observación de procedimientos.* Cuando la observación del monitoreo de la exposición de los empleados a BD requiera la entrada a un área donde el uso de ropa o equipo de protección esté requerido, el patrono deberá proveer al observador, sin costo, de la ropa o equipo de protección y deberá asegurar que el observador use este equipo y cumpla con todos los otros procedimientos de seguridad y salud aplicables.

(e) *Área reglamentada.* (1) El patrono deberá establecer un área reglamentada dondequiera que la exposición ocupacional a concentraciones aerosuspendidas de BD excedan o pueda razonablemente esperarse que excedan al límite de exposición permisible, ya sea el TWA de ocho horas o STEL.

(2) El acceso a las áreas deberá estar limitado a las personas autorizadas.

(3) Las áreas reglamentadas deberán estar demarcadas del resto del lugar de trabajo en cualquier manera que minimice el número de empleados expuestos a BD dentro del área reglamentada.

(4) Un patrono en un sitio de trabajo multipatrono que establezca un área reglamentada deberá comunicar las restricciones de acceso y las localizaciones de estas áreas a los otros patronos con operaciones de trabajo en el sitio de trabajo cuyos empleados puedan tener acceso a estas áreas.

(f) *Métodos de cumplimiento.*-(1) *Controles de ingeniería y prácticas de trabajo.* (i) El patrono deberá instituir controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir y mantener la exposición de los empleados a o bajo los PELs, excepto a la extensión en que el patrono pueda establecer que estos controles no son factibles o cuando aplique el párrafo (h)(1)(i) de esta sección.

(ii) Dondequiera que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles que puedan ser instituidos no sean suficientes para reducir la exposición de los empleados a o bajo el TWA de ocho horas o el STEL, el patrono deberá usarlos para reducir la exposición de los empleados a los niveles más bajos alcanzables por estos controles y deberá suplementarlos mediante el uso de protección respiratoria que cumpla con los requisitos del párrafo (h) de esta sección.

(2) *Plan de cumplimiento.* (i) Donde cualesquiera exposiciones estén sobre los PELs, el patrono deberá establecer e implantar un plan escrito para reducir la exposición de los empleados a o bajo los PELs, principalmente por medio de controles de ingeniería y prácticas de trabajo, según requerido por el párrafo (f)(1) de esta sección y mediante el uso de protección respiratoria donde esté requerido o permitido bajo esta sección. No se requiere plan de cumplimiento si todas las exposiciones están bajo los PELs.

(ii) El plan de cumplimiento escrito deberá incluir una agenda para el desarrollo e implantación de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo, incluyendo estudios de detección de escapes.

(iii) Las copias del plan de cumplimiento requerido en el párrafo (f)(2) de esta sección deberá ser facilitado a petición para examen y copia al Secretario Auxiliar, Director, empleados afectados y a los representantes designados de los empleados. Tales planes deberán ser revisados al menos cada 12 meses y deberán ser actualizados según sea necesario para reflejar los cambios significativos en el estado del programa de cumplimiento del patrono.

(iv) El patrono no deberá implantar una agenda de rotación de empleados como método de cumplimiento con los PELs.

(g) *Programa de meta de exposición.* (1) Para aquellas operaciones y clasificaciones de trabajo donde las exposiciones de los empleados sean mayores que el nivel de acción, además del cumplimiento con los PELs, el patrono deberá tener un programa de meta de exposición que tenga la intención de limitar las exposiciones de los empleados a bajo el nivel de acción durante operaciones de trabajos normales.

(2) Los planes escritos para el programa de meta de exposición deberá ser facilitado a petición para examen y copia al Secretario Auxiliar, el Director, los empleados afectados y a los representantes designados de los empleados.

(3) Tales planes deberán ser actualizados según sea necesario para reflejar los cambios significativos en estado del programa de meta de exposición.

(4) El uso de respirador no está requerido en el programa de meta de exposición.

(5) El programa de meta de exposición deberá incluir los siguientes ítems, a menos que el patrono pueda demostrar que el ítem no es factible, no tendrá efecto significativo en reducir las exposiciones de los empleados o no es necesario para alcanzar las exposiciones bajo el nivel de acción:

(i) Un programa de prevención, detección y reparación de escapes.

(ii) Un programa para mantener la efectividad de los sistemas de ventilación de educación local .

(iii) El uso de tecnología de control de exposición de bomba tal como, pero no limitado a bombas de doble sellado mecánico o bombas sin sello.

(iv) Dispositivos medidores diseñados para limitar la exposición de los empleados, tales como calibradores mecánicos en los vagones.

(v) Dispositivos para descargar diseñados para limitar la exposición de los empleados, tales como sistemas de retorno de vapor.

(vi) Un programa para mantener la concentración de BD bajo el nivel de acción en los cuartos de control, mediante el uso de controles de ingeniería.

(h) *Protección respiratoria.* - (1) *General.* El patrono deberá proveer respiradores que cumplan con los requisitos de este párrafo, sin costo, a cada uno de los empleados afectados y garantizar que todo empleado afectado use tal respirador al estar requerido por esta sección. Los respiradores deberán usarse en las siguientes circunstancias:

(i) Durante el intervalo de tiempo necesario para instalar o implantar los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles;

(ii) En operaciones de trabajo no rutinarias que sean realizadas infrecuentemente y en las cuales las exposiciones sean limitadas en duración.

(iii) En situaciones de trabajo donde los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles no sean suficientes para reducir las exposiciones a o bajo los PELs; o

(iv) En emergencias.

(2) *Selección de respirador.* (i) Donde se requiera respiradores, el patrono deberá seleccionar y proveer el respirador apropiado según especificado en la Tabla 1 en el párrafo (h)(5)(ii) de esta sección y asegurar su uso.

(ii) El patrono deberá seleccionar los respiradores de entre los aprobados por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) bajo las disposiciones del 42 CFR Parte 84, "Respiratory Protective Devices". Los respiradores purificadores de aire deberán tener elementos de filtro aprobados por NIOSH para vapores orgánicos y BD.

(iii) Si un empleado cuyo trabajo requiere el uso de un respirador no puede usar un respirador de presión negativa, debe proveerse al empleado de un respirador que tenga menos resistencia respiratoria, tal como un respirador purificador de aire automático o un respirador de aire suplido, si el empleado es capaz de usarlo y si provee la protección adecuada,

(3) *Programa de respirador.* Donde esté requerida la protección respiratoria, el patrono deberá instituir un programa de respirador de acuerdo con el 29 CFR 1910.134.

(4) *Uso de respirador.* (i) Donde se use respiradores purificadores de aire, el patrono deberá cambiar los elementos de filtro purificadores de aire de acuerdo al intervalo de vida de sustitución establecido para la clase de respirador listado en la Tabla 1 en el párrafo (h)(5) de esta sección y al comienzo de cada turno de trabajo.

(ii) En lugar de los intervalos de sustitución listados en la Tabla 1, el patrono puede sustituir los canastos y cartuchos al 90% de la expiración de la vida de servicio, siempre que el patrono pueda demostrar que los empleados estarán adecuadamente protegidos. Los datos de entrada de BD en los que confie el patrono deben ser derivados de pruebas conducidas bajo condiciones en el peor de los casos de humedad, temperatura e índice de flujo de aire a través del elemento de filtro. El patrono deberá describir los datos que apoyen la agenda de cambio de canastos/cartuchos y las bases para la confianza en los datos en el programa de respiradores del patrono.

(iii) Deberá adherirse etiquetas al elemento de filtro para indicar la fecha y el tiempo en que fuera inicialmente instalado en el respirador. Si un empleado detecta el olor de BD, el patrono deberá sustituir los elementos purificadores de aire inmediatamente.

(iv) Si el indicador del final de la vida de servicio aprobado por NIOSH (ESLI) para BD se volviera accesible para elementos de filtro purificadores de aire, el elemento puede ser usado hasta tal tiempo en que el indicador muestre que no hay vida útil de servicio o hasta que sea sustituido al comienzo del próximo turno de trabajo, lo que suceda primero. Si el empleado detecta el olor del BD, el patrono deberá sustituir los elementos purificadores de aire inmediatamente.

(v) El patrono deberá permitir a los empleados que usen respiradores al abandonar el área reglamentada para lavarse la cara y las caretas del respirador, según sea necesario para evitar la irritación de la piel asociada con el uso de respirador o para cambiar los elementos de filtro de los respiradores purificadores de aire siempre que detecten un cambio en resistencia a la respiración o siempre que se detecte el olor a BD.

(5) *Pruebas de ajuste de respirador.* (i) El patrono deberá llevar a cabo pruebas de ajuste cualitativo (QLFT) o pruebas de ajuste cuantitativo (QNFT), según requerido en el Apéndice E de esta sección, al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces para empleados que usen respiradores de presión negativa de ajuste hermético. Deberá usarse la prueba de ajuste para seleccionar una careta de respirador que exhiba una entrada mínima y provea la protección requerida según prescrito en la Tabla 1 del párrafo (h)(5)(ii) de esta sección.

(ii) Para todo empleado que use un respirador a presión negativa de rostrocompleto, de ajuste hermético, que esté expuesto a concentraciones aerosuspendidas de BD que excedan al PEL TWA (10 ppm), el patrono deberá realizar pruebas de ajuste cuantitativo, según requerido en el Apéndice E a esta sección, al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces.

Tabla 1. -Requisitos Mínimos para Protección Respiratoria para BD Aerosuspendido

Concentración de BD aerosuspendido (ppm) o condición de uso	Respirador mínimo requerido
Menos de, o igual a 5 ppm (5 veces el PEL).	(a) Respirador purificador de aire de medio rostro o rostro completo equipado con cartucho o canastos aprobados para BD o vapores orgánicos. Los cartuchos o canastos deberán ser sustituidos cada 4 horas.
Menos de, o igual a 10 ppm (10 veces el PEL).	(a) Respirador purificador de aire de medio rostro o rostro completo equipado con cartucho o canastos aprobados para BD o vapores orgánicos. Los cartuchos o canastos deberán ser sustituidos cada 3 horas.
Menos de, o igual a 25 ppm (25 veces el PEL).	(a) Respirador purificador de aire de rostro completo equipado con cartuchos o canastos aprobados para BD o vapores orgánicos. Los cartuchos o canastos deberán ser sustituidos cada 2 horas. (b) Cualquier respirador purificador de aire automático equipado con cartuchos aprobados para BD o vapores orgánicos. Los cartuchos del PAPR deberán ser sustituidos cada 2 horas.
Menos de, o igual 50 ppm (50 veces el PEL).	(c) Respirador de aire suplido de flujo continuo equipado con capucha o capacete. (a) Respirador purificador de aire de rostro completo equipado con cartuchos o canastos aprobados para BD o vapores orgánicos. Los cartuchos o canastos deberán ser sustituidos cada hora. (b) Respirador purificador de aire equipado con una careta de ajuste hermético y cartuchos o canastos aprobados para BD o vapores orgánicos. Los cartuchos del PAPR deberán ser sustituidos cada hora.
Menos de, o igual a 1,000 ppm (1,000 veces el PEL)	(a) Respirador de aire suplido equipado con media careta o careta completa y operado al modo de demanda de presión y otro modo de presión positiva.
Más de 1,000 ppm.....	(a) Aparato respirador autocontenido de concentración desconocida, o aparato equipado con careta completa contra incendios y operado en el modo de demanda de presión u otro modo de presión positiva. (b) Cualquier respirador de aire suplido equipado con una careta completa y operado al modo de demanda de presión u otro modo a presión positiva en combinación con un aparato respirador autocontenido operado al modo de demanda de presión u otro modo a presión positiva.
Escape de condiciones IDLH.....	(a) Cualquier aparato respirador autocontenido a presión positiva con una vida de servicio apropiada. (b) Un respirador purificador de aire de careta completa equipado con un canasta montado frontal o posteriormente para BD o vapores orgánicos.

Notas: Los respiradores aprobados para usarse en concentraciones más altas están permitidos para usarse en concentraciones más bajas. La careta completa está requerida cuando se anticipa irritación de los ojos.

(iii) El patrono deberá garantizar que los empleados que usen respiradores de ajuste hermético realicen un cotejo de ajuste de sello para asegurar que se obtenga un sello de careta apropiado antes de la entrada a una atmósfera de BD. Deberá usarse los procedimientos de cotejo de ajuste

de presión negativa o positiva listados en el Apéndice E a esta sección o los procedimientos de cotejo de ajuste recomendados por el manufacturero.

(i) *Ropa y equipo de protección.* Donde sea apropiado para evitar el contacto con los ojos y limitar la exposición dérmica BD, el patrono deberá proveer ropa y equipo de protección sin costo al empleado y deberá asegurarse de su uso. La protección de la cara y los ojos deberá cumplir con los requisitos del 29 CFR 1910.133.

(j) *Situaciones de emergencia. Plan escrito.* Deberá desarrollarse un plan escrito para situaciones de emergencia, o deberá modificarse el plan existente, para contener los elementos aplicables especificados en el 29 CFR 1910.38, "Planes de emergencia de empleados y Planes de prevención contra incendios", y en el 29 CFR 1910.120 "Operaciones de desperdicios peligrosos y Respuestas de emergencia," para cada lugar de trabajo donde haya posibilidad de una emergencia.

(k) *Selección y vigilancia médica.*-(1) *Empleados cubiertos.* El patrono deberá instituir un programa de selección y vigilancia médica según especificado en este párrafo para:

(i) Todo empleado con exposición a BD en concentraciones en o sobre el nivel de acción durante 30 días o más para los empleados que tengan o puedan tener exposición a BD en o sobre los PELs durante 10 días o más al año.

(ii) Los patronos (incluyendo a los propietarios sucesores), deberán continuar proveyendo selección y vigilancia médica para los empleados, aún después que la transferencia a un trabajo no expuesto a BD, y no empece a cuándo el empleado sea transferido, cuyo historial de trabajo sugiera exposición a BD.

(A) En o sobre los PELs durante 30 o más días al año por 10 o más años;

(B) En o sobre el nivel de acción durante 60 o más días al año durante 10 o más años; o

(C) Sobre 10 ppm durante 30 días o más al año en cualquier año pasado; y

(iii) Todo empleado expuesto a BD siguiente a una situación de emergencia.

(2) *Administración de programa.* (i) El patrono deberá asegurar que se provea un cuestionario de salud, examen médico y procedimientos médicos sin costo al empleado, sin pérdida de paga y en un tiempo y lugar razonable.

(ii) Los exámenes médicos, cuestionarios de salud y procedimientos médicos deberán ser realizados o administrados por un médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado.

(iii) Las pruebas de laboratorio deberán ser conducidas por un laboratorio acreditado.

(3) *Frecuencia de las actividades de selección médica.* El patrono deberá facilitar la selección médica en la siguiente agenda:

(i) Para todo empleado cubierto bajo el párrafo (j)(1) (i)-(ii) de esta sección, un cuestionario de salud y un conteo de sangre completo con diferencial y conteo de plaquetas (CBC), cada año y un examen físico según especificado a continuación:

(A) Un examen físico inicial que cumpla con los requisitos de esta regla, si han transcurrido doce meses o más desde el último examen físico conducido como parte de un programa de selección médica para exposición a BD;

(B) Antes de que el empleado asuma los deberes en un trabajo con exposición a BD;

(C) Cada tres años después del examen físico inicial;

(D) A discreción del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado que revise el cuestionario de salud y CBC anuales;

(E) Al tiempo de la reasignación del empleado a un área donde la exposición a BD esté bajo el nivel de acción, si el historial de pasadas exposiciones del empleado no cumple con los criterios del párrafo (j)(1)(ii) de esta sección para la cubierta continuada en el programa de selección y vigilancia médica, y si han transcurrido doce meses o más desde el último examen físico; y

(F) Al terminar el empleo si han transcurrido doce meses o más desde el último examen físico.

(ii) Siguiendo a una situación de emergencia, deberá conducirse selección médica tan pronto como sea posible, pero no más tarde de 48 horas después de la exposición.

(iii) Para cada empleado que deba usar respirador, deberá determinarse la capacidad física para llevar a cabo el trabajo y usar el respirador, según requerido por el 29 CFR 1910.134.

(4) *Contenido de selección médica.* (i) La selección médica para los empleados cubiertos por los párrafos (j)(1) (i)-(ii) de esta sección deberá incluir:

(A) Un cuestionario de línea de base que incluya un historial ocupacional y de salud comprehensivo y que sea actualizado anualmente. Deberá colocarse énfasis especial sobre los sistemas hematopoyético y reticuloendotelial, incluyendo la exposición a químicos, además de BD, que pudieran tener efectos adversos sobre estos sistemas, la presencia de señales y síntomas que pudieran estar relacionados con los desórdenes de estos sistemas y cualquier otra información que el médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud determine necesario para evaluar si el empleado está en riesgo mayor de daño a la salud debido a la exposición a BD. El cuestionario de salud deberá consistir en los formularios de muestra en el Apéndice C a esta sección, o ser equivalente a esas muestras;

(B) Un examen físico completo, con énfasis especial sobre el hígado, bazo, nódulos linfáticos y piel;

(C) Un CBC; y

(D) Cualquier otra prueba que el médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado considere necesario para evaluar si el empleado puede estar en riesgo mayor debido a la exposición a BD.

(ii) La selección médica para los empleados expuestos a BD en una situación de emergencia deberá enfocar sobre los efectos agudos de la exposición a BD e incluir, como mínimo: Un CBC dentro de las 48 horas de la exposición y mensualmente por tres meses; y un examen físico si el empleado informa irritación de los ojos, nariz, garganta, pulmones o piel, visión borrosa, tos, somnolencia, mareos, náusea o jaqueca. La participación continuada del empleado en el programa de selección y vigilancia médica, más allá de estos requisitos mínimos, deberá ser a discreción del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado.

(5) *Evaluaciones y referidos médicos adicionales.* (i) Donde los resultados de la selección médica indiquen anomalías de los sistemas hematopoyético y reticuloendotelial para las cuales una causa no ocupacional no sea fácilmente aparente, el médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado deberá referir al empleado a un especialista apropiado para evaluación subsiguiente y deberá facilitar al especialista los resultados de la selección médica.

(ii) El especialista al cual sea referido en empleado bajo este párrafo deberá determinar el contenido apropiado de la evaluación médica, e.g., exámenes, pruebas y procedimientos diagnósticos, etc.

(6) *Información provista al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado.* El patrono deberá proveer la siguiente información al médico examinador u otro profesional del cuidado de la salud licenciado envuelto en la evaluación:

(i) Una copia de esta sección, incluyendo sus apéndices;

(ii) Una descripción de los deberes del empleado afectado según se relacionen a la exposición del empleado a BD;

(iii) El nivel de exposición actual o representativo del empleado durante la tenencia del empleo, incluyendo la exposición incurrida en una situación de emergencia;

(iv) Una descripción del equipo de protección personal usado o a usarse; y

(v) Información, cuando esté disponible, de las evaluaciones médicas previas relacionadas con el empleado, que de otro modo no esté disponible al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado o al especialista.

(7) *Opinión médica escrita.* (i) Para toda evaluación médica requerida por esta sección, el patrono deberá asegurar que el médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado produzca una opinión escrita y provea una copia al patrono y al empleado dentro de los 15 días laborables de la evaluación. La opinión escrita deberá estar limitada a la siguiente información;

(A) Los resultados ocupacionalmente pertinentes de la evaluación médica;

(B) Una opinión médica concerniente a si el empleado tiene algunas condiciones médicas que pudieran colocar la salud del empleado en riesgo mayor de daño material debido a la exposición a BD;

(C) Cualesquiera limitaciones recomendadas sobre la exposición del empleado a BD; y

(D) Una declaración de que el empleado ha sido informado de los resultados de la evaluación médica y cualesquiera condiciones médicas resultantes de la exposición a BD que requiera explicación o tratamiento adicional.

(ii) La opinión médica escrita provista al patrono no deberá revelar expedientes, hallazgos y diagnósticos específicos que no tengan influencia sobre la capacidad del empleado para trabajar con BD.

Nota: Sin embargo, esta disposición no niega la obligación ética del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado de transmitir cualesquiera otros hallazgos adversos directamente al empleado.

(8) *Vigilancia médica.* (i) El patrono deberá garantizar que la información obtenida de las actividades del programa de selección médica sea agregada (con todos los identificadores personales removidos), y periódicamente revisada, para verificar si la salud de la población de empleados del patrono está adversamente afectada por la exposición a BD.

(ii) La información recogida de las actividades de selección médica debe ser diseminada a los empleados cubiertos, según definido en el párrafo (k)(1) de esta sección, de manera que garantice la confidencialidad de la información médica individual.

(l) *Comunicación de los riesgos de BD a los empleados.*-(1) *Comunicación de riesgos.* El patrono deberá comunicar los riesgos asociados con la exposición a BD de acuerdo con los requisitos de la Norma de Comunicación de Riesgos, 29 CFR 1910.1200, 29 CFR 1915.1200 y 29 CFR 1926.59.

(2) *Información y adiestramiento de empleados.* (i) El patrono deberá proveer a todos los empleados expuestos a BD de información y adiestramiento de acuerdo con los requisitos de la Norma de Comunicación de Riesgos, 29 CFR 1910.1200, 29 CFR 1915.1200 y 29 CFR 1926.59.

(ii) El patrono deberá instituir un programa de adiestramiento para todos los empleados que estén potencialmente expuestos a BD en o sobre el nivel de acción o STEL, asegurar la participación de los empleados en el programa y mantener un expediente del contenido de tal programa.

(iii) Deberá proveerse adiestramiento antes de, o al tiempo de la asignación inicial a un trabajo que potencialmente envuelva exposición a BD en o sobre el nivel de acción o STEL y al menos anualmente a partir de entonces.

(iv) El programa de adiestramiento deberá conducirse de manera que el empleado pueda entender. El patrono deberá garantizar que todo empleado expuesto a BD sobre el nivel de acción o el STEL esté informado de lo siguiente:

(A) Los riesgos de salud asociados a exposición con BD, y los propósitos y una descripción del programa de selección y vigilancia médica requerido por esta sección;

(B) La cantidad, localización, manera de uso, liberación y almacenado de BD y las operaciones específicas que pudieran resultar en exposición a BD, especialmente exposiciones sobre el PEL o el STEL;

(C) Los controles de ingeniería y prácticas de trabajo asociados con la asignación de trabajo del empleado y procedimientos de emergencia y equipo de protección personal;

(D) Las medidas que los empleados pueden tomar para protegerse de la exposición a BD.

(E) El contenido de esta norma y sus apéndices, y

(F) El derecho de todo empleado expuesto a BD en o sobre el nivel de acción o STEL a obtener:

(1) exámenes médicos según requerido por el párrafo (j) de esta sección sin costo al empleado;

(2) los expedientes médicos del empleado que se requiere que sean mantenidos por el párrafo (m)(4) de esta sección; y

(3) todos los resultados de monitoreo de aire que representen la exposición del empleado a BD y que se requieren que sean mantenidos por el párrafo (m)(2) de esta sección.

(3) *Acceso a información y materiales de adiestramiento.* (i) El patrono deberá facilitar una copia de esta norma y sus apéndices sin costo a todos los empleado afectados y a sus representantes designados y deberá proveer una copia si se le requiere.

(ii) El patrono deberá proveer al Secretario Auxiliar o al Director o al representante designado del empleado, a petición, todos los materiales relacionados con la información y el programa de adiestramiento del empleado.

(m) *Archivo de expedientes.*-(1) *Datos objetivos para la exención del monitoreo inicial.* (i) Donde el procesado, uso o manejo de productos o corrientes hechas de, o que contengan BD estén exentas de otros requisitos de esta sección bajo el párrafo (a)(2) de esta sección, o donde se haya confiado en datos objetivos en lugar de monitoreo inicial bajo el párrafo (d)(2)(ii) de esta sección, el patrono deberá establecer y mantener un expediente de los datos objetivos en los cuales se confía en apoyo a esta exención.

(ii) Este expediente deberá incluir al menos la siguiente información:

(A) El producto o actividad que cualifique para esta exención;

(B) La fuente de los datos objetivos;

(C) El protocolo de prueba, los resultados de las pruebas y análisis del material para la liberación de BD;

(D) Una descripción de la operación exenta y cómo los datos apoyan la exención; y

(E) Otros datos relevantes a las operaciones, materiales, procesado o exposiciones de los empleados cubiertos por la exención.

(iii) El patrono deberá mantener este expediente por la duración de la confianza del patrono en los datos objetivos.

(2) *Mediciones de exposición.* (i) El patrono deberá establecer y mantener un expediente preciso de todas las mediciones tomadas para monitorear la exposición de los empleados a BD, según prescrito en el párrafo (d) de esta sección.

(ii) El expediente deberá incluir al menos la siguiente información:

(A) La fecha de la medición;

(B) La operación que envuelve exposición a BD que esté siendo monitoreada;

- (C) Métodos de muestreo y analíticos usados y evidencia de su precisión;
- (D) Número, duración y resultados de las muestras tomadas;
- (E) Tipos de los dispositivos de protección usados, si alguno; y
- (F) Nombre, número de seguro social y exposición de los empleados cuyas exposiciones estén representadas.

(G) La acción correctiva escrita y la agenda para completar esta acción requerida por el párrafo (d)(7)(ii) de esta sección.

(iii) El patrono deberá mantener este expediente por al menos 30 años de acuerdo con el 29 CFR 1910.20.

(3) *Prueba de ajuste de respirador.* (i) El patrono deberá establecer un expediente de las pruebas de ajuste administradas al empleado, que incluya:

- (A) El nombre del empleado,
- (B) El tipo de respirador,
- (C) Marca y tamaño del respirador,
- (D) Fecha de la prueba, y
- (E) Donde se use QNFT, el factor de ajuste, gráfica de cinta u otro registro de los resultados de la prueba.

(ii) Deberá mantenerse expedientes de las pruebas de ajuste para los usuarios de respirador hasta que se administre la próxima prueba de ajuste.

(4) *Selección y vigilancia médica.* (i) El patrono deberá establecer y mantener un expediente preciso para cada empleado sujeto a la selección y vigilancia médica bajo esta sección.

(ii) El expediente deberá incluir al menos la siguiente información:

- (A) El nombre y seguro social del empleado;
- (B) La opinión escrita del médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado según descrito en el párrafo (k)(7) de esta sección;
- (C) Una copia de la información provista al médico u otro profesional del cuidado de la salud licenciado, según requerido por los párrafos (k)(7)(ii)-(iv) de esta sección.

(iii) Deberá mantenerse expedientes de selección y vigilancia médica para cada empleado por la duración del empleo más 30 años, de acuerdo con el 29 CFR 1910.20.

(5) *Disponibilidad.* (i) El patrono, a petición escrita deberá facilitar todos los expedientes que se requiere que sean mantenidos por esta sección para examen y copia al Secretario Auxiliar y al Director.

(ii) Deberá concederse el acceso a los expedientes que se requiere sean mantenidos por los párrafos (l)(1)-(3) de esta sección de acuerdo con el 29 CFR 1910.20(e).

(6) *Trasferencia de expedientes.* (j) Siempre que el patrono cese en el negocio, el patrono deberá transferir los expedientes requeridos por esta sección al patrono sucesor. El patrono sucesor deberá recibir y mantener estos expedientes. Si no hay patrono sucesor, el patrono deberá notificar al Director, al menos tres meses antes de la disposición y transmitirlos al Director si así lo pide durante ese período.

(ii) El patrono deberá transferir los expedientes médicos y de exposición según se establece en el 29 CFR 1910.20(h).

(n) *Fechas.* -(1) *Fecha de vigencia.* Esta sección deberá entrar en vigor noventa (90) días después de la fecha de publicación en el Federal Register.

(2) *Fechas de comienzo.* (i) El monitoreo inicial requerido bajo el párrafo (d)(2) de esta sección deberá ser completado dentro de los sesenta (60) días de la fecha de vigencia de esta norma o la introducción del BD al lugar de trabajo.

(ii) Deberá cumplirse con los requisitos de los párrafos (c) al (m) de esta sección, incluyendo los controles de prácticas de trabajo factibles, pero no incluyendo los controles de ingeniería especificados en el párrafo (f)(1) de esta sección, dentro de ciento ochenta (180), días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(iii) Los controles de ingeniería especificados por el párrafo (f)(1) de esta sección deberán implantarse dentro de dos años después de la fecha de vigencia de esta sección y el programa de meta de exposición especificado en el párrafo (g) de esta sección deberá ser implantado dentro de tres (3) años después de la fecha de vigencia de esta sección.

(o) *Apéndices.* (1) El apéndice E a esta sección es mandatorio.

(2) Los apéndices A, B, C, D y F a esta sección son informativos y no tienen la intención de crear obligaciones adicionales ni de otro modo imponer ni quitar de las obligaciones existentes.

Apéndice A, Hoja de Información de Seguridad de Materiales para 1,3-Butadieno (No mandatorio)

I. Identificación de sustancia

A. Sustancia: 1,3-Butadieno ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$).

B. Sinónimos: 1,3-Butadieno (BD); butadieno; bietileno; bi-vinilo; divinilo, butadieno-1, 3; buta-1,3-dieno; eritreno; NCI-C50602; CAS-106-99-0.

C. El BD puede ser hallado como gas o líquido.

D. El BD es usado en la producción de goma de estireno-butadieno y goma de polibutadieno para la industria de llantas. Otros usos incluyen látex de copolímero para fondos de alfombras y revestimientos de papel, así como resinas y polímeros para tuberías y automóviles y partes de enseres. También es usado como intermedio en la producción de tales químicos como fungicidas.

E. Apariencia y olor: El BD es un gas incoloro, no corrosivo, inflamable con un ligero olor aromático a temperatura y presión ambiente.

F. Exposición permisible: La exposición no puede exceder a 1 parte de BD por millón de partes de aire promediado durante un día de trabajo de ocho horas, ni las exposiciones a corto término pueden exceder a cinco partes de BD por millón de partes de aire promediado durante cualquier período de 15 minutos en el día de trabajo de ocho horas.

II. Datos de riesgos a la salud

A. El BD puede afectar al cuerpo si el gas es inhalado o si la forma líquida, que es muy fría (criogénica), entra en contacto con los ojos o la piel.

B. Efectos de la sobreexposición: Respirar muy altos niveles de BD por corto tiempo puede causar efectos al sistema nervioso central, visión borrosa, náusea, fatiga, jaqueca, baja presión sanguínea y disminución del pulso e inconsciencia. No hay casos registrados de exposición accidental a altos niveles que hayan causado muerte en humanos, pero esto pudiera ocurrir. Respirar bajos niveles de BD puede causar irritación de los ojos, nariz y garganta. El contacto de la piel con BD licuado puede causar irritación y congelamiento.

C. Exposición a largo término (crónica): El BD ha sido hallado ser un potente carcinógeno en roedores, induciendo lesiones neoplásticas en múltiples sitios blanco en ratones y ratas. Un estudio reciente de trabajadores expuestos a BD mostró que los trabajadores tienen un riesgo mayor de desarrollar leucemia. El riesgo de leucemia aumenta con la exposición aumentada a BD. OSHA ha concluido que hay fuerte evidencia de que la exposición a BD en el lugar de trabajo presenta un riesgo mayor de muerte debida a cánceres del sistema linfohematopoyético.

D. Informando señales y síntomas: Debe informar a su supervisor si desarrolla cualquiera de estas señales y síntomas y sospecha que sean causadas por la exposición a BD.

III. Procedimientos de primera ayuda de emergencia

En el caso de una emergencia, siga el plan de emergencia y los procedimientos designados para su área de trabajo. Si ha sido adiestrado en procedimientos de primera ayuda, provea las medidas de primera ayuda necesarias. Si es necesario, llame para ayuda adicional de sus compañeros y personal médico de emergencia.

A. Exposiciones de los ojos y piel: Si hay potencial de que el BD licuado pueda entrar en contacto con los ojos o la piel, debe proveerse escudos protectores faciales y debe usarse equipo de protección. Si el BD licuado entra en contacto con los ojos, lave los ojos con grandes cantidades de agua, levantando ocasionalmente los párpados. Inunde repetidamente. Busque atención médica inmediatamente. No debe usarse lentes de contacto al trabajar con este químico. En el caso de contacto con la piel, que puede causar congelamiento, remueva cualquier ropa contaminada y lave el área afectada repetidamente con grandes cantidades de agua templada.

B. Respiración. Si una persona respira grandes cantidades de BD, remueva a la persona expuesta al aire fresco inmediatamente. Si la respiración ha cesado, empiece la resucitación cardiopulmonar (CPR), si ha sido adiestrado en este procedimiento. Mantenga a la persona afectada caliente y en descanso. Busque atención médica inmediatamente.

C. Rescate: Mueva a la persona afectada de la exposición peligrosa. Si la persona afectada se hubiera desmayado, pida ayuda y comience con los procedimientos de rescate de emergencia. Use extrema cautela de modo que no se convierta en un accidentado. Comprenda los procedimientos de rescate de la planta y conozca la localización del equipo de rescate antes de que surja la necesidad.

IV. Respiradores y ropa protectora

A. Respiradores: La buena práctica de higiene industrial recomienda que se use los controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir las concentraciones ambientales al nivel de exposición permisible. Sin embargo, hay algunas excepciones donde se use respiradores para controlar la exposición. Puede usarse respirador donde los controles de ingeniería y prácticas de trabajo no sean técnicamente factibles, cuando tales controles estén en el proceso de ser instalados o cuando estos controles fallen y sea necesario suplementarlos, o durante exposición breve no rutinaria. También puede usarse respirador en situaciones que envuelvan operaciones de trabajo no rutinarias que se realicen poco frecuentemente y en las cuales las exposiciones sean limitadas en duración y en situaciones de emergencia. En algunos casos se permite el uso de respirador de cartucho, pero sólo con estrictas obligaciones de tiempo. Por ejemplo, en exposiciones bajo 5 ppm de BD, puede usarse un respirador de cartucho (o canasto), ya sea de medio rostro o rostro completo, pero el cartucho debe cambiarse al menos cada cuatro horas y debe cambiarse cada tres

horas cuando la exposición es entre 5 y 10 ppm. Si el uso de respiradores es necesario, los únicos respiradores permitidos son aquellos que hayan sido aprobados por National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Además de la selección de respirador, debe instituirse un programa completo de protección respiratoria que incluya adiestramiento regular, mantenimiento, pruebas de ajuste, inspección, limpieza y evaluación de los respiradores. Si puede oler el BD mientras usa un respirador, proceda inmediatamente al aire fresco y cambie el cartucho (o canasto) antes de regresar al área donde haya exposición a BD. Si experimenta dificultad en respirar mientras usa un respirador, dígaselo a su supervisor.

B. Ropa protectora: A los empleados debe proveerse y requerirse el uso de ropa impermeable, guantes, protectores faciales (mínimo de ocho pulgadas), y otra ropa protectora apropiada necesaria para evitar que la piel se congele mediante el contacto con BD licuado (o con recipientes que contengan BD líquido).

Los empleados deben estar provistos de, y requerírseles el uso de gafas de seguridad a prueba de salpicaduras donde el BD licuado pueda entrar en contacto con los ojos.

V. Precauciones para uso, manejo y almacenado seguro

A. Riesgos de incendio y explosión: El BD es un gas inflamable y puede fácilmente formar mezclas explosivas en el aire. Tiene un límite inferior de explosividad de 2% y un límite superior de explosividad de 11.5%. Tiene una temperatura de autoignición de 420° C (788 °F). Su vapor es más pesado que el aire (densidad de vapor, 1.9), y puede viajar a considerables distancias a una fuente de ignición y causar un fogonazo. Usualmente contiene inhibidores para evitar la autopolimerización (lo que está acompañado por la evolución de calor) y para evitar la formación de peróxidos explosivos. A temperaturas elevadas, tales como condiciones de incendio, puede tener lugar la polimerización. Si la polimerización tiene lugar en un envase, hay la posibilidad de la rotura violenta del envase.

B. Riesgo: Ligeramente tóxico. Ligeramente irritante respiratorio. El contacto directo del BD licuado sobre la piel puede ocasionar quemaduras por frío y congelación.

C. Almacenado: Proteja los envases de BD de daño físico. Se prefiere el almacenado exterior o separado de los envases de BD. El almacenado interior debe ser en una localización fresca, seca, bien ventilada y no combustible, lejos de todas las posibles fuentes de ignición. Almacene los cilindros verticalmente y no estíbe. No almacene con material oxidante.

D. Envases de embarque usuales: El BD licuado es contenido en aparatos de presión de acero.

E. Equipo eléctrico: Las instalaciones eléctricas en las localizaciones peligrosas Clase I, según definido en el artículo 500 del National Electrical Code, debe ser de acuerdo con el artículo 501 del código. Si es necesario equipo eléctrico a prueba de explosiones, debe ser apropiado para usarse en Grupo B. Puede usarse equipo Grupo D si tal equipo está aislado de acuerdo con la

Sección 501-5(a) sellando todo conducto de ½ pulgada o mayor. Véase Venting of Deflagrations (NFPA No. 68, 1994), National Electrical Code (NFPA No. 1996), Static Electricity (NFPA No. 77, 1993), Lightning Protection System (NFPA No. 780, 1995), y Fire Hazard Properties of Flammable Liquids, Gases and Volatile Solids (NFPA No. 325, 1994).

F. Combatiendo incendios. Detener el flujo del gas. Use agua para mantener fríos los envases expuestos al fuego. Los extintores de incendios y las facilidades de mojado rápido deben estar prontamente disponibles y debe saber dónde están y como operarlos.

G. Derrames y escapes: La personas que no estén usando equipo y ropas protectoras deben estar restringidas de las áreas de derrames o escapes hasta que se haya completado la limpieza. Si ha habido un derrame o escape de BD, debe darse los siguientes pasos:

1. Eliminar todas las fuentes de ignición.
2. Ventilar el área del derrame o escape.
3. Si está en forma líquida, para pequeñas cantidades, permita que se evapore en forma segura.
4. Detener o controlar el escape si esto puede hacerse sin riesgo. Si la fuente del escape es un cilindro y el escape no puede pararse en el sitio, remueva el cilindro con escape a un lugar seguro y repare el escape o permita que el cilindro se vacíe.

H. Disposición: Esta sustancia, al ser descartada o desechada, es un desperdicio peligroso de acuerdo a las reglamentaciones federales (40 CFR parte 261). Está listado como desperdicio peligroso bajo el número D001 debido a su inflamabilidad. La transportación, almacenado, tratamiento y disposición de este material de desperdicio debe ser conducidos en cumplimiento con 40 CFR partes 262, 263, 264, 268 y 270. La disposición puede ocurrir sólo en facilidades apropiadamente permitidas. Coteje las reglamentaciones estatales y locales para cualesquiera requisitos adicionales, ya que estos pueden ser más restrictores que las leyes y reglamentaciones federales.

I. No debe mantener alimentos, bebidas o materiales para fumar en áreas donde haya exposición a BD, ni debe comer ni beber en tales áreas.

J. Pregunte a su supervisor dónde se usa BD en su área de trabajo para cualesquiera reglas de seguridad y salud de la planta adicionales.

VI. Requisitos médicos

A su patrono se requiere ofrecerle la oportunidad de participar en un programa de selección y vigilancia médica si están expuestos a concentraciones de BD que excedan al nivel de acción (0.5 ppm de BD como TWA de ocho horas) en 30 días o más al año, o en o sobre 8hr. TWA (1 ppm)

o STEL (5 ppm por 15 minutos) en 10 días o más al año. La exposición durante cualquier parte del día cuenta. Si ha estado estado expuesto a BD en el pasado, pero ha sido transferido a otro trabajo, aún puede ser elegible para participar en el programa de selección y vigilancia médica. La regla de OSHA especifica las pasadas exposiciones que lo cualificarían para la participación en el programa. Estas pasadas exposiciones son historiales de trabajo que sugieran lo siguiente: (1) Que ha estado expuesto en o sobre los PELs durante 30 días o en un año por 10 o más años; (2) que ha estado expuesto en o sobre el nivel de acción durante 60 días al año por 10 o más años; o (3) que ha estado expuesto sobre 10 ppm durante 30 días en cualquier año pasado. Además, si está expuesto a BD en una situación de emergencia, es elegible para un examen médico dentro de 48 horas. El programa básico de selección médica incluye un cuestionario de salud, examen físico y pruebas de sangre. Estas evaluaciones médicas deben serle ofrecidas en un tiempo y lugar razonable y sin costo ni pérdida de paga.

VII. Observación de monitoreo

A su patrono se requiere llevar a cabo mediciones que sean representativas de su exposición a BD y usted o su representante designado tiene derecho a observar el procedimiento de monitoreo. Tiene derecho a observar los pasos dados en el procedimiento de medición y de registrar los resultados obtenidos. Cuando el procedimiento de monitoreo tenga lugar en un área donde se requiera el uso de respiradores o equipo y ropa de protección personal, debe serle provisto a usted o a su representante y debe usar la ropa y equipo de protección.

VII. Acceso a información

A. Cada año, a su patrono se le requiere informarle de la información contenida en este apéndice. Además, su patrono debe instruirle en las prácticas de trabajo apropiadas para usar los procedimientos de emergencia de BD y el uso correcto del equipo protector.

B. A su patrono se requiere determinar si está siendo expuesto a BD. Usted y su representante tienen el derecho de observar las mediciones de los empleados y a registrar los resultados obtenidos. A su patrono se requiere informarle de su exposición. Si su patrono determina que está siendo sobreexpuesto, se le requiere informarle de las acciones que estén siendo tomadas para reducir su exposición a dentro de los límites permisibles de exposición y la agenda para implantar estas acciones.

C. A su patrono se requiere mantener expedientes de sus exposiciones y sus exámenes médicos. Estos expedientes deben ser mantenidos por el patrono por al menos treinta (30) años.

D. A su patrono se requiere facilitar sus expedientes médicos y de exposición a usted y a su representante a petición.

Apéndice B. Guías técnicas de sustancia para 1,3-Butadieno (No mandatorio)

I. Datos físicos y químicos

A. Identificación de sustancia:

1. Sinónimos: 1,3-Butadieno (BD); butadieno; bietileno; bivinilo; divinilo; butadieno-1,3; buta-1,3-dieno; eritreno; NCI-C50620; CAS-106-99-0.
2. Fórmula: $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$.
3. Peso molecular: 54.1.

B. Datos físicos:

1. Punto de ebullición (760 mm Hg): $-4.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($23.5\text{ }^{\circ}\text{F}$).
2. Gravedad específica (agua=1); 0.62 a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($68\text{ }^{\circ}\text{F}$).
3. Densidad de vapor (aire=1 al punto de ebullición de BD): 1.87 .
4. Presión de vapor a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($68\text{ }^{\circ}\text{F}$); 910 mm Hg .
5. Solubilidad en agua, g/100 g de agua a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($68\text{ }^{\circ}\text{F}$); 0.05 .
6. Apariencia y color: Gas incoloro, inflamable, con un olor ligeramente aromático. El BD licuado es un líquido incoloro con un olor ligeramente aromático.

II. Datos de riesgos de incendio, explosión y reactividad

A. Incendio:

1. Punto de inflamabilidad: $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($-105\text{ }^{\circ}\text{F}$), para salida; BD licuado; No aplicable a BD gaseoso.
2. Estabilidad: Se añade un estabilizador al monómero para inhibir la formación de un polímero durante el almacenado. Forma peróxidos explosivos en aire en ausencia del inhibidor.
3. Límite de inflamabilidad en aire, por ciento por volumen: Inferior: 2.0 ; superior: 11.5 .
4. Medio extintor: Bióxido de carbono para pequeños incendios, espumas de polímero o alcohol para incendios más grandes.

5. Procedimientos especiales para combatir incendios: Combata el incendio desde una localización protegida o la máxima distancia posible. Detenga el flujo de gas antes de extinguir el incendio. Use rocío de agua para mantener frío el cilindro expuesto a incendio.

6. Riesgos inusuales de incendio y explosión: Los vapores de BD son más pesados que el aire y pueden viajar a una fuente de ignición y retroignición. Los envases cerrados pueden romperse violentamente al ser calentados.

7. Para propósitos de cumplimiento con los requisitos del 29 CFR 1910.106, el BD está clasificado como gas inflamable. Por ejemplo, 7,500 ppm, aproximadamente un cuarto del límite inflamable inferior, se consideraría que presenta un riesgo potencial de incendio o explosión.

8. Para propósitos de cumplimiento con el 29 CFR 1910.155, el BD está clasificado como un riesgo de incendio Clase B.

9. Para propósitos de cumplimiento con el 29 CFR 1910.307, las localizaciones clasificadas como peligrosas debido a la presencia de BD deberá ser Clase I.

B. Reactividad:

1. Condiciones que contribuyen a la inestabilidad: Calor: Se forma peróxidos cuando no se mantiene la concentración de inhibidor en el nivel apropiado. A temperaturas elevadas, tales como en condiciones de incendio, puede tener lugar la polimerización.

2. Incompatibilidades: El contacto con agentes oxidantes fuertes puede causar incendios y explosiones. El contacto del BD crudo (no monómero de BD), con cobre o aleaciones de cobre puede causar formaciones de compuestos de cobre explosivos.

3. Productos de descomposición peligrosos: Puede liberarse gases tóxicos (tal como monóxido de carbono), pueden ser liberados en un incendio que envuelva BD.

4. Precauciones especiales: El BD ataca algunas formas de plástico, gomas y revestimientos. El BD almacenado debe cotejarse para el contenido apropiado de inhibidor, para autopolimerización y para la formación de peróxidos cuando esté en contacto con aire y hierro. Las tuberías que carguen BD pueden taponarse por la formación de polímero gomoso.

C. Propiedades de advertencia:

1. Umbral de olor: Un umbral de olor de 0.45 ppm ha sido informado en el American Industrial Hygiene Association (AIHA) Report, *Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards*. (Ex. 32-28C)

2. Nivel de irritación de los ojos: Los trabajadores expuestos a vapores de BD (concentración o pureza no especificadas), se han quejado de irritación de los ojos, pasajes nasales, garganta y pulmones. Los perros y conejos experimentalmente expuestos a tanto como 6,700 ppm por 7 ½ horas al día por ocho meses no desarrollaron anomalías de los ojos histológicamente demostrables.

3. Evaluación de las propiedades de advertencia: Ya que la media de umbral de olor es alrededor de la mitad del PEL de 1ppm, y más de 10 veces bajo el STEL de 5 ppm, la mayoría de los usuarios de los respiradores purificadores de aire aún deben ser capaces de detectar la entrada, antes de que ocurra una sobreexposición significativa a BD.

III. Procedimientos para derrames, escapes y disposición

A. Las personas que no usen equipo y ropa protectores deben estar restringidas de las áreas de derrames o escapes hasta que se haya completado la limpieza. Si se ha derramado o escapado BD, deben darse los siguientes pasos:

1. Eliminar toda fuente de ignición.
2. Ventilar las áreas de derrame o escape.
3. Si está en forma líquida, para pequeñas cantidades, permita que se evapore de manera segura.
4. Detenga o controle el derrame si esto puede hacerse sin riesgo. Si la fuente del derrame es un cilindro y el derrame no puede ser detenido en el sitio, remueva el cilindro con el escape a un lugar seguro y repare o permita que el cilindro se vacíe.

B. Disposición: Esta sustancia, al ser descartada o desechada, es un desperdicio peligroso, de acuerdo a las reglamentaciones federales (40 CFR part 261). Está listada por EPA como el desperdicio peligroso número D001 debido a sus propiedades de ignición. La transportación, almacenado, tratamiento y disposición de este material de desperdicio debe ser conducido en cumplimiento con el 40 CFR partes 262, 263, 264, 268 y 270. La disposición puede ocurrir en facilidades apropiadamente permitidas. Coteje las reglamentaciones estatales y locales para cualesquiera requisitos adicionales, porque pueden ser más restrictivos que las leyes y reglamentaciones federales.

IV. Procedimientos de monitoreo y medición

A. Exposición sobre el límite de exposición permisible de (TWA de ocho horas), o el límite de exposición a corto término (STEL):

1. Evaluación de exposición TWA ocho horas: Las mediciones tomadas con el propósito de determinar la exposición de los empleados bajo esta norma se toman mejor con muestras

consecutivas que cubran el turno completo. Las muestras de aire deben ser tomadas en la zona de respiración del empleado (el aire que representaría más cercanamente el inhalado por el empleado).

2. Evaluación de exposición al STEL:

Las mediciones deben representar las exposiciones de 15 minutos asociadas con las operaciones con mayor probabilidad de exceder al STEL en cada trabajo y en cada turno.

3. Frecuencias de monitoreo: La Tabla 1 da varios escenarios de exposición y sus frecuencias de monitoreo requeridas por la norma final para exposición ocupacional a butadieno.

Tabla 1.-Cinco escenarios de exposición y sus frecuencias de monitoreo asociadas

Nivel de acción	TWA de 8 horas	STEL	Actividad de monitoreo requerida
-	-	-	No se requiere monitoreo de TWA de 8 horas o STEL
+	-	-	No se requiere monitoreo de STEL. Monitorear el TWA de 8 horas anualmente
+	+	-	No se requiere monitoreo de STEL. Monitoreo periódico de TWA de 8 horas de acuerdo con el (d)(3)(ii). ^{**}
+	+	+	Monitoreo periódico del TWA de 8 horas, de acuerdo con el (d)(3)(ii) ^{**} . Monitorear periódicamente el STEL de acuerdo con el (d)(3)(iii).
+	-	+	Monitoreo periódico del STEL, de acuerdo con (d)(3)(iii). Monitorear el TWA de 8 horas anualmente.

^{*} Escenario de exposición. Límite excedido: + = Sí, - = No.

^{**} El patrono puede disminuir la frecuencia del monitoreo de exposición a anualmente cuando se tomen al menos dos mediciones consecutivas con 7 días de separación que muestren que las exposiciones están bajo el TWA de 8 horas, pero en o sobre el nivel de acción.

4. Técnicas de monitoreo: El Apéndice D describe el método de muestreo y análisis validado que ha sido probado por OSHA para su uso con BD. El patrono, tiene la obligación de seleccionar un método de monitoreo que cumpla con los requisitos de exactitud y precisión de la norma bajo sus condiciones de campo únicas. La norma requiere que el método de monitoreo debe ser exacto a un nivel de confiabilidad de 95%, a más o menos 25% para concentraciones de BD en o sobre 1 ppm y a más o menos 35% para concentraciones bajo 1 ppm.

V. Equipo de protección personal

A. A los empleados deberá proveerse y requerírseles el uso de ropa y guantes impermeables, protectores faciales (mínimo de ocho pulgadas), y otra ropa protectora apropiada necesaria para evitar que la piel se congele debido al contacto con BD líquido.

B. Cualquier ropa que se moje con BD líquido debe ser removida inmediatamente y no volverse a usar hasta que el butadieno se haya evaporado.

C. A los empleados deberá proveerse y requerirse el uso de gafas de seguridad a prueba de salpicaduras donde el BD líquido pueda tener contacto con los ojos.

VI. Orden y limpieza y facilidades de higiene

Para propósitos de cumplir con el 29 CFR 1910.141, debe enfatizarse los siguientes ítems:

- A. El lugar de trabajo debe mantenerse limpio, ordenado y en condición sanitaria.
- B. Debe proveerse facilidades de lavado con agua fría y caliente y mantenerse en condiciones sanitarias

VII. Precauciones adicionales

- A. Almacene el BD en envases herméticamente cerrados en un área fresca bien ventilada y deberá tomarse todas las precauciones necesarias para evitar cualesquiera riesgos de explosión.
- B. Debe usarse herramientas a prueba de chispas para abrir y cerrar envases de metal. Esos envases deben estar efectivamente puestos a tierra.
- C. No incinerar cartuchos, tanques u otros envases de BD.
- D. Los patronos deben advertir a los empleados de todas las áreas y operaciones donde pudiera ocurrir exposición a BD.

Apéndice C. Selección y vigilancia médica para 1,3-Butadieno (No mandatorio)

I. Bases para los requisitos de selección y vigilancia médica

- A. Ruta de entrada Inhalación
- B. Toxicología

La inhalación de BD ha estado ligada a un riesgo mayor de cáncer, daño a los órganos reproductores y fetotoxicidad. El butadieno puede ser convertido mediante oxidación a epoxibuteno y diepoxibuteno, dos metabolitos genotóxicos que pueden jugar un papel en la expresión de los efectos tóxicos de BD.

El BD ha sido probado para carcinogenicidad en ratones y ratas. Ambas especies respondieron a la exposición a BD desarrollando cáncer en múltiples sitios de órganos primarios. Las muertes tempranas en ratones fueron causadas por linfomas malignos, principalmente tipo linfocítico, con origen en el timo.

Los ratones expuestos a BD han desarrollado atrofia testicular u ovárica. Las pruebas de morfología de las cabezas de esperma también revelan espermias anormales en los ratones expuestos a BD; se halló mutaciones letales en una prueba de mutaciones letales dominantes. A

la luz de estos resultados en animales, la posibilidad de que el BD afecte adversamente a los sistemas reproductores de los trabajadores varones y hembras debe ser considerado.

Además, se ha observado anemia en los animales expuestos a butadieno. En algunos casos, esta anemia pareció ser una respuesta primaria a la exposición, en otros casos puede haber sido secundaria a una respuesta neoplástica.

C. Epidemiología

La evidencia epidemiológica demuestra que la exposición a BD presenta un riesgo mayor de leucemia. También se ha observado alteraciones leves de los parámetros hematológicos en los trabajadores de goma sintética expuestos a BD.

II. *Efectos potencialmente adversos a la salud*

A. Agudos

El contacto de la piel con BD líquido causa quemaduras característica o congelamiento. El BD en forma gaseosa puede irritar los ojos, pasajes nasales, garganta y pulmones. La visión borrosa, tos y mareos también pueden ocurrir. Los efectos son leves a 2,000 ppm y pronunciados a 8,000 para exposiciones que ocurran durante el turno de trabajo completo.

A concentraciones muy altas en aire, el BD es anestésico, causa narcosis, parálisis respiratoria, inconsciencia y muerte. Tales concentraciones son improbables, sin embargo, excepto en una emergencia extrema, porque el BD presenta un riesgo de explosión a estos niveles.

B. Crónico

Los principales efectos adversos a la salud son linfoma inducido por BD, leucemia y toxicidad reproductora potencial. La anemia y otros cambios en las células de la sangre periferal pueden ser indicadores de exposición excesiva a BD.

C. Reproductiva

Los trabajadores pueden estar preocupados sobre la posibilidad de que su exposición a BD pueda estar afectando su capacidad de procrear una criatura sana. Para los trabajadores con altas exposiciones a BD, especialmente aquellos que hayan experimentado dificultades en concebir, abortos o natimueitos, puede ser necesaria una evaluación médica y de laboratorio de la fertilidad para determinar si el BD está teniendo algún efecto adverso sobre el sistema reproductor o sobre la salud del feto.

III. Componentes de selección médica a la vista

A. Cuestionario de salud

La meta más importante del cuestionario de salud es obtener información de los trabajadores en relación a las señales o síntomas potenciales generalmente relacionados con la leucemia u otras anormalidades sanguíneas. Por lo tanto, los médicos u otros profesionales del cuidado de la salud licenciados deben estar al tanto de los síntomas de presentación de los desórdenes y cánceres hematopoyéticos, así como de los procedimientos necesarios para confirmar o excluir tales diagnósticos. Además, el cuestionario de salud ayudará en con la identificación de los trabajadores en mayor riesgo de desarrollar leucemia o efectos reproductores adversos de sus exposiciones a BD.

Los trabajadores con un historial de dificultades reproductoras de un historial personal o familiar de síndrome de inmunodeficiencia, discracias sanguíneas, linfoma o leucemia y aquellos que estén o hayan estado expuestos a drogas medicinales o químicos que se conozca que afecten los sistemas hematopoyético o linfático pueden estar en riesgo mayor debido a su exposición a BD. Después de la administración inicial, el cuestionario de salud debe ser actualizado anualmente.

B. Contaje de sangre completo (CBC)

El programa de selección y vigilancia médica requiere que se provea un CBC anual, con diferencial y conteo de plaquetas a todo empleado con exposición a BD. Esta prueba ha de ser realizada en una muestra de sangre obtenida mediante flebotomía del sistema venoso o, si es técnicamente factible, de una muestra de sangre capilar de un pinchazo en el dedo. La muestra ha de ser analizada por un laboratorio acreditado.

Las anormalidades en el CBC pueden deberse a un número de diferentes etiologías. La preocupación por los trabajadores expuestos a BD incluye, pero no está limitada a la identificación oportuna de cánceres linfohematopoyéticos, tales como leucemia y linfoma no Hodgkins. Las anormalidades de las porciones del CBC son identificadas comparando los resultados de un individuo a las un alcance establecido de valor normal para varones y hembras. Un cambio substancial en el CBC de cualquier empleado también puede ser visto como "anormal" para ese individuo, aún si todas las mediciones hubieran caído dentro de los alcances de los valores normales basados sobre la población. Se sugiere que se incluya un flujograma de los valores de laboratorio en el expediente médico de cada empleado, de modo que pueda hacerse la comparación y las tendencias en el CBC anual.

La determinación del significado clínico de un CBC anormal deberá ser responsabilidad del médico examinador, otro profesional del cuidado de la salud licenciado, o especialista médico al cual el empleado sea referido. Idealmente, un CBC anormal debe ser comparado a las mediciones de CBC anteriores para el mismo empleado, cuando esté disponible. El sentido común clínico puede dictar que un valor de CBC que esté muy ligeramente fuera del alcance normal no amerita

preocupación médica. Una anomalía de CBC también puede ser el resultado de un estresor físico temporero, tal como una enfermedad viral transitoria, donación de sangre o menorragea o error de laboratorio. En estos casos, el CBC debe ser repetido de manera oportuna, i.e., dentro de seis semanas, para verificar que haya ocurrido el regreso al alcance normal. Un CBC clínicamente significativamente anormal debe resultar en la remoción del empleado de exposición adicional a BD. Transferir el empleado a otros deberes de trabajo en un ambiente libre de BD sería la recomendación preferida.

C. Examen físico

El programa de selección y vigilancia médica requiere un examen físico inicial para los trabajadores expuestos a BD; este examen es repetido una vez cada tres años. El examen físico inicial debe evaluar la salud general de línea de base del empleado y descartar las señales clínicas de condiciones médicas que pudieran ser causadas por, o agravada por exposición ocupacional a BD. El examen físico debe ser dirigido a la identificación de las señales de desórdenes linfomatosos, incluyendo agrandamiento de nódulos linfáticos, esplenomegalia y hepatomegalia.

Los exámenes físicos repetidos deben actualizar los hallazgos clínicos repetidos que pudieran ser indicadores del desarrollo de un desorden linfomatoso, tal como linfoma, leucemia u otra anomalía sanguínea. Los exámenes físicos también pueden ser provistos sobre las bases de necesidad para seguir una respuesta positiva en el cuestionario de salud, o en respuesta a un CBC anormal. El examen físico de los trabajadores que ya no vayan a estar trabajando en trabajos con exposición a BD tienen la intención de descartar los desórdenes linfomatosos.

La necesidad de exámenes físicos para los trabajadores preocupados por los efectos reproductores adversos debidos a su exposición a BD debe ser identificada por el médico u otros profesional del cuidado de la salud licenciado y provisto de conformidad. Para estos trabajadores, tales consultas y exámenes pueden relacionarse con el desarrollo de toxicidad y la capacidad reproductora.

El examen físico de los trabajadores agudamente expuestos a niveles significativos de BD debe estar especialmente dirigido al sistema respiratorio, ojos, senos, piel, sistema nervioso y cualquier región asociada con quejas particulares. Si el trabajador ha recibido una exposición aguda severa, puede estar requerida la hospitalización para asegurar el manejo médico apropiado. Ya que el tipo de exposición puede colocar a los trabajadores en mayor riesgo de anomalías de la sangre, debe obtenerse un CBC dentro de 48 horas y repetido al mes, segundo mes y tercer mes.

Apéndice D: Muestreo y método analítico para 1,3-Butadieno (No mandatorio)

OSHA Method No.: 56

Matriz: Aire

Concentración blanco: 1 ppm (2.21 mg/m³)

Procedimiento: Las muestras de aire son recogidas pasando volúmenes conocidos de aire a través de tubos de muestreo que contengan adsorbente de carbón revestido de 4-tert-butylcatechol. Las muestras son desorbidas con disulfito de carbón y luego analizadas mediante cromatografía de gas usando un detector de llama ionizante.

Índice de muestreo recomendado y volumen de aire: 0.05 L/min y 3 L.

Límite de detección del procedimiento general: 90 ppb (200 ug/m³) (basado sobre un volumen de aire de 3 L).

Límite de cuantitación confiable: 155 ppb (343 ug/m³) (basado sobre un volumen de aire de 3 L).

Error de estimado estándar en la concentración blanco: 6.5%.

Requisitos especiales: Los tubos de muestreo deben estar revestidos de 4-tert-butylcatechol. Las muestras recogidas deben ser almacenadas en un congelador.

Status de método: Un método de muestreo y analítico ha sido sometido a los procedimientos de evaluación establecidos del Organic Methods Evaluation Branch, OSHA Analytical Laboratory, Salt Lake City, Utah 84165.

1. Trasfondo

Se emprendió este trabajo para desarrollar un procedimiento de muestreo y analítico para BD a 1 ppm. El método actual recomendado por OSHA para la recolección de BD usa carbón de cachipa de coco como el medio de muestreo (Ref. 5.2). Este método se halló inadecuado para usarse con bajos niveles de BD debido a la inestabilidad de muestra.

La estabilidad de las muestras ha sido significativamente mejorada mediante el uso de carbón especialmente limpio que esté revestido con 4-tert-butylcatechol (TBC). El TBC es un inhibidor de polimerización para BD (Ref. 5.3).

1.1.1 Efectos tóxicos

Los síntomas de la exposición humana a BD incluye la irritación de los ojos, nariz y garganta. También puede causar tos, mareos y fatiga. Puede resultar dermatitis y congelación de la exposición a la piel a BD líquido. (Ref. 5.1)

NIOSH recomienda que el BD sea manejado en el lugar de trabajo como un carcinógeno ocupacional potencial. Esta recomendación está basada sobre dos estudios de inhalación que resultaron en cánceres en múltiples sitios en ratas y en ratones. El BD también ha demostrado actividad mutagénica en presencia de un sistema activador de microsomal del hígado. También ha sido informado que tiene efectos reproductores adversos. (Ref. 5.1)

1.1.2 Exposición potencial en el lugar de trabajo

Alrededor de 90% de la producción anual de BD es usado para manufacturar goma de estireno-butadieno y goma de polibutadieno. Otros usos incluyen: Goma de policloropreno, resinas de acrilonitrilo butadieno-estireno, intermedios de nilón, látex de butadieno estireno, elastómeros termoplásticos, resinas de nitrilo, resinas de metil metilacilato-butadieno e intermedios químicos. (Ref. 5.1)

1.1.3. Propiedades físicas (Ref. 5.1)

CAS No. : 106-99-0

Peso molecular: 54.1

Apariencia: Gas incoloro

Punto de ebullición: -4.41 °C (760 mm Hg)

Punto de congelación: -108.9 °C

Presión de vapor: 2 atm @ 15.3 °C, 5 atm @ 47 °C

Límite explosivo: 2 a 11.5% (por volumen en aire)

Umbral de olor: 0.45 ppm

Fórmula estructural: $H_2C:CHCH:CH_2$

Sinónimos: BD; bietileno, bivinilo; butadieno; divinilo; buta-1,3-dieno; alpha-gamma-butadieno; eritreno; NCI-C50602; pirrolileno viniloetileno.

1.2 Parámetros definidores de límite

Las concentraciones de aire de analito listadas a través de este método están basadas sobre un volumen de aire de 3 L y un volumen de desorción de 1 mL. Las concentraciones listadas en ppm están referenciados a 25 °C y 760 mm Hg.

1.2.1. Límite de detección del procedimiento analítico

El límite de detección del procedimiento general fue 304 pg por inyección. Esta fue la cantidad de BD que dio una respuesta relativa a las interferencias presentes en un estándar.

1.2.2. Límite de detección general

El límite de detección del procedimiento general fue $0.60 \mu\text{g}$ por muestra (90 ppb o $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Esta cantidad fue determinada gráficamente. Fue la cantidad de analito que, al añadirse un trazador isotópico en el dispositivo de muestra, permitiría la recuperación aproximada igual al límite de detección del procedimiento analítico.

1.2.3. Límite de cuantitación confiable

El límite de cuantitación confiable fue $1.03 \mu\text{g}$ por muestra (155 ppb o $343 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Esta fue la cantidad de analito más pequeña que pudiera ser cuantificada dentro de los límites de una recuperación de al menos 75% y una precisión ($\pm 1.95 \text{ SD}$) de $\pm 25\%$ o mejor.

1.2.4. Sensitividad¹

La sensibilidad del procedimiento analítico sobre un alcance de concentración que represente 0.6 a dos veces la concentración blanco, basado sobre el volumen de aire recomendado, fue 387 unidades de área por $\mu\text{g}/\text{mL}$. Este valor fue determinado del declive de la curva de calibración. La sensibilidad puede variar con el instrumento particular usado en el análisis.

1.2.5. Recuperación

La recuperación de BD de las muestras usadas en pruebas de almacenado permanecieron sobre 77% cuando las muestras fueron almacenadas a temperatura ambiente y sobre 94% cuando las muestras son almacenadas en temperaturas refrigeradas. Estos valores fueron determinados de las líneas de regresión que fueron calculadas de los datos de almacenado. La recuperación de analito del dispositivo recolector debe ser al menos 75% siguiente al almacenado.

1.2.6. Precisión (método analítico solamente)

El coeficiente acumulado de la variación obtenida de las determinaciones replicadas de los estándares analíticos sobre un alcance de 0.6 a dos veces la concentración blanco fue 0.011.

1.2.7. Precisión (procedimiento general)

La precisión al nivel de confiabilidad de 95% para las pruebas de almacenado de temperatura refrigerada fue $\pm 12.7\%$. Este valor incluye un $\pm 5\%$ adicional para error de muestreo. El procedimiento general debe proveer resultados que sean $\pm 25\%$ en el nivel de confiabilidad de 95%.

¹ El límite de cuantitación confiable y los límites de detección informados en el método están basados sobre la optimización del instrumento para la cantidad más pequeña posible del analito. Cuando la concentración del blanco de un analito es excepcionalmente más alta que estos límites, puede no ser obtenible en los parámetros de operación de rutina.

1.2.8. Reproducibilidad

Las muestras recogidas de atmósferas de pruebas controladas y una copia en borrador de este procedimiento fueron facilitados a un químico no asociado con esta evaluación. La recuperación promedio fue 97.2% y la desviación estándar fue 6.2%.

2. Procedimiento de muestreo

2.1 Aparato

2.1.1. Las muestras son recogidas mediante el uso de una bomba de muestreo personal que pueda ser calibrada a dentro de $\pm 5\%$ de índice de muestreo recomendado de 0.05 L/min con el tubo de muestrear en línea.

2.1.2. Las muestras son recogidas con tubos de muestrear preparados en un laboratorio. El tubo de muestreo está construido de cristal tratado con silano y es alrededor de 5 cm de largo. El ID es 4 mm y el OD es 6 mm. Un extremo del tubo es más fino, de modo que el tapón de extremo de lana de vidrio mantenga el contenido del tubo fijo durante el muestreo. La abertura del extremo fino del tubo de muestreo es al menos la mitad del tubo ID (2 mm). El otro extremo del tubo de muestreo está abierto a sus 4 mm ID para facilitar el empaque del tubo. Ambos extremos del tubo están pulidos a fuego por seguridad. El tubo contiene dos secciones de carbón pretratado que ha sido revestido con TBC. El tubo contiene una sección de apoyo de 50-mg, localizado más cerca del extremo fino y con una sección de muestreo de carbón. Las dos secciones de adsorbente revestidas están separadas y retenidas por pequeños tapones de lana de vidrio silanizada. Después de rellenarse, los tubos son sellados con dos tapas de extremo de OD plástico de 7/32 de pulgada. Las instrucciones para el tratamiento y revestimiento del carbón están presentadas en la Sección 4.1 de este método.

2.2 Reagentes

No se requieren.

2.3. Technique

2.3.1. Etiquetar apropiadamente el tubo de muestreo y luego remover los tapas de plástico de los extremos.

2.3.2 Una el tubo de muestreo a la bomba usando una sección de tubo de plástico flexible tal, que la sección frontal del tubo de muestro esté expuesto directamente a la atmósfera. No coloque ningún tubo delante del tubo de muestreo. El tubo de muestreo debe estar unido a la zona de respiración del trabajador en manera vertical, de modo que no impida la ejecución del trabajo.

2.3.3. Después de muestrear por el tiempo apropiado, remueva el tubo de muestreo de la bomba y selle el tubo con las tapas de plástico para los extremos. Envuelva el tubo a lo largo.

2.3.4. Incluya al menos un blanco para cada serie de muestreo. El blanco debe ser manejado en la misma manera que las muestras, con excepción de que no se pasa aire a través de ello.

2.3.5. Listar cualquier interferencia potencial en la hoja de datos de muestra.

2.3.6. Las muestras no requieren precauciones de embarque especial bajo condiciones normales. Las muestras deben ser refrigeradas si han de ser expuestas a temperaturas ambientales más altas de lo norma. Si las muestras van a ser almacenadas antes de ser embarcadas al laboratorio, deben mantenerse en un congelador. Las muestras deben ponerse en un congelador al recibirse en el laboratorio.

2.4. *Entrada*

(Entrada fue definido como la cantidad relativa de analito hallada en la sección de apoyo del tubo en relación a la cantidad total recogida en el tubo de muestreo. Ocurrió 5% de entrada después del muestrear una atmósfera de prueba que contenía 2.0 ppm BD por 90 min a 0.05 L/min. Al final del tiempo, se había muestreado 4.5 L de aire y 20.1 μg del analito fue recogido. La humedad relativa del aire muestreado fue 80% a 23 °C)

Los estudios de entrada han mostrado que el procedimiento de muestreo recomendado puede ser usado en concentraciones de aire más altas que la concentración blanco. El tiempo de muestreo, sin embargo, debe ser reducido a 45 minutos si el nivel de BD esperado y la humedad relativa del aire muestreado es alta.

2.5. *Eficiencia de desorción*

La eficiencia de desorción promedio para BD del carbón revestido de TBC sobre el alcance de 0.6 a dos veces la concentración blanco fue 96.4%. La eficiencia fue esencialmente constante durante el alcance estudiado.

2.6. *Volumen de aire recomendado e índice de muestreo*

2.6.1. El volumen de aire recomendado es 3L.

2.6.2. El índice de muestreo recomendado es 0.05 L/min por una hora.

2.7. *Interferencia*

No hay interferencias conocidas al método de muestreo

2.8. Precauciones de seguridad

2.8.1. Una el equipo de muestreo al trabajador de tal manera que no interfiera con la ejecución del trabajo o la seguridad.

2.8.2. Siga todas las prácticas de seguridad que apliquen al trabajo que esté siendo muestreado.

3. Procedimiento analítico

3.1. Aparato

3.1.1. Un cromatógrafo de gas (GC), equipado con un detector de ionización de llama (FID).²

3.1.2. Un GC de columna capaz de resolver los analitos de cualesquiera interferencias.³

3.1.3. Frasco es de cristal de 2-mL con tapas revestidas de Teflón.

3.1.4. Pipetas desechables tipo Pasteur, vasos volumétricos, pipetas y jeringuillas para preparar muestras y estándares, hacer diluciones y llevar a cabo inyecciones.

3.2 Reagentes

3.2.1 Bisulfito de carbono⁴

El contaminante benceno que estaba presente en el bisulfito de carbono fue usado como un estándar interno (ISTD), en esta evaluación.

3.2.2 Nitrógeno, hidrogeno y aire, GC grado.

3.2.3 BD se sabe la alta pureza.⁵

3.3. Preparación de estándar

3.3.1. Prepare los estándares diluyendo un volumen conocido de gas BD con bisulfito de carbono. Esto puede conseguirse inyectando el volumen apropiado de BD al espacio superior sobre el 1 mL de bisulfito de carbono contenido en el frasco de 2 mL sellado. Agite el frasco después de que la aguja sea removida del septum.⁶

3.3.2. La masa de gas BD usada para preparar estándares puede ser determinada mediante el uso de las siguientes ecuaciones:

$$MV = (760/BP)(273 + t)/(273)(22.41)$$

Donde:

MV=volumen molar ambiental

BP= presión barométrica ambiental

T=temperatura ambiental

$\mu\text{g}/\mu\text{L}=54.09/\text{MV}$

$\mu\text{g}/\text{estándar}=(\mu\text{g}/\mu\text{L})(\mu\text{L})$ BD usado para preparar el estándar.

3.4. Preparación de muestras

3.4.1 Transferir la sección de 100-mg del tubo de muestreo a un frasco de 2-mL. Coloque la sección de 50-mg en un frasco separado. Si los tapones de lana de vidrio contiene una cantidad significativa de carbón, colóquelos con la sección de muestreo apropiada.

3.4.2. Añada 1 mL de bisulfito de carbono a cada frasco.

3.4.3. Selle el frasco con tapas forradas con Teflón y luego permita que desorban por una hora. Agite los frasco a mano vigorosamente varias veces durante el período de desorción.

3.4.4. Si no es posible analizar las muestras dentro de cuatro horas, separe el bisulfito de carbono del carbón, usando una pipeta desechable del tipo Pasteur, siguiendo la hora. Esta separación mejorará la estabilidad de las muestras desorbidas.

3.4.5. Conserve los tubos de muestreo para ser limpiados y vueltos a llenar de adsorbente fresco.

3.5. Análisis

3.5.1 Condiciones del GC

Temperatura de columna: 95 °C

Temperatura de inyector: 180 °C

Temperatura de detector: 275 °C

Índice de flujo de detector de gas: 30 mL/min

Volumen de inyección: 0.80 μL

Columna de GC : 20-ft x 1/8-in columna de GC de acero inoxidable OD que contenga 20% de FFAP en 80/100 Chromabsorb W-AW-DMCS.

² El Hewlett-Packard Modelo 5840 A GC fue usado para esta evaluación. Inyecciones fueron realizadas usando un Modelo Hewlett-Packar 7671A muestra automatica

³ 20-ft x 1/8-in columna de GC de acero inoxidable OD que contenga 20% FFAP en 80/100 Chromabsorb W-AW-DMCS fue usada para esta evaluación.

⁴ Flasher Scientific Company. Se usó A.C.S. Reagent Grade en esta evaluación.

⁵ Matheson Gas Products. Se usó 1, 3-butadieno CP Grade en este estudio.

⁶ Un estándar que contenía 7.71 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (a temperatura y presión ambientes) fue preparado diluyendo 4 μL del gas con 1-mL de bisulfito de carbono.

3.5.2. Cromatograma. Véase la sección 4.2.

3.5.3. Use un método apropiado, tal como alturas pico o electrónicas, para medir el detector de respuesta

3.5.4. Prepare una curva de calibración usando varias soluciones estándar de diferentes concentraciones. Prepare la curva de calibración diariamente. Prepare el integrador para informar los resultados en $\mu\text{g/mL}$.

3.5.5. Agrupe las concentraciones de muestra con los estándares.

3.6. Interferencias (analíticas)

3.6.1. Cualquier compuesto con el mismo tiempo de retención general que el analito y que también una respuesta de detector es una interferencia potencial. Las posibles interferencias deben ser informadas por el higienista industrial al laboratorio con las muestras sometidas.

3.6.2. Parámetros de GC (temperatura, columna, etc.), pueden cambiarse para rodear las interferencias.

3.6.3. Un medio útil de designación de estructura es GC/MS. Se recomienda que se use este procedimiento para confirmar las muestras siempre que sea posible.

3.7. Cálculos

3.7.1. Se obtiene los resultados mediante el uso de curvas de calibración. Las curvas de calibración son preparadas comparando las gráficas de respuesta de detector para cada estándar. La mejor línea a través de los puntos de datos es determinada por el ajuste de curva.

3.7.2. La concentración, en $\mu\text{g/mL}$ para una muestra particular es determinada comparando su respuesta de detector a la curva de calibración. Si se halla un analito en la sección de soporte, esta cantidad se añade a la cantidad hallada en la sección frontal. Debe realizarse las correcciones blanco antes de sumar los resultados.

3.7.3. La concentración de BD en aire puede ser expresada usando la siguiente ecuación:

$$\text{mg/m}^3 = (A)(B)/(C)(D)$$

Donde:

A = $\mu\text{g/mL}$ de la Sección 3.7.2.

B = volumen

C=L de aire muestreado

D=eficiencia

3.7.4. La siguiente ecuación puede ser usada para convertir los resultados a mg/m^3 a ppm:

$$\text{ppm} = (\text{mg}/\text{m}^3)(24.46)/54.09$$

Donde:

mg/m^3 = resulta de la Sección 3.7.3.

24.46 = volumen molar de un gas ideal a 760 mm Hg y 25 °C.

3.8. Precauciones de seguridad (analíticas)

3.8.1. Evitar el contacto y la inhalación de todos los químicos.

3.8.2. Restringir el uso de todos los químicos a una campana para emanaciones siempre que sea posible.

3.8.3. Usar gafas de seguridad y bata de laboratorio en todas las áreas del laboratorio.

4. Información adicional

4.1. Un procedimiento para preparar carbón especialmente limpiado con revestimiento de TCB

4.1.1. Aparato

4.1.1.1. Agitador magnético y barra de agitar.

4.1.1.2. Horno de tubo capaz de mantener una temperatura de 700 °C y equipado con un tubo de cuarzo que pueda contener 30 g de carbón.⁸

4.1.1.3. Un medio para purgar gas nitrógeno a través del carbón dentro del tubo de cuarzo.

4.1.1.4. Baño de agua capaz de mantener una temperatura de 60 °C.

4.1.1.5. Equipo de laboratorio misceláneo: vaso de vacío de un litro, vaso Erlenmeyer de 1-L, embudo Buchner de 350-M1 con disco ajustado, botella marrón de 4-oz, tapones de goma, cinta adhesiva de Teflón, etc.

⁸ Se usó un horno Lindberg Type 55035 en esta evaluación.

4.1.2. Reagentes

4.1.2.1 Ácido fosfórico, 10% por peso en agua.⁹

4.1.2.2. 4-tert-Butylcatechol (TBC).¹⁰

4.1.2.3. Carbón de cachipa de coco, maya 20/40.¹¹

4.1.2.4. Gas nitrógeno, grado GC.

4.1.3. Procedimiento.

Pesar 30 g de carbón en un vaso Erlenmeyer de 500-mL. Añada alrededor de 250 mL de ácido fosfórico al 10% al vaso y luego mueva la mezcla. Agite la mezcla por una hora usando un agitador magnético. Filtre la mezcla usando embudo Buchner. Lave el carbón varias veces con porciones de 250-mL de agua desionizada para remover todas las trazas del ácido. Transfiera el carbón lavado al tubo de cuarzo del horno de tubo. Coloque el tubo de cuarzo en el horno y luego conecte la purga de gas nitrógeno al tubo. Caliente el carbón 700 °C. Mantener la temperatura por al menos una hora. Después de que el carbón se haya enfriado a la temperatura ambiente, transfíralo a matraz embreado. Determine al peso del carbón y luego añada una cantidad de TBC que sea 10% del carbón, por peso.

Precaución: TBC es tóxico y debe ser manejado en una campana mientras se usa guantes.

Mezcle cuidadosamente, el contenido del matraz y transfiera la mezcla a la botella de 4 oz. Tape la botella con un tapón de goma limpio que haya sido envuelto cinta adhesiva de Teflón. Prese la botella en un baño de agua, de modo que el nivel del agua esté sobre el nivel del carbón. Caliente el agua del baño suavemente a 60 °C y luego mantenga esa temperatura por una hora. Enfríe el carbón a la temperatura ambiente y luego transfiera el carbón recubierto a un envase apropiado.

El carbón recubierto está ahora listo para ser empacado en los tubos de muestreo. Los tubos de muestreo deben ser almacenados en un envase sellado para evitar la contaminación. Los tubos de muestreo deben ser almacenados en un cuarto oscuro a temperatura ambiente. Los tubos de muestreo deben estar segregados por número de lote de adsorbente revestido.

⁹ El grado de regente Baker analizado fue diluido con agua para uso en esta evaluación.

¹⁰ La Compañía Aldrich Chemical grado 99% fue usado en esta evaluación.

¹¹ Especialmente el carbón limpiado fue obtenido de Supelco, Inc. Para uso en esta evaluación. El proceso de limpieza usado por Supelco es patentado.

4.2. Cromatogramas

Los cromatogramas fueron obtenidos usando el método analítico recomendado. La gráfica de velocidad estableció en 1 cm/min por los primeros tres minutos y luego a 0.2 cm/min por el tiempo restante del análisis.

El pico que levigue justo antes del BD es un producto de reacción entre una impureza en el carbón y el TBC. Este pico siempre está presente, pero es fácilmente resuelto del analito. El pico que levigue inmediatamente antes del benceno es un producto de la oxidación del TBC.

5. Referencias

5.1. "Current Intelligence Bulletin 41, 1,3-Butadiene", U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Center for Disease Control, NIOSH.

5.2. "NIOSH Manual of Analytical Methods" 2nd ed; U.S. Dept. of Health Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health; Cincinnati, OH. 1977, Vol.2, Method No. S91 DHEW (NIOSH) Publ. (US), No. 77-157-B.

5.3. Hawley, G.C., Ed. "The Condensed Chemical Dictionary", 8th ed.; Van Nostrand Reinhold Company; New York, 1971; 139.5.4. Chem. Eng. News (June 10, 1985), (63), 22-66.

Apéndice E. Procedimiento de prueba de ajuste de respirador (Mandatorio)

A. *El patrono deberá conducir pruebas de ajuste de respirador usando los siguiente procedimientos*

Estas disposiciones aplican a QLFT y QNFT

1. Al sujeto de prueba deberá permitirse seleccionar el respirador más cómodo de la selección de respiradores de varios tamaños y modelos.
2. Antes del proceso de selección, al sujeto de prueba de le deberá mostrar cómo ponerse el respirador, cómo colocarlo en la cara, cómo tensar las correas y cómo determinar un ajuste cómodo. Deberá haber un espejo disponible para ayudar al sujeto a evaluar el ajuste y colocar el respirador. Esta instrucción no constituye el adiestramiento formal del sujeto sobre el uso de respirador, porque es sólo un repaso.
3. Al sujeto de la prueba deberá informarse que se le pide que debe seleccionar el respirador que le provea el ajuste más cómodo. Cada respirador representa un tamaño y forma diferente y si está ajustado y usado apropiadamente, proveerá protección adecuada.

4. El sujeto de la prueba deberá ser instruido para llevarse la careta elegida a la cara y eliminar aquellas que obviamente no ofrezcan un ajuste cómodo.

5. Se señalan las caretas más cómodas, se pone la máscara más cómoda y se usa por lo menos cinco minutos para avaluar su comodidad. Puede ayudarse a avaluar la comodidad discutiendo los puntos en el ítem 6, a continuación. Si el sujeto de la prueba no está familiarizado con el uso de un respirador particular, al sujeto de la prueba debe dirigirse a ponerse la máscara varias veces y a ajustarse las correas cada vez para volverse diestro en ajustar la tensión apropiada de las correas.

6. El avalúo de la comodidad deberá incluir la revisión de los siguientes puntos con el sujeto de la prueba y concederle el tiempo adecuado para determinar la comodidad del respirador.

- (a) Colocar la máscara sobre la nariz.
- (b) Espacio para protección de los ojos.
- (c) Espacio para hablar.
- (d) Colocar la máscara sobre la cara y las mejillas.

7. Los siguientes criterios deberán ser usados para ayudar a determinar la adecuación del ajuste del respirador:

- (a) Barbilla apropiadamente colocada;
- (b) Tensión de correas apropiada, no demasiado apretadas;
- (c) Ajuste sobre el puente de la nariz;
- (d) Respirador del tamaño apropiado desde la nariz a la barbilla;
- (e) Tendencia del respirador a resbalar;
- (f) Auto-observación en el espejo para evaluar el ajuste y la posición del respirador.

8. El sujeto de la prueba deberá conducir los cotejos de ajuste de presión negativa y positiva usando los procedimientos en el Apéndice A o aquellos recomendados por el fabricante del respirador. Antes de conducir los cotejos de ajuste negativo o positivo, al sujeto deberá decirse que asiente la máscara sobre la cara moviendo la cabeza de lado a lado y de arriba a abajo lentamente mientras hace unas cuantas inhalaciones profundas. Deberá seleccionarse otra careta y volverse a probar si el sujeto falla la prueba de ajuste de cotejo.

9. La prueba no deberá conducirse si hay algún crecimiento de pelo entre la piel y la superficie de sellado de la careta, tal como crecimiento de barba, barba o patillas que crucen la superficie de sellado del respirador. Cualquier tipo de prenda que interfiera con el ajuste satisfactorio deberá ser alterada o removida.

10. Si el sujeto de prueba exhibe dificultad en respirar durante las pruebas, deberá ser referido a un médico para determinar si el sujeto de prueba puede usar un respirador mientras lleva a cabo sus deberes.

11. Si el empleado halla que el ajuste del respirador es inaceptable, al sujeto de la prueba deberá darse la oportunidad de seleccionar un respirador diferente y de volverse a probar.

12. Régimen de ejercicio. Antes de comenzar la primera prueba, al sujeto deberá darse una descripción de la prueba de ajuste y sus responsabilidades durante el procedimiento de prueba. La descripción del proceso deberá incluir una descripción de los ejercicios de prueba que el sujeto va a estar realizando. El respirador a ser probado deberá usarse por al menos cinco minutos antes de comenzar la prueba de ajuste.

13. Ejercicios de prueba. El sujeto de prueba deberá realizar ejercicios en el ambiente de prueba, mientras usa cualquier equipo de seguridad aplicable que pudiera usarse durante el uso actual del respirador que pudiera interferir con el ajuste, en la manera descrita a continuación:

(a) Respiración normal. En posición normal de pie, sin hablar, el sujeto deberá respirar normalmente.

(b) Respiración profunda. En posición normal de pie, el sujeto deberá respirar lentamente y profundamente, teniendo cuidado de no hiperventilar.

(c) Girar la cabeza de lado a lado. De pie, el sujeto deberá volver lentamente la cabeza de lado a lado entre las posiciones extremas a cada lado. La cabeza deberá ser sostenida momentáneamente en cada extremo, de modo que el sujeto pueda inhalar a cada lado.

(d) Mover la cabeza hacia arriba y hacia abajo. De pie, el sujeto deberá mover su cabeza hacia arriba y hacia abajo. Al sujeto deberá instruirse a inhalar en la posición hacia arriba (i.e., al mirar hacia el techo).

(e) Hablar. El sujeto deberá hablar en voz alta lentamente, como para ser oído claramente por el conductor de la prueba. El sujeto puede leer de un texto preparado tal como el Rainbow Passage, contar regresivamente desde 100 o recitar un poema o canción memorizados.

Rainbow Passage

"When the sunlight strikes raindrops in the air, they act like a prism and form a rainbow. The rainbow is a división of white light into many beautiful colors. These take the shape of a long round arch, with its path high above, and its two ends apparently beyond the horizon. There is according to legend, a boiling pot of gold at one end. People look, but no one over finds it. When a man looks for something beyond reach, his friends say he is looking for the pot of gold at the end of the rainbow."

(f) Muecas. El sujeto de prueba deberá hacer muecas, sonriendo o frunciendo el ceño. (Sólo para pruebas de QNFT, no realizadas para GLFT)

(g) Doblarse. El sujeto de prueba deberá doblarse de la cintura como para tocarse los pies. Este ejercicio también puede ser sustituido trotando en el mismo sitio en aquellos ambientes de prueba tales como las unidades de QNFT tipo manto, que prohíben doblarse por la cintura.

(b) Respiración normal. Igual al ejercicio (a). Cada ejercicio de prueba deberá realizarse por un minuto excepto por el ejercicio de muecas, que debe realizarse por 15 segundos.

El conductor de la prueba deberá preguntar al sujeto de prueba en relación a la comodidad del respirador al completarse el protocolo. Si se hubiera vuelto incómodo, debe probarse con otro modelo de respirador.

B. Protocolos de pruebas de ajuste cualitativo (QLFT)

1. General

(a) El patrono deberá asignar a individuos específicos que deberán asumir toda la responsabilidad de implantar el programa de pruebas cualitativas de ajuste de respirador.

(b) El patrono deberá garantizar que las personas que administren QLFT sean capaces de preparar soluciones de prueba, calibrar equipo y llevar a cabo las pruebas apropiadamente, reconocer las pruebas inválidas y asegurarse de que el equipo funcione apropiadamente.

(c) El patrono deberá garantizar que el equipo de QLFT esté limpio y bien mantenido, de modo que opere dentro de los parámetros para los cuales fuera diseñado.

2. Protocolo de Isoamyl Acetato

(a) Selección de umbral de olor.

La prueba de selección de umbral de olor, realizada sin usar respirador, tiene la intención de determinar si el individuo probado puede detectar el olor del isoamyl acetato.

(1) Se requiere tres tarros de cristal de un litro con tapas de metal.

(2) Deberá utilizarse agua libre de olor (e.g. destilada o de manantial), a aproximadamente 25 °C para las soluciones.

(3) La solución básica de isoamyl acetato (IAA) (también conocido como isopentyl acetato), se prepara añadiendo 1 cc de IAA puro a 800 cc de agua libre de olor en una jarra de un litro y agitarlo por 30 segundos. Deberá prepararse una nueva solución al menos semanalmente.

(4) Deberá conducirse la prueba de selección en un cuarto separado usado para la prueba de ajuste actual. Los dos cuartos deberán estar bien ventilados para el evitar que el olor del IAA se haga evidente en el aire general del cuarto donde tenga lugar la prueba.

(5) La solución de prueba se prepara en una segunda jarra colocando 0.4 cc de la solución básica en 500 cc de agua libre de olor usando un gotero o pipeta limpios. La solución deberá agitarse por 30 segundos y permitirse que permanezca por dos o tres minutos de modo que la concentración de IAA sobre el líquido pueda alcanzar equilibrio. Esta solución deberá ser usada por sólo un día.

(6) Deberá prepararse un blanco de prueba en una tercera jarra añadiendo 500 cc de agua libre de olor.

(7) Las jarras de la prueba de olor y el de blanco deberán estar etiquetados 1 y 2 para la identificación de las jarras. Deberá colocarse etiquetas en las tapas, de modo que puedan quitarse periódicamente y cambiarse para mantener la integridad de la prueba.

(8) Deberá colocarse la siguiente instrucción en una tarjeta y colocarse sobre la mesa frente a los dos tarros de prueba (i.e., 1 y 2); "El propósito de esta prueba es determinar si puede oler el aceite de banana en una baja concentración. Las dos botellas frente a usted contienen agua. Una de estas botellas contiene una pequeña cantidad aceite de banana. Asegúrese de que las tapas estén herméticas, luego agite cada botella por dos segundos. Quite la tapa de cada botella, una a la vez y huela la boca de la botella. Indique al conductor de la prueba cuál botella contiene el aceite de banana."

(9) Las mezclas usadas en la prueba de detección de IAA deberán ser preparadas en un área separada de donde se lleva a cabo la prueba, para evitar la fatiga olfativa en el sujeto.

(10) Si el sujeto de la prueba es incapaz de identificar correctamente el tarro que contiene la solución del umbral de olor, no deberá realizarse la prueba de ajuste cualitativo de IAA.

(11) Si el sujeto de la prueba identifica correctamente el tarro que contiene la solución de prueba de olor, el sujeto de la prueba puede proceder a la selección del respirador y la prueba de ajuste.

(b) Prueba de ajuste de isoamyl acetato

(1) La cámara de la prueba de ajuste deberá ser similar al forro de un tambor de 55 galones suspendido invertido sobre un marco de 2 pies de diámetro, de modo que el tope de la cámara esté como a seis pulgadas de la cabeza. El centro interior superior de la cámara deberá tener un pequeño gancho.

(2) Todo respirador usado para el ajuste y las pruebas de ajuste deberá estar equipado con cartuchos de vapores orgánicos u ofrecer protección contra vapores orgánicos.

(3) Después de seleccionar, ponerse y ajustar apropiadamente un respirador, el sujeto de prueba deberá usarlo hasta el cuarto de la prueba de ajuste. Este cuarto deberá estar separado del cuarto usado para la prueba de umbral de olor y la selección de respirador y deberá estar bien ventilado, como por un abanico de educación o una campana de laboratorio, para evitar la contaminación general del cuarto.

(4) Deberá haber una copia de los ejercicios de prueba y cualquier texto preparado del cual el sujeto haya de leer pegada al interior de la cámara de prueba.

(5) Al entrar a la cámara de prueba, al sujeto de prueba darse un pedazo de papel toalla de cinco por seis pulgadas, u otro material poroso de un sólo pliego mojado con 0.75 cc de IAA puro. El sujeto de la prueba deberá colgar la toalla mojada del gancho de la parte de arriba de la cámara.

(6) Permitir dos minutos para que la concentración de prueba de IAA se estabilice antes de comenzar el ejercicio de prueba de ajuste. Este debe ser el tiempo apropiado para hablar con el sujeto de prueba, para explicar la prueba de ajuste, la importancia de su cooperación y el propósito de los ejercicios de la prueba; o de demostrar algunos de los ejercicios.

(7) Si en algún tiempo durante la prueba el sujeto detecta el olor parecido a banana del IAA, el sujeto ha fallado la prueba. El sujeto deberá rápidamente salir de la cámara de prueba y abandonar el área de prueba para evitar la fatiga olfativa.

(8) Si se falla la prueba, el sujeto de prueba deberá regresar al cuarto de selección y quitarse el respirador. El sujeto de prueba deberá repetir la prueba de sensibilidad de olor, seleccionar y ponerse otro respirador, regresar al área de prueba y comenzar nuevamente el procedimiento de prueba de ajuste descrita en (1) a (7), descritas anteriormente. El proceso continúa hasta que se halle un respirador que se ajuste bien. De fallarse la prueba de sensibilidad de olor, el sujeto deberá esperar alrededor de cinco minutos antes de volver a probar. La sensibilidad al olor usualmente habrá vuelto para entonces.

(9) Cuando el sujeto que use un respirador pase la prueba, su eficiencia deberá ser demostrada por el sujeto haciendo que el sujeto rompa el sello facial e inhale antes de salir de la cámara.

(10) Cuando el sujeto de prueba abandone la cámara, el sujeto deberá remover la toalla saturada y devuélvala a la persona que conduzca la prueba, de modo que no haya una acumulación significativa de IAA en la cámara durante las pruebas subsiguientes. Las toallas usadas deberán mantenerse en una bolsa de autocierre para mantener el área de prueba libre de contaminación.

3. Protocolo de aerosol de solución de sacarina

Todo el procedimiento de selección y prueba de deberá explicarse al sujeto de prueba antes de conducir la prueba de selección.

(a) Selección de umbral de sabor. La selección de umbral de sabor de sacarina realizado sin usar un respirador, tiene la intención de determinar si el individuo que esté siendo probado puede detectar el sabor de la sacarina .

(1) Durante la selección de umbral, así como durante la prueba de ajuste, los sujetos deberán usar un recintado sobre la cabeza y los hombros que sea de aproximadamente 12 pulgadas de diámetro por 14 pulgadas de alto con al menos la porción frontal transparente y que permita el libre movimiento de la cabeza cuando se use un respirador. Un recintado similar a la junta de campana 3M, Partes # FT 14 y #FR 15 combinadas, es adecuado.

(2) El recintado de prueba deberá tener un agujero de $\frac{3}{4}$ de pulgada frente a la nariz y la boca del sujeto de prueba para acomodar el bulbo nebulizador.

(3) El sujeto de prueba deberá ponerse el recintado de prueba. Durante la prueba de selección de umbral de olor, el sujeto de prueba deberá respirar a través de la boca ligeramente abierta y la lengua extendida.

(4) Usando un DeVilbiss Model 40 Inhalation Medication Nebulizer o equivalente, el conductor de la prueba deberá asperjar la solución del cotejo de umbral al recintado. Este nebulizador deberá estar claramente marcado para distinguirlo del nebulizador de solución de prueba de ajuste.

(5) La solución de cotejo de umbral consiste en 0.83 de sacarina de sodio USP en 100 ml de agua tibia. Puede ser preparada poniendo 1 ml de la solución de prueba de ajuste (véase (b)(5), a continuación), en 100 ml de agua destilada.

(6) Para producir el aerosol, el bulbo nebulizador se aprieta firmemente, de modo que se colapse completamente, luego se suelta y se deja que se expanda por completo.

(7) Se repite 10 apretones rápidamente y luego se pregunta al sujeto de la prueba si puede saborear la sacarina.

(8) Si la primera respuesta es negativa, se repite otros 10 apretones rápidamente y se pregunta nuevamente al sujeto de prueba si saborea la sacarina.

(9) Si la segunda respuesta es negativa, se repite otros 10 apretones rápidamente y se pregunta nuevamente al sujeto de prueba si saborea la sacarina.

(10) El conductor de la prueba tomará nota de el número de apretones requeridos para obtener una respuesta de sabor.

(11) Si la sacarina no se detecta después de 30 apretones (paso 10), el sujeto de prueba no puede realizar la prueba de ajuste de sacarina.

(12) Si se obtiene una respuesta de sabor, se pide al sujeto de prueba que se aperciba del sabor para referencia en la prueba de ajuste,

(13) El uso correcto del nebulizador significa que se use aproximadamente 1 ml de líquido de una vez en el cuerpo del nebulizador.

(14) El nebulizador deberá enjuagarse con agua cuidadosamente, agitarse para secarse y volverse a llenar cada mañana y tarde o al menos cada cuatro horas.

(b) Procedimiento de prueba de ajuste de aerosol de sacarina

(1) El sujeto de prueba no puede comer, beber (excepto agua), fumar o mascar goma por 15 minutos antes de la prueba.

(2) La prueba de ajuste usa el mismo recintado descrito antes en (a).

(3) El sujeto de prueba deberá ponerse el recintado mientras usa el respirador seleccionado en la sección (a) anterior. El respirador deberá estar apropiadamente ajustado y equipado con un filtro particulado.

(4) Un segundo DeVilbiss Model 40 Inhalation Medication Nebulizer o equivalente es usado para rociar la solución de prueba de ajuste al recintado. Este nebulizador deberá estar claramente marcado para distinguirlo del nebulizador de solución de prueba de selección.

(5) La solución de prueba de ajuste es preparada añadiendo 83 gramos de sacarina de sodio a 100 ml de agua tibia.

(6) Como antes, el sujeto deberá respirar a través de la boca ligeramente abierta con la lengua extendida.

(7) El nebulizador es insertado en el agujero del frente del recintado y la solución de prueba de ajuste es rociada al recintado usando el mismo número de apretones requeridos para obtener una respuesta de sabor en la prueba de selección. Se requiere un mínimo de 10 apretones.

(8) Después de generar el aerosol deberá instruirse al sujeto de prueba a realizar los ejercicios de la sección I.A.13, antes mencionada.

(9) Cada 30 segundos la concentración de aerosol deberá volverse a llenar usando la mitad de los apretones que inicialmente.

(10) El sujeto de la prueba deberá indicar al conductor de la prueba si en algún tiempo durante la prueba de ajuste se detecta el sabor de sacarina.

(11) Si se detecta el sabor de la sacarina, se considera el ajuste insatisfactorio y deberá seleccionarse un respirador diferente.

4. Protocolo de humo irritante

(a) El respirador a ser probado deberá estar equipado con filtros de aire particulado de alta eficiencia (HEPA).

(b) No deberá usarse ninguna forma de recintado o campana para el sujeto de prueba.

(c) Al sujeto de prueba deberá permitirse oler una concentración débil de humo irritante antes de ponerse el respirador para que se familiarice con las propiedades irritantes.

(d) Rompa ambos extremos de un tubo de humo de ventilación que contenga cloruro estano. Una un extremo del tubo de humo a un bulbo de aspirador de apretón y cubra el otro extremo con un pedazo corto de tubo para evitar una lesión potencial del extremo irregular del tubo de humo.

(d) Advierta al sujeto de prueba de que el humo puede ser irritante a los ojos e instruya al sujeto a mantener los ojos cerrados mientras se realiza la prueba.

(e) El conductor de la prueba deberá dirigir la corriente de humo irritante del tubo a hacia el área del sello de la cara del sujeto de prueba. Deberá comenzar al menos 12 pulgadas desde la careta y gradualmente moverse hasta una pulgada moviéndose alrededor de todo el perímetro de la máscara.

(f) Los ejercicios identificados en la sección I.A. 13 antes mencionada deberán ser realizados por el sujeto de prueba mientras el sello del respirador esté siendo retado por el humo.

(g) A todo sujeto de prueba que pase la prueba de humo sin evidencia de una respuesta (tos involuntaria), deberá darse un cotejo de sensibilidad de humo una vez el respirador haya sido removido para determinar si reacciona al humo. La falla en obtener una respuesta deberá invalidar la prueba de ajuste.

(h) La prueba de ajuste deberá realizarse en una localización con ventilación de educación suficiente para evitar la contaminación general del área de prueba por el agente de prueba.

C. Protocolos de pruebas de ajuste cuantitativo (QNFT)

Se ha demostrado que los siguientes procedimientos de prueba de ajuste cuantitativo son aceptables.

(1) Pruebas de ajuste cuantitativo que usen un aerosol de reto no peligroso (tal como aceite de maíz o cloruro de sodio), generado en una cámara de prueba y que emplean instrumentación para cuantificar el ajuste del respirador.

(2) Pruebas de ajuste cuantitativo que usen aerosol ambiental como el agente de reto y la instrumentación apropiada (contador de núcleos de condensación), para cuantificar el ajuste del respirador.

(3) Pruebas de ajuste cuantitativo que usen presión negativa controlada y la instrumentación apropiada para medir el índice volumétrico de escape de la careta para cuantificar el ajuste del respirador.

1. General

(a) El patrono deberá asignar a individuos específicos, quienes deberán asumir toda la responsabilidad de implantar el programa de prueba de ajuste cuantitativo.

(b) El patrono deberá asegurar que las personas que administren QNFT sean capaces de calibrar equipo y realizar las pruebas apropiadamente, reconocer las pruebas inválidas, calcular los factores de ajuste apropiadamente y asegurarse de que el equipo de prueba esté en condiciones de funcionamiento apropiadas.

(c) El patrono deberá asegurar que el equipo de QNFT esté limpio, mantenido y calibrado de acuerdo con las instrucciones del fabricante, de modo que opere dentro de los parámetros para los cuales fuera diseñado.

2. Protocolo general de aerosol de prueba de ajuste cuantitativo

Aparato

(a) Instrumentación. Deberá usarse sistemas de generación, dilución y medición de aerosol usando particulados (aceite de maíz y cloruro de sodio) o gases o vapores como aerosoles de prueba para las pruebas de ajuste cuantitativo.

(b) Cámara de prueba. La cámara de prueba deberá ser lo suficientemente grande para permitir a todos los sujetos de prueba realizar libremente todos los ejercicios requeridos sin alterar la concentración del agente de reto o del aparato de medición. La cámara de prueba deberá estar equipada y construida de modo que el agente de reto esté efectivamente aislado del aire ambiental, pero uniforme en concentración por toda la cámara.

(c) Al probar respiradores purificadores de aire, el filtro normal o elemental de cartucho deberá ser sustituido por un filtro de aire particulado de alta eficiencia (HEPA), suplido por el mismo fabricante en el caso de los aerosoles de particulado de QNFT o de sorbentes que ofrezcan

protección contra penetración de contaminantes equivalente a los filtros de alta eficiencia donde el agente de prueba QNFT sea un gas o vapor.

(d) El instrumento de muestreo deberá ser seleccionado de modo que pueda hacerse un registro de computadora o gráfica de cinta de la prueba que muestre las altas y bajas del agente de reto con cada inspiración y expiración en factores de ajuste de al menos 2,000. Los integradores o computadoras que integren la cantidad de fuga de agente de prueba de penetración al respirador para cada ejercicio puede usarse siempre que se haga un registro de las lecturas.

(e) La combinación de los elementos purificadores de aire substitutos, agentes de reto y concentración de agente de reto deberá ser tal que el sujeto de prueba no sea expuesto en exceso del límite de exposición establecido para el agente de prueba en ningún tiempo durante el proceso de prueba basado sobre la longitud de la exposición y la duración del límite de exposición.

(f) El puerto de muestreo en el respirador del espécimen de prueba deberá estar colocado y construido de modo que no ocurra escape alrededor del puerto (e.g. donde el respirador es probado), se permita un flujo de aire a la línea de muestreo en todo tiempo y de modo que no haya interferencia con el ajuste o la ejecución del respirador. El dispositivo de muestreo en la máscara (sonda), deberá estar diseñado y usado de modo que la muestra de aire sea sustraída de la zona de respiración del sujeto de prueba, a medio camino entre la boca y la nariz y con la sonda extendiéndose a la cavidad de la careta al menos $\frac{1}{4}$ de pulgada.

(g) La disposición de prueba deberá permitir a la persona que administre la prueba observar al sujeto de prueba dentro de la cámara durante la prueba.

(h) El equipo que genere la atmósfera de reto deberá mantener la concentración de agente de reto constante a dentro de 10% de la variación por la duración de la prueba.

(i) La brecha de tiempo (intervalo entre un evento y el registro del evento en la gráfica de cinta o computadora o integrador), deberá ser mantenida al mínimo. Deberá haber una clara asociación entre la ocurrencia de un evento y su registro.

(j) El tubo de línea de muestreo para la atmósfera de cámara y para el puerto de muestreo del respirador deberá ser de igual diámetro y del mismo material. La longitud de las dos líneas deberá ser igual.

(k) El flujo de educación de la cámara de prueba deberá pasar a través de un filtro de alta eficiencia antes de ser liberado.

(l) Cuando se use aerosol de cloruro de sodio, la humedad relativa dentro de la cámara de prueba no deberá exceder al 50%.

(m) Las limitaciones de detección de instrumentos deberá tomarse en cuenta al determinar el factor de ajuste.

(n) Los respiradores de prueba deberán mantenerse en condiciones de funcionamiento apropiadas e inspeccionarse para deficiencias tales como grietas, falta de válvulas y juntas, etc.

4. Requisitos de procedimiento

(a) Al realizar el cotejo inicial de prueba de ajuste de presión positiva o negativa, la línea deberá estar cerrada con una pinza para evitar el escape de presión de aire durante cualquiera de estos cotejos de ajuste.

(b) El uso de pruebas de selección QLFT abreviadas es opcional y puede ser utilizado para identificar rápidamente los respiradores de pobre ajuste que hubieran pasado la prueba de presión positiva o negativa, y reducir así la cantidad de tiempo de QNFT. El uso del instrumento de CNC QNFT en el modo de conteo es otro método opcional a usarse para obtener un estimado rápido del ajuste y eliminar los respiradores de pobre ajuste antes de llevar a cabo una QNFT.

(c) Deberá medirse una concentración de agente de reto razonablemente estable en la cámara de prueba antes de probarse. Para unidades de prueba del tipo cortina de baño o dosel la determinación de la estabilidad del agente de reto puede ser establecida después de que el sujeto de prueba haya entrado al ambiente de prueba.

(d) Inmediatamente después de que el sujeto entre a la cámara de prueba, la concentración del agente de reto dentro del respirador deberá ser medida para asegurar que la penetración pico no exceda a 5% para media careta o 1% para respirador de careta completa.

(e) Deberá obtenerse una concentración estable de agente de reto antes del comienzo actual de la prueba.

(f) Las correas restrictoras del respirador no deberán apretarse excesivamente para la prueba. Las correas deberán ser ajustadas por el usuario sin asistencia de otra persona para dar un ajuste cómodo característicos del uso normal.

(g) La prueba deberá ser terminada cuandoquiera que una penetración de pico único exceda a 5% para media careta y 1% para respiradores de careta completa. El sujeto de la prueba deberá ser reajustado y vuelto a probar.

(I) Cálculo de los factores de ajuste.

(1) El factor de ajuste deberá estar determinado por la prueba de ajuste cuantitativo tomando la razón de la concentración promedio de la cámara de prueba a la concentración medida dentro del respirador para cada ejercicio de prueba, excepto el ejercicio de muecas.

(2) La concentración promedio de la cámara de prueba deberá ser calculada como el promedio aritmético de la concentración medida antes y después de cada prueba (i.e., ejercicios), o el promedio aritmético de la concentración medida antes y después de cada ejercicio o el verdadero promedio medido continuamente durante la muestra de respirador.

(3) La concentración del agente de reto dentro del respirador deberá ser determinada por uno de los siguientes métodos:

(i) Método de penetración de pico promedio significa el método para determinar la penetración del agente de prueba al respirador utilizando un registrador de gráfica de cinta, integrador o computadora. La penetración del agente es determinada por un promedio de las alturas de pico en la gráfica o por la integración de computadora, para cada ejercicio, excepto el ejercicio de muecas. Los integradores o computadoras que calculen la penetración actual del agente de prueba al respirador para cada ejercicio también se considerará que cumple con los requisitos del método de penetración pico promedio.

(ii) El método de penetración pico máximo de determinar la penetración del agente de prueba al respirador según determinado por los registros de gráfica de cinta de la prueba. La penetración de pico más alto para un ejercicio dado se toma como representativo de la penetración promedio al respirador para ese ejercicio.

(iii) La integración mediante cálculo del área bajo el pico individual para cada ejercicio, excepto el ejercicio de muecas. Esto incluye integración computarizada.

(iv) El cálculo del factor de ajuste general usando factores de ajuste de ejercicios individuales envuelve primero convertir los factores de ajuste de ejercicio a los valores de penetración, determinando el promedio y luego convirtiendo el resultado de nuevo a un factor de ajuste. Este procedimiento está descrito en la siguiente ecuación:

$$\text{Factor de ajuste general} = \frac{\text{Número de ejercicios}}{1/ff_1 + 1/ff_2 + 1/ff_3 + 1/ff_4 + 1/ff_5 + 1/ff_7 + 1/ff_8}$$

Donde ff_1 , ff_2 , ff_3 , etc. son los factores de ajuste para el ejercicio 1, 2, 3, etc. [Los resultados del ejercicio de muecas (7) no son usados en este cálculo.]

(j) Al sujeto de prueba no deberá permitirse usar un respirador de media un o cuarto de careta, a menos que se obtenga un factor de ajuste mínimo de 100, o un respirador de careta completa, a menos que se obtenga un factor de ajuste de 500.

(k) Los filtros usados para pruebas de ajuste cuantitativo deberán ser sustituidos siempre que se encuentre resistencia aumentada en la respiración, o cuando el agente de prueba haya alterado la integridad del medio de filtro. Los cartuchos/canastos de vapores orgánicos deberán ser sustituidos si hubiera algún indicio de entrada por el agente de prueba.

2. Protocolo de prueba de ajuste cuantitativo de contador de núcleos de condensación (CNC) de aerosol ambiental.

Los respiradores de prueba de ajuste cuantitativo de protocolo de Portacount (™) con el uso de una sonda. El respirador con sonda es usado sólo para pruebas de ajuste cuantitativo. Un respirador con sonda tiene un dispositivo de muestreo especial, instalado en el respirador, que permite a la sonda de muestrear el aire desde el interior de la máscara. Se requiere un respirador sondeado para cada marca, modelo y tamaño que su compañía requiera y que pueda ser obtenido del fabricante o distribuidor. El fabricante del instrumento CNC Dynatech Nevada también provee aditamentos de sonda (adaptadores de muestreo TSI), que permite las pruebas de ajuste en el propio respirador del empleado. Es necesario un factor de ajuste de más de 100 para respiradores de medio rostro y un factor de ajuste de al menos 10 veces más que el factor de protección asignado para cualquier otro respirador a presión negativa. La Agencia no recomienda el uso de adaptadores de muestreo improvisados. Todos los procedimientos de selección y muestreo deberán ser explicados al sujeto de la prueba antes de conducir la prueba de selección.

(a) Requisitos de prueba de ajuste de Portacount

(1) Coteje el respirador para asegurarse de que el respirador esté provisto de filtros de alta eficiencia y que la sonda y la línea de muestreo estén apropiadamente unidos a la careta.

(2) Instruya a la persona a ser probada a ponerse el respirador varios minutos antes de comenzar la prueba de ajuste. Esto purga las partículas dentro del respirador y permite al usuario asegurarse de que el respirador es cómodo. Este individuo ya debe haber estado adiestrado sobre cómo usar el respirador apropiadamente.

(3) Coteje las siguientes condiciones para la adecuación del ajuste de respirador: La barbilla colocada apropiadamente; tensión apropiada de las correas, sin apretarlas excesivamente; ajuste sobre el puente de la nariz; respirador del tamaño adecuado para cubrir la distancia desde la nariz a la barbilla; las tendencias a resbalarse del respirador, auto-observación en el espejo para evaluar el ajuste y la posición del respirador.

(4) Hacer que la persona que use el respirador haga un cotejo de ajuste. Si se detecta una fuga, determinar la causa. Si la fuga es de una careta de ajuste pobre, pruebe otro tamaño del mismo tipo de respirador.

(5) Siga las instrucciones para operar el Portacount y proceda con la prueba.

(b) Portacount: ejercicios de prueba.

(1) *Respiración normal.* En posición normal de pie, sin hablar, el sujeto deberá respirar normalmente durante un minuto.

(2) *Respiración profunda.* En posición normal de pie, el sujeto deberá respirar lenta y profundamente durante un minuto, teniendo cuidado de no hiperventilar.

(3) *Mover la cabeza de lado a lado.* De pie, el sujeto deberá volver la cabeza de un lado al otro entre las posiciones extremas por un minuto. La cabeza deberá mantenerse en cada extremo momentáneamente, de modo que el sujeto pueda inhalar a cada lado.

(4) *Mover la cabeza de arriba a abajo.* De pie, el sujeto deberá mover lentamente su cabeza de arriba a abajo durante un minuto. Al sujeto deberá instruirse a inhalar en la posición de arriba (i.e., al mirar hacia el techo).

(5) *Hablar.* El sujeto deberá hablar en voz alta lentamente y lo suficientemente fuerte como para ser oído claramente por el conductor de la prueba. El sujeto puede leer de un texto preparado como el Rainbow Passage, cuenta regresiva desde 100, o recitar un poema o canción memorizados durante un minuto.

(6) *Muecas.* El sujeto de la prueba deberá hacer muecas sonriendo o frunciendo el ceño por 15 segundos.

(7) *Doblarse.* El sujeto de la prueba doblarse por la cintura como si fuera a tocarse los pies por un minuto. Trotar en el sitio deberá sustituirse por este ejercicio en aquellos ambientes de prueba tales como unidades de QNFT tipo manto, que prohíban doblarse por la cintura.

(8) *Respiración normal.* Remueva y vuélvase a poner el respirador dentro de un período de un minuto. Luego en posición normal de pie, sin hablar, el sujeto deberá respirar normalmente por un minuto.

Después del ejercicio de prueba, el conductor de la prueba deberá preguntar al sujeto de la prueba en relación a la comodidad del respirador al completarse el protocolo. Si se hubiera vuelto incómodo, deberá probarse otro modelo de respirador.

(c) Instrumento de prueba Portacount.

(1) El Portacount detendrá automáticamente y calculará el factor de ajuste general para toda la serie de ejercicios. Lo que cuenta es el factor de ajuste general. El mensaje de Pass o Fail indicará si la prueba fue exitosa o no. Si la prueba resultara en Pass, la prueba de ajuste habrá concluido.

(4) *Mover la cabeza de arriba a abajo.* De pie, el sujeto deberá mover lentamente su cabeza de arriba a abajo durante un minuto. Al sujeto deberá instruirse a inhalar en la posición de arriba (i.e., al mirar hacia el techo).

(5) *Hablar.* El sujeto deberá hablar en voz alta lentamente y lo suficientemente fuerte como para ser oído claramente por el conductor de la prueba. El sujeto puede leer de un texto preparado como el Rainbow Passage, cuenta regresiva desde 100, o recitar un poema o canción memorizados durante un minuto.

(6) *Muecas.* El sujeto de la prueba deberá hacer muecas sonriendo o frunciendo el ceño por 15 segundos.

(7) *Doblarse.* El sujeto de la prueba doblarse por la cintura como si fuera a tocarse los pies por un minuto. Trotar en el sitio deberá sustituirse por este ejercicio en aquellos ambientes de prueba tales como unidades de QNFT tipo manto, que prohíban doblarse por la cintura.

(8) *Respiración normal.* Remueva y vuélvase a poner el respirador dentro de un período de un minuto. Luego en posición normal de pie, sin hablar, el sujeto deberá respirar normalmente por un minuto.

Después del ejercicio de prueba, el conductor de la prueba deberá preguntar al sujeto de la prueba en relación a la comodidad del respirador al completarse el protocolo. Si se hubiera vuelto incómodo, deberá probarse otro modelo de respirador.

(c) Instrumento de prueba Portacount.

(1) El Portacount detendrá automáticamente y calculará el factor de ajuste general para toda la serie de ejercicios. Lo que cuenta es el factor de ajuste general. El mensaje de Pass o Fail indicará si la prueba fue exitosa o no. Si la prueba resultara en Pass, la prueba de ajuste habrá concluido.

(2) Necesita mantenerse en archivo un expediente de la prueba, assumiendo que la prueba de ajuste fuera exitosa. El expediente debe contener el nombre del sujeto de la prueba, el factor de ajuste general, marca, modelo y tamaño del respirador usado, y fecha de la prueba.

BILLING CODE 4510-26-P

Apéndice F. Cuestionarios médicos, (No mandatorio)

1,3-Butadieno (BD) Cuestionario de salud inicial

DIRECCIONES:

Se le ha pedido que conteste a las preguntas de este formulario porque trabaja con BD (butadieno). Estas preguntas son sobre su trabajo, historial médico y preocupaciones de salud. Por favor, conteste lo mejor posible a todas las preguntas. Si necesita ayuda, por favor pida al médico u otro profesional del cuidado de la salud que revise este formulario.

Este formulario es un expediente médico confidencial. Sólo la información directamente relacionada con su seguridad y salud en el trabajo puede darse a su patrono. La información de salud personal no será facilitada a nadie sin su consentimiento.

Fecha: _____

Nombre: _____ #SS _____/_____/_____
Last First MI

Título de empleo: _____

Nombre de la compañía: _____

Nombre del supervisor: _____ #Teléfono del supervisor: _____

Historial de Trabajo

1. Liste todos los trabajos que haya tenido en el pasado, empezando por el trabajo que tiene ahora y retroceda hasta su primer trabajo. (Para más espacio, escriba por detrás de esta página.)

Principal tarea del trabajo	Años	Nombre de la compañía, ciudad, estado	Químicos

2.. Describa lo que hace durante un día de trabajo característico. Asegúrese de mencionar su trabajo con BD.

3. Marque cualquiera de estos químicos con que trabaje ahora o con los cuales haya trabajado en el pasado:

benceno	_____	tetracloruro de carbono	_____
pegamento	_____	arsine	_____
toluene	_____	disulfito de carbono	_____
tintas, tintes	_____	plomo	_____
otros solventes, corta grasas	_____	cemento	_____
insecticidas (como DDT, lindano, etc.)	_____	productos de petróleo	_____
pinturas, barnices, decapadores(strippers), diluyentes(thinners)	_____	nitrites	_____
polvos	_____		

4. Marque la ropa o equipo de protección que usa en el trabajo que tiene ahora:

Guantes _____
cubretodos _____
respirador _____
máscaras para polvo _____
gafas de seguridad _____

Conteste sí o no

5. ¿Le ajusta su equipo o ropa de protección apropiadamente? Sí No
6. ¿Ha hecho cambios a su ropa o equipo de protección para que ajuste mejor? Sí No
7. ¿Ha estado expuesto a BD mientras no usaba ropa o equipo de protección? Sí No
8. ¿Dónde come, bebe y/o fuma mientras está en el trabajo? Marque el apropiado

cafetería, restaurante, bar _____
cuarto de descanso, cuarto de empleados _____
cuarto para fumar _____
estación de trabajo _____

Marque su contestación con un círculo.

9. ¿Ha estado expuesto a radiación (como rayos X o material nuclear), en el trabajo ahora o en sus pasados trabajos?
Sí No

10. ¿Tiene pasatiempos que lo expongan a polvos o químicos (incluyendo pinturas, pegamentos, etc.)? Sí No

11. ¿Tiene un segundo trabajo? Sí No
Si sí, ¿cuáles son sus deberes? _____

12. ¿Ha sido militar? Sí No
Si sí, ¿qué hacía? _____

Historial de salud familiar

1. En la columna Miembro de la familia, al lado del nombre de la enfermedad, escriba cuál miembro de la familia, si alguno, tuvo la enfermedad.

ENFERMEDAD	Miembro de la familia
cáncer	
linfoma	
enfermedad drepanocítica o trazas	
enfermedad de inmunidad	
leucemia	
anemia	

2. Llene la siguiente información sobre la salud familiar:

Pariente	¿Vive?	¿Edad al morir?	Causa de la muerte
padre			
madre			
hermano/a			
hermano/a			
hermano/a			

Historial de salud personal

Fecha de nacimiento: ____/____/____/ Edad: ____ Sexo: ____ Estatura: ____ Peso: ____

Conteste sí o no:

1. ¿Fuma algún producto de tabaco? Sí No
2. ¿Ha sufrido alguna clase de cirugía u operación? Sí No
Si sí, qué tipo de cirugía: _____

3. ¿Ha estado hospitalizado por alguna otra razón? Sí No

Si sí, describa la razón: _____

4. ¿Tiene algún problema o condición médico continuos o actuales? Sí No

Si sí, descríbalos: _____

5. ¿Tiene o ha tenido algo de lo siguiente? Marque lo que le aplique.

fiebres inexplicable _____

anemia _____

HIV/AIDS _____

debilidad _____

anemia falciforme _____

abortos _____

sangre en la excreta _____

leukemia/linfoma _____

masa, hinchazón en el cuello _____

jadeo _____

ictericia _____

salpullido _____

se amorata fácilmente _____

lupus _____

pérdida de peso _____

problemas renales _____

nódulos lífáticos recrecidos _____

enfermedad hepática _____

cáncer _____

infertilidad _____

problemas de bebida _____

problemas de tiroides _____

sudores nocturnos _____

tos persistente _____

matimueños _____

ojos enrojecidos _____

abultamientos que _____

se puedan sentir _____

niños con defectos _____

congénitos _____

enfermedad _____

autoinmunitológica _____

cansancio excesivo _____

problemas pulmonares _____

artritis reumatoide _____

mononucleosis _____

Marque su contestación.

6. ¿Tiene algunos síntomas o problemas de salud que piense que puedan estar relacionados a su trabajo con BD?

Sí No

Si sí, describa: _____

7. ¿Tiene alguno de sus compañeros síntomas o problemas similares? Sí No No se

Si sí, describa: _____

8. ¿Ha notado alguna irritación de los ojos, nariz, garganta, pulmones o piel al trabajar con BD?

Sí No

9. ¿Nota visión borrosa, tos, soñolencia, náusea o jaqueca al trabajar con BD? Sí No

10. ¿Toma medicamentos (incluyendo control de natalidad o sin prescripción? Sí No

Si sí, liste: _____

11. ¿Es alérgico a algún medicamento, alimento o químico? Sí No

Si sí, liste: _____

12. ¿Tiene alguna condición de salud no cubierta por este cuestionario que piense que sean afectadas por su trabajo? Sí No

Si sí, explique: _____

13. ¿Comprendió todas las preguntas? Sí No

Firma

PROSHO

Actualización del cuestionario de salud 1,3-Butadieno (BD)

Direcciones:

Se le pide que conteste a las preguntas de este cuestionario porque trabaja con BD (butadieno). Pregunta sobre cambios en su trabajo, su historial médico y preocupaciones de salud desde la última vez que fuera evaluado. Conteste a todas las preguntas lo mejor posible. Si necesita ayuda, dígaselo al médico o profesional del cuidado de la salud que revise este formulario.

Este formulario es un expediente médico confidencial. Sólo la información directamente relacionada a su seguridad y salud en el trabajo puede ser facilitada al patrono. La información de salud personal no será facilitada a nadie sin su consentimiento.

Fecha: _____

Nombre: _____ #SS: ____/____/____
Last First MI

Título de trabajo: _____

Nombre de la compañía: _____

Nombre del supervisor: _____ #Teléfono del supervisor: () _____

Historial del trabajo actual

1. Describa cualesquiera nuevos deberes que tenga en su trabajo: _____

2. Liste cualesquiera títulos de trabajo adicionales que tenga:

Marque su contestación.

3. ¿Está expuesto a cualesquiera otros químicos en su trabajo desde la última vez que fuera evaluado para su exposición a BD? Sí No
Si sí, liste cuáles son: _____

4. ¿Su equipo y ropa de protección personal le ajustan apropiadamente? Sí No

5. ¿Ha hecho cambios en su equipo o ropa de protección para que le ajusten mejor? Sí No

6. ¿Ha estado expuesto a BD mientras no usaba equipo o ropa de protección? Sí No

7. ¿Está expuesto a algún químico nuevo en el hogar o en pasatiempos? ☐ Sí ☐ No

Si sí, liste cuales son: _____

8. Desde su última evaluación de salud para BD ¿ha empezado a trabajar en un segundo empleo?

☐ Sí ☐ No

Si sí, ¿cuáles son sus deberes? _____

Historial de salud personal

1. ¿Cuál es su peso actual? _____ libras

2. ¿Ha sido diagnosticado con alguna condición médica o enfermedad nueva desde su última evaluación?

☐ Sí ☐ No

Si sí, explique cuales: _____

3. ¿Ha estado hospitalizado por cualesquiera enfermedades, lesiones o cirugía a partir de su última evaluación?

☐ Sí ☐ No

Si sí, por favor describa: _____

4. ¿Padece de algo de lo siguiente? Marque lo que le aplique:

fiebres inexplicable _____

anemia _____

HIV/AIDS _____

debilidad _____

anemia falciforme _____

abortos _____

sangre en la excreta _____

leukemia/linfoma _____

masa, hinchazón en el cuello _____

jadeo _____

ictericia _____

saipullido _____

se amorata fácilmente _____

lupus _____

pérdida de peso _____

problemas renales _____

nódulos linfáticos recrecidos _____

enfermedad hepática _____

cáncer _____

infertilidad _____

problemas de bebida _____

problemas de tiroides _____

sudores nocturnos _____

dolor en el pecho _____

naúseas _____

ojos enrojecidos _____

abultamientos que _____

se puedan sentir _____

niños con defectos _____

congénitos _____

enfermedad _____

autoinmunitológica _____

cansancio excesivo _____

problemas pulmonares _____

artritis reumatoide _____

mononucleosis _____

tos persistente _____

Marque su contestación.

5. ¿Tiene algunos síntomas o problemas de salud que piense que puedan estar relacionados con su trabajo con BD? ☐ Sí ☐ No

Si sí, describa: _____

6. ¿Tiene alguno de sus compañeros problemas o síntomas similares? Sí No No se

Si sí, describa: _____

7. ¿Nota alguna irritación de los ojos, nariz, garganta, pulmones o piel al trabajar con BD?
Sí No

8. ¿Nota visión borrosa, tos, somnolencia, náusea o jaqueca al trabajar con BD? Sí No

9. ¿Ha estado tomando algún nuevo medicamento (incluyendo control de natalidad o medicamentos sin prescripción)? Sí No

Si sí, liste:

10. ¿Ha desarrollado alguna nueva alergia a medicamentos, alimentos o químicos? Sí No

Si sí, liste:

11. ¿Tiene algunas condiciones de salud no cubiertas por este cuestionario que piense que estén afectadas por su trabajo con BD? Sí No

Si sí, explique:

12. ¿Comprendió todas las preguntas? Sí No

Firma

BILLING CODE 4510-26-C

Parte 1915-[Enmendada]

La parte 1915 del 29 CFR queda enmendada como sigue:

1. La autoridad de citación para 29 CFR parte 1915 continua para leer como sigue:

Autoridad: Sec. 41, Longshore and Harbor Workers Compensation Act (33 U.S.C. 941); secs. 4, 6 and 8 of the Occupational Safety and Health Act of 1970 (29 U.S.C. 653, 655 and 657); sec. 4 of the Administrative Procedure Act (5 U.S.C. 553); Secretary of Labor's Order No. 12-71 (36 FR 8754), 8-76 (41 FR 25059), 9-83 (48 FR 35736), or 1-90 (55 FR 9033), según aplicables; 29 CFR parte 1911.

§ 1915.1000 [Enmendada]

2. La entrada en la Tabla Z-1 de la Sección 1915.1000 para "Butadieno (1,3-Butadieno)" está enmendada como sigue: remover el "1000" y "2200" de la columna titulada ppm^a y mg/m³ b, respectivamente; añadir "1ppm/5ppm STEL" en la columna ppm^a; añadir lo siguiente a la entrada de butadieno: "Véase 29 CFR 1910.1051; 29 CFR 1910.19(l)", de modo que la entrada lea como sigue: "Butadieno (1,3-Butadieno); Véase 29 CFR 1910.1051; 29 CFR 1910.19(l)."

Parte 1926-[Enmendada]

La parte 1926 del 29 CFR queda enmendada como se establece a continuación:

Subparte Z-[Enmendada]

1. La autoridad de citación para la Subparte Z del 29 CFR parte 1926 está revisada para que lea como sigue:

Autoridad: Sec. 107, Contract Work Hours and Safety Standards Act (40 U.S.C. 333); secs. 4, 6, 8, Occupational Safety and Health Act of 1970 (29 U.S.C. 653, 655, 657); Secretary of Labor's Order No. 12-71 (36 FR 8754), 8-76 (41 FR 25059) 9-83 (48 FR 35736) or 1-90 (55 FR 9033), según aplicables; 29 CFR parte 1911.

Apéndice A a § 1926.55 [Enmendada]

2. La entrada en el Apéndice A a § 1926.55 para "Butadieno (1,3-Butadieno)" está enmendada como sigue: remover el "1000" y "2200" de las columnas tituladas ppm^a y mg/m³ b, respectivamente; añadir "1 ppm/5 ppm STEL" en la columna ppm^a; y añadir lo siguiente a la entrada de butadieno: "Véase 29 CFR 1910.1051; 29 CFR 1910.19(l)", de modo que la entrada lea como sigue: "Butadieno (1,3-Butadieno); Véase 29 CFR 1910.1051; 29 CFR 1910.19(l)."

[FR Doc. 96-27791 Filed 11-1-96; 8:45 am] Billing Code 4510-26-P